



UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

TESIS DOCTORAL

**Análisis espectral de electrogramas almacenados
en desfibrilador automático implantable durante
fibrilación ventricular**

Autor:

Jesús Requena Carrión

Directores:

Dr. José Luis Rojo Álvarez

Dr. Arcadi García Alberola

DEPARTAMENTO DE TEORÍA DE LA SEÑAL Y COMUNICACIONES

Leganes, mayo de 2008

TESIS DOCTORAL

Análisis espectral de electrogramas almacenados en desfibrilador automático implantable durante fibrilación ventricular

Autor: Jesús Requena Carrión

Directores: Dr. José Luis Rojo Álvarez
Dr. Arcadi García Alberola

Firma del Tribunal Calificador:

Firma

Presidente:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Secretario:

Calificación:

Leganés, de de

Resumen

La fibrilación ventricular (FV) es una arritmia cardiaca durante la cual las fibras del corazón se contraen de manera rápida e irregular. La comprensión de la dinámica de la FV sigue siendo incompleta y, específicamente, se ignora cuál es el grado de organización del tejido cardiaco durante esta arritmia. Recientemente, se han desarrollado técnicas de análisis espectral para cuantificar el grado de organización de la dinámica fibrilatoria. En el contexto de la FV, el electrograma (EGM) intracavitario registrado en desfibrilador automático implantable (DAI) constituye un marco clínico idóneo. No obstante, hasta la fecha no se han estudiado cuantitativamente las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI y su efecto sobre el espectro en potencia de los EGM registrados.

En la presente Tesis Doctoral estudiamos, desde un punto de vista experimental y teórico, las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI. En primer lugar, se analizan los efectos del sistema de electrodos sobre las características espectrales de la FV a partir de una base de datos de EGM registrados en DAI. En segundo lugar, se desarrolla un marco teórico general para enlazar la resolución espacial, el espectro de señales electrofisiológicas y la dinámica de la fuente bioeléctrica que induce dichas señales. Finalmente, a partir de dicho marco teórico, se estudian numéricamente la resolución espacial y el espectro en potencia de EGM registrados en DAI.

Nuestro análisis confirma que las características espectrales de las señales cardiacas reflejan las propiedades de captación del sistema de electrodos. El efecto del sistema de electrodos se manifiesta a través de una envolvente espectral de bajas frecuencias para EGM unipolares y de altas frecuencias para EGM bipolares. Como consecuencia, la frecuencia fundamental es una característica robusta, mientras que la frecuencia de pico, la frecuencia mediana y el índice de organización son características sensibles a las propiedades del sistema de electrodos. La resolución espacial del sistema de electrodos se ha revelado como un factor decisivo en la determinación del espectro de las señales cardiacas registradas. En nuestro estudio demostramos que el EGM unipolar posee una resolución más extensa que el EGM bipolar, lo cual explica las características espectrales observadas. Estos resultados tienen implicaciones profundas sobre la interpretación de índices cardiacos espectrales en términos del grado de organización espacio-temporal del tejido cardiaco durante FV.

Abstract

In this Doctoral Dissertation the electrical properties of transvenous leads in Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) are investigated. Firstly, the effect of the design of transvenous ICD leads on ventricular fibrillation (VF) spectrum is analyzed based on a database consisting of ICD-stored electrograms (EGM). Secondly, a theoretical framework is proposed that links the spatial resolution of leads and the power spectrum of electrophysiological signals with the spatiotemporal dynamics of bioelectric sources. Finally, the spatial resolution of transvenous ICD leads and the power spectrum of ICD-stored EGM are analyzed numerically.

This study confirms that spectral features of cardiac signals are affected by the design of the lead. Specifically, unipolar EGM show a low frequency spectral envelope whereas bipolar EGM show a high frequency spectral envelope. As a consequence, fundamental frequency is a robust measurement, while peak frequency, median frequency and organization index are sensitive to the design of the lead. Furthermore, it is demonstrated that the spatial resolution of the lead has a central role in determining the power spectrum of electrophysiological signals. The numerical analysis of the spatial resolution of ICD leads shows that unipolar leads have a larger spatial resolution than bipolar leads. These discrepancies explain the features observed in the analysis of the power spectrum of ICD-stored EGM. These results must be taken into consideration when interpreting spectral measurements in terms of the spatiotemporal organization of cardiac tissue during VF.

Agradecimientos

Esta disertación es la culminación de innumerables experiencias personales, muchas de las cuales han dejado en mí, solamente, una disimulada impronta. Enumerar a todas las personas e instituciones que me han apoyado e inspirado en estos últimos años se me revela ahora, necesariamente, como una tarea incompleta y, por lo tanto, ingrata. Sin embargo, aun a riesgo de caer en la grave falta de la ingratitud, me complace recordar, en este breve espacio, los nombres de aquéllos que, sin duda, han ocupado un lugar destacado.

Mi afortunado viraje hacia la encrucijada entre la ingeniería y la electrofisiología cardiaca se lo debo al Dr. José Luis Rojo Álvarez, que durante estos años ha asumido la gran responsabilidad de dirigir el desarrollo de mi Tesis Doctoral. Sin la confianza que ha depositado en mí, su sinceridad, su proximidad y sus consejos esta Tesis Doctoral y muchos logros personales no habrían visto la luz. El Dr. Arcadi García Alberola, codirector de mi Tesis Doctoral, ha sido siempre para mí una gran fuente de estimulación intelectual. Muchos son sus atributos personales, si bien entre todos ellos me gustaría destacar su amabilidad y su gran sentido del humor. Dentro del plano económico, me gustaría agradecerle a la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid la concesión de una beca de Formación de Personal Investigador. Además, esta Tesis Doctoral ha sido parcialmente financiada por dos proyectos de investigación a cargo de Boston Scientific y por el Proyecto TEC2007-68096-CO2/TCM del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia.

En el *Institute for Cardiovascular Research* de Syracuse, N. Y., recibí un trato envidiable. El entusiasmo, la perspicacia, la experiencia y el carisma del Prof. José Jalife han dejado en mí una huella imperecedera. Junto a Paloma Jalife, ambos consiguieron que me sintiera como en casa. Además, les estoy agradecido al Dr. Omer Berenfeld, al Dr. Mario Delmar y al resto de compañeros del *Institute for Cardiovascular Research* por su gran acogida. En la *Tampereen Teknillinen Yliopisto* de Tampere, Finlandia, tuve la suerte de asistir a las clases del Dr. Jaakko Malmivuo. Esta experiencia me reveló, una vez más, el placer de la enseñanza. A Juho Väisänen le estoy agradecido por el entusiasmo con el que hemos trabajado desde entonces.

Mis queridos amigos Antonio, Alfonso y Felipe han estado siempre a mi lado durante todo este tiempo. Ha sido un placer estar cerca de ellos y compartir nuestras experiencias, y será un placer seguir así en el futuro. Finalmente, me

gustaría cerrar los agradecimientos dejando constancia del infinito cariño que siento por mi familia. A mis padres, a mis hermanos y a mis tíos les debo muchos años de amor, apoyo, paciencia y aprendizaje. A Jenni y al (ya no tan) pequeño Lentti les agradezco la maravillosa experiencia de compartir nuestras vidas. A ambos les confieso mi amor y les dedico esta Tesis Doctoral.

Índice general

Resumen	I
Abstract	III
Agradecimientos	V
Acrónimos	XI
1. Introducción	1
1.1. Motivación	2
1.2. Objetivos	6
1.3. Metodología	7
1.3.1. Modelado	7
1.3.2. Datos experimentales	12
1.3.3. Herramientas	14
1.4. Estructura	16
I Análisis de robustez	19
2. El desfibrilador automático implantable	21
2.1. Introducción	22
2.2. Arritmias cardiacas	23
2.2.1. Bases electrofisiológicas	24
2.2.2. Clasificación de las arritmias	27
2.3. Diseño e historia del DAI	31
2.4. Arquitectura del DAI	33
2.4.1. PRM	34

2.4.2.	Generador de pulsos	35
2.4.3.	Sistemas de electrodos	37
2.5.	Detección de arritmias en DAI	42
2.5.1.	Calidad objetivo	43
2.5.2.	Evolución y tendencias	44
2.5.3.	Métodos actuales	45
3.	Análisis espectral de electrogramas intracavitarios durante FV	49
3.1.	Introducción	50
3.2.	Métodos	53
3.2.1.	Modelo de índice cardiaco en DAI	53
3.2.2.	Base de datos de EGM	56
3.2.3.	Análisis espectral	58
3.2.4.	Análisis de robustez	62
3.2.5.	Condiciones de medida	69
3.3.	Resultados	70
3.4.	Conclusiones	80
II	Resolución y espectro en electrofisiología	83
4.	Dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas	85
4.1.	Introducción	86
4.2.	Modelo de fuente bioeléctrica	92
4.3.	Colecciones finitas de procesos	95
4.3.1.	Procesos escalares	96
4.3.2.	Procesos vectoriales	102
4.4.	Distribuciones de procesos	106
4.4.1.	Correlación	107
4.4.2.	Modelos de dinámica de segundo orden	108
4.4.3.	Potencia media	119
4.4.4.	Espectro	119
4.5.	Conclusiones	121
5.	Resolución y espectro de señales electrofisiológicas	123
5.1.	Introducción	124
5.2.	Planteamiento general	128

5.3.	Modelo de señal electrofisiológica	131
5.3.1.	Función de sensibilidad	132
5.3.2.	El principio de reciprocidad	135
5.3.3.	Modelos de captación	136
5.4.	Resolución de sistemas de electrodos	140
5.4.1.	Potencia media captada	143
5.4.2.	Definición de resolución de sistemas de electrodos	149
5.4.3.	Simulaciones	152
5.5.	Espectro en señales electrofisiológicas	157
5.5.1.	Operador de Fourier-Stieltjes	158
5.5.2.	Autocorrelación captada	162
5.5.3.	Espectro captado	165
5.5.4.	Simulaciones	174
5.6.	Conclusiones	179

III Resolución y espectro en DAI 183

6. Estimación de la resolución y del espectro en DAI 185

6.1.	Introducción	186
6.2.	Estimación de la resolución	189
6.2.1.	Generación de señales sintéticas	190
6.2.2.	Estimación de la DCM	192
6.2.3.	Estimación de regiones de mínimo volumen	194
6.3.	Estimación de la envolvente espectral	196
6.4.	Resolución y espectro en DAI	198
6.4.1.	Modelo anatómico	199
6.4.2.	Modelo de fuente bioeléctrica cardiaca	203
6.4.3.	Modelos de función de sensibilidad	205
6.4.4.	Estimación de la contribución	207
6.4.5.	Estimación de la resolución	210
6.4.6.	Comparación de espectros	212
6.5.	Conclusiones	216

7. Discusión y conclusiones 219

7.1.	Análisis espectral en electrocardiología	219
------	--	-----

7.2. Estudio de los mecanismos de la FV en DAI	223
7.3. Aportaciones originales presentadas	225
7.4. Conclusiones y líneas futuras	232
Bibliografía y referencias	237

Acrónimos y abreviaturas

A lo largo de esta Tesis Doctoral se mantendrán en su forma original aquellos acrónimos derivados de una expresión inglesa cuyo uso se encuentre extendido en la literatura científica.

AD	Aurícula Derecha
DPA	Duración del Potencial de Acción
DAI	Desfibrilador Automático Implantable
DCM	Diferencia Cuadrática Media
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EGM	Electrograma
FA	Fibrilación Auricular
FD	Frecuencia Dominante
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FF	Frecuencia Fundamental
FLA	Flúter Auricular
FM	Frecuencia Mediana
FP	Frecuencia de Pico
FV	Fibrilación Ventricular
HSV	<i>Half Sensitivity Volume</i>
IO	Índice de Organización
LTI	<i>Linear Time Invariant</i>
MDF	Método de Diferencias Finitas
MSC	Muerte Súbita Cardíaca
PRM	<i>Programmer Recorder/Monitor</i>
RS	Ritmo Sinusal

TV	Taquicardia Ventricular
TSV	Taquicardia Supraventricular
VCS	Vena Cava Superior
VC	Velocidad de Conducción
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo

Capítulo 1

Introducción

‘You’re really not going to like it,’ observed Deep Thought. ‘Tell us!’
‘Alright, said Deep Thought. The Answer to the Great Question...’ ‘Yes...!’
‘Of Life, the Universe and Everything...’ said Deep Thought. ‘Yes...!’
‘Is,’ said Deep Thought, and paused. ‘Yes...!’
‘Is...’ ‘Yes...!!!...?’
‘Forty-two,’ said Deep Thought, with infinite majesty and calm.

Douglas Adams – The Hitch Hiker’s Guide to the Galaxy

La presente Tesis Doctoral se enmarca dentro del estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas mediante procesamiento digital de señales registradas por sistemas de electrodos. Dentro de este contexto, en esta disertación analizamos las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en desfibrilador automático implantable (DAI), con el fin de establecer cuáles son sus efectos sobre la medida de índices espectrales definidos sobre electrogramas (EGM) intracavitarios registrados durante episodios de fibrilación ventricular (FV). En este primer capítulo reunimos los principales elementos del proyecto de investigación que se han materializado en la disertación plasmada en este documento. En primer lugar, introducimos la motivación y el estado del arte. Seguidamente, exponemos el objetivo general y los objetivos específicos propuestos. Después, detallamos la metodología que hemos seguido para la consecución de tales objetivos y, por último, presentamos la estructura y las aportaciones originales de esta Tesis Doctoral.

1.1. Motivación

Las enfermedades de origen cardiovascular constituyen hoy en día la principal causa de mortalidad a escala mundial. Según las estimaciones más recientes, las enfermedades cardiovasculares acaparan un 30 % de dicha mortalidad [92], por lo que en conjunto representan un problema de salud de gran impacto clínico, social y económico. Aproximadamente un 40 % de las defunciones debidas a enfermedades cardiovasculares están asociadas a muerte súbita de origen cardiaco (MSC) [97], de las cuales cerca de un 80 % son provocadas por taquiarritmias ventriculares, desórdenes del ritmo cardiaco que impiden la contracción efectiva de las cavidades ventriculares del corazón y reducen considerablemente el bombeo efectivo de sangre.

La arritmia cardiaca más documentado en casos de MSC es la FV [33]. La FV es habitualmente descrita como una actividad fraccionada, caótica y asíncrona de los ventrículos, o también como una actividad irregular y totalmente desorganizada [10]. No obstante, algunos trabajos apuntan a que la FV no es un ritmo totalmente desorganizado y puede poseer un alto grado de organización espacio-temporal [150] [27]. Específicamente, la descripción de registros de FV en el dominio de la frecuencia ha revelado rasgos distintivos de la dinámica de la FV. En el electrocardiograma (ECG), la FV se caracteriza por una distribución espectral de potencia concentrada en una banda estrecha de frecuencias, entre 3 y 7 Hz, cuyo máximo se denomina generalmente frecuencia de pico o frecuencia dominante (FD) [56] [104] [146] [26]. La FD ha sido utilizada sola o junto a otros parámetros espectrales, en algoritmos automáticos de detección de FV [9] y como predictor del éxito de la desfibrilación [146] [3] [147] [37] [64]. Adicionalmente, se ha observado que la evolución de la frecuencia mediana (FM) es un patrón espectral que caracteriza la duración de un episodio de FV [35].

Más recientemente, dos métodos basados en análisis espectral de EGM intracavitarios se han desarrollado para cuantificar la organización espacio-temporal del tejido cardiaco durante fibrilación. Por un lado, Everett et al han definido

un índice de organización a partir del espectro en potencia de un registro global de la actividad eléctrica auricular [39] [40]. Por otro lado, se está utilizando la FD de registros locales de la actividad eléctrica cardiaca y en registros de mapeo óptico como una medida indirecta de la tasa de activación local [108]. Mediante esta técnica, se han observado en experimentos con animales diferencias regionales en los ventrículos durante FV [165] [138] y en las aurículas durante fibrilación auricular (FA) [90] [80] [139] [141].

La combinación de índices espectrales obtenidos de registros eléctricos puede arrojar luz, por lo tanto, sobre los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV. No obstante, la caracterización espectral de la FV basada en el ECG puede ser incompleta en humanos, ya que, debido a su letalidad, es difícil conseguir registros [25]. Por el contrario, el EGM intracavitario almacenado en DAI puede proporcionar un marco apropiado para el estudio de la FV en humanos. El DAI es un dispositivo de soporte vital autónomo indicado en pacientes con riesgo elevado de sufrir episodios de MSC de naturaleza arrítmica, principalmente taquicardia ventricular (TV) y FV, cuyos principios terapéuticos se basan en la aplicación de una descarga eléctrica de alta energía que interrumpe el ritmo maligno subyacente. Podemos destacar varios aspectos de este dispositivo por los cuales constituiría un marco experimental idóneo para estudiar los mecanismos de la FV en humanos. En primer lugar, la amplia difusión del DAI en el mundo occidental, unida a la posibilidad de recuperar los EGM registrados durante FV, daría acceso a un gran número de episodios de FV de diversa etiología y terminación. En segundo lugar, los dispositivos actuales pueden registrar simultáneamente eventos eléctricos mediante diferentes sistemas de electrodos. Por lo tanto, el DAI podría proporcionar descripciones complementarias del mismo episodio de FV mediante el análisis de los EGM registrados por cada sistema de electrodos. Finalmente, desde una perspectiva clínica, el historial y el seguimiento de un paciente portador de DAI podría complementar la descripción de un episodio de FV y, además, permitiría estudiar la reproducibilidad de las características estudiadas. Consecuentemente, es de esperar que el análisis retrospectivo de EGM intracavitarios almacenados en DAI

aporte nueva evidencia experimental sobre los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV. Adicionalmente, la caracterización de la FV en EGM registrados en DAI podría mejorar las prestaciones de los métodos automáticos de detección de FV, así como la eficacia de la terapia de desfibrilación [150].

El análisis espectral de EGM intracavitarios almacenados en DAI podría proporcionar, por lo tanto, nueva evidencia experimental de gran importancia para el estudio de los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV en humanos. Dicha evidencia experimental puede articularse a través de la definición de índices espectrales que cuantifiquen propiedades de la dinámica espacio-temporal del tejido cardíaco durante FV. El mayor reto de este planteamiento consistiría, entonces, en dotar a cada índice espectral definido sobre EGM intracavitarios registrados en DAI de un significado en términos de la dinámica cardíaca subyacente. De esta manera, información relevante desde un punto de vista fisiológico podría ser identificada y separada de otros efectos del sistema de medida, que está constituido, principalmente, por el sistema de electrodos. Por otro lado, debido a la reducción de dimensionalidad derivada de la integración de la dinámica tridimensional del corazón en la dinámica monodimensional de un EGM intracavitario, el estudio de la resolución espacial del sistema de electrodos en DAI debe ser considerado complementariamente. Desde esta perspectiva, cada índice espectral obtenido a partir de un EGM intracavitario puede considerarse descriptor de la dinámica de una región delimitada del corazón, esto es, de la resolución espacial del sistema de electrodos.

Hasta la fecha, los trabajos de análisis espectral aplicados a DAI han sido escasos y se han basado, generalmente, en aproximaciones de tipo caja negra. Específicamente, no se ha cuantificado la robustez de los índices espectrales previamente definidos. Mediante el análisis de la robustez de un índice espectral se podría reducir el impacto negativo de fuentes de variabilidad externas en estudios poblacionales de EGM registrados durante FV. Adicionalmente, el análisis de robustez permitiría crear marcos experimentales conmensurables y, al mismo tiempo, podría revelar aspectos previamente desconocidos de los propios índices

espectrales. Por otro lado, para dotar de significado a un índice espectral, es fundamental establecer una relación entre la dinámica del tejido cardiaco, de una parte, y el espectro en potencia de los EGM analizados, de otra. Actualmente, a pesar de que desde fechas tan tempranas como la década de los años 50 del siglo pasado las técnicas de análisis espectral han sido utilizadas en electrofisiología cardiaca [79] [78], esta disciplina sigue adoleciendo de un marco teórico apropiado en análisis espectral. No obstante, las técnicas de análisis espectral pueden considerarse consolidadas desde que Norbert Wiener publicara su trabajo sobre análisis armónico generalizado en 1930 [161], y las ecuaciones que rigen la síntesis de señales cardiacas a partir de la actividad eléctrica del corazón han sido rigurosamente estudiadas desde los trabajos de McFee y Johnston en 1953 [94] [95] [96]. Por lo tanto, a partir de ambos elementos sería posible, en principio, construir un marco teórico para análisis espectral en electrofisiología cardiaca, dentro del cual pudiesen ser caracterizados los efectos del sistema de electrodos sobre el espectro de los EGM intracavitarios registrados.

Es necesario considerar las dificultades potenciales de la aplicación práctica de tal marco teórico al análisis de índices espectrales en EGM almacenados en DAI durante FV. Si bien pueden construirse descripciones del cuerpo humano como medio conductor y como fuente bioeléctrica basadas en modelos matemáticos simples, en algunos escenarios dichas simplificaciones pueden resultar insuficientes. Como consecuencia, es necesario desarrollar herramientas que permitan adaptar el marco teórico a situaciones prácticas reales, en particular al análisis espectral de EGM intracavitarios almacenados en DAI. En este contexto, las técnicas de análisis numérico basadas en simulaciones por ordenador pueden proporcionar un entorno idóneo allá donde no es posible describir la realidad mediante modelos matemáticos simples. Las simulaciones numéricas son métodos matemáticos ampliamente extendidos en la práctica científica, y en electrofisiología cardiaca han sido utilizadas para investigar la dinámica espacio-temporal del tejido cardiaco, para estudiar las propiedades bioeléctricas del cuerpo humano y para analizar señales cardiacas [111] [136] [162] [166].

1.2. Objetivos

Esta Tesis Doctoral se enmarca dentro del estudio de la dinámica de la FV mediante procesado digital de señales registradas por sistemas de electrodos. Dentro de este contexto, nuestro objetivo es analizar las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI, con el fin de establecer cuáles son sus efectos sobre la medida de índices espectrales definidos sobre EGM registrados durante FV. Para abordar este objetivo general proponemos los siguientes objetivos concretos:

1. **Evaluar la robustez de índices espectrales definidos sobre EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV.** Mediante este análisis se persigue, en primer lugar, reducir el impacto negativo de fuentes de variabilidad externas en estudios basados en el análisis espectral de poblaciones de EGM registrados durante FV; en segundo lugar, aportar evidencia experimental para crear marcos experimentales conmensurables y, finalmente, estudiar la naturaleza de los propios índices espectrales.
2. **Constuir un marco teórico que establezca una relación entre la resolución y el espectro de señales cardiacas, y la dinámica del tejido cardiaco.** Este marco teórico constituiría un paso previo a la interpretación de índices espectrales en términos de la dinámica espacio-temporal del tejido cardiaco subyacente, permitiendo así que información fisiológicamente relevante pueda ser identificada y separada de otros efectos del sistema de electrodos.
3. **Analizar la resolución y el espectro de EGM intracavitarios almacenados en DAI a partir de un formalismo que incluya explícitamente la dinámica del tejido cardiaco.** Este análisis proporcionaría un nexo entre las observaciones derivadas del análisis de robustez de índices espectrales definidos sobre EGM intracavitarios registrados en DAI, y el marco teórico desarrollado para relacionar la resolución y el espectro de señales cardiacas, y la dinámica del tejido cardiaco.

El objetivo concreto 3 es, por lo tanto, el punto de convergencia de dos aproximaciones al análisis de las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI, y de su relación con la resolución y el espectro de EGM intracavitarios registrados por aquéllos. La primera aproximación es de carácter experimental, y queda reflejada en el objetivo concreto 1. La segunda es, sin embargo de carácter teórico, y queda recogida en el objetivo concreto 2. Por lo tanto, el objetivo concreto 3 podría servir tanto para explicar las observaciones realizadas en el análisis experimental, como para corroborar las predicciones del análisis teórico.

1.3. Metodología

El principio metodológico fundamental de esta Tesis Doctoral es la experimentación controlada, es decir, la experimentación capaz de producir resultados repetibles [24]. Este principio está presente en todos los aspectos del desarrollo del proyecto de investigación que se ha materializado en la presente Tesis Doctoral. El principio de experimentación controlada se manifiesta en nuestro proyecto de investigación tanto en el análisis de robustez, como en la matematización de los sistemas bioeléctricos y biológicos involucrados. De partida, en esta disertación prescindimos de consideraciones fenomenológicas y optamos por una estrategia en la que se incluyen explícitamente modelos teóricos para los mecanismos de dichos sistemas. Adicionalmente, en nuestra aproximación al estudio de los mecanismos de FV es determinante la definición de aspectos metodológicos particulares, como la formación, la recolección de evidencia experimental y la selección de herramientas de cálculo y de análisis. A continuación, describimos los principales aspectos metodológicos de esta Tesis Doctoral, que agruparemos en las siguientes categorías: modelado, datos experimentales y herramientas de análisis.

1.3.1. Modelado

En la tradición científica, el término *modelo* adquiere diversos significados [21]. En primer lugar, puede ser una representación visual o una analogía familiar de

un fenómeno físico que se está estudiando. En segundo lugar, puede entenderse como el mecanismo subyacente al fenómeno físico estudiado. En tercer lugar, puede identificarse con cualquier teoría física completa. Por último, puede ser una teoría específica, es decir, una teoría general aplicada a un sistema particular. Este último sentido es el que se adopta en la presente disertación. Utilizando la terminología del programa de investigación propuesto por Lakatos [24], un modelo equivale a un núcleo central, es decir, a una teoría general, más un cinturón protector, que especifica el conjunto de condiciones de contorno. Entre los principales objetivos perseguidos mediante el uso de modelos destacan la comprensión cualitativa de una teoría general, la experimentación heurística, y la estimación y valoración cuantitativa dentro de un marco teórico particular [121]. Cualquier enfoque no fenomenológico que nazca de suposiciones acerca de la naturaleza de las entidades observadas debe constar, por lo tanto, de un modelo. En el enfoque no fenomenológico que aquí proponemos para estudiar la FV a partir del análisis de EGM intracavitarios en DAI, podemos distinguir estrategias de modelado en tres niveles distintos, a saber, (1) modelado de índices cardiacos, (2) modelado de señales electrofisiológicas cardiacas y (3) modelado de la dinámica del corazón. En general, este enfoque puede aportar ventajas conceptuales y computacionales.

Modelado de índices cardiacos

Un índice cardiaco es, en general, la medida de una magnitud definida sobre un fenómeno observable que se puede asociar a la actividad del corazón. Con la introducción de técnicas propias de las Tecnologías de la Información y de las Ciencias de la Computación, las magnitudes involucradas han dejado de ser de naturaleza exclusivamente física, o analógica, a ser simultáneamente de naturaleza física y algorítmica, o digital. En un modelo de índice cardiaco pueden distinguirse, pues, dos etapas: por un lado, una etapa de adquisición (etapa física) y, por otro, una etapa de procesado y análisis (etapa algorítmica). Adicionalmente, puede considerarse el fenómeno físico subyacente, en este caso la dinámica cardiaca. Según este esquema, la dinámica cardiaca es observada de manera indirecta mediante

el registro, en la etapa de adquisición, de una magnitud de naturaleza física. En electrofisiología cardiaca, dicha magnitud corresponde al potencial eléctrico generado por la actividad eléctrica del tejido cardiaco. De esta manera, la dinámica cardiaca, siendo un proceso cambiante en el tiempo definido sobre un volumen tridimensional, es reducida a un proceso escalar cambiante en el tiempo, esto es, a una señal cardiaca. Posteriormente, durante la etapa de análisis se aplica un método sobre la señal electrofisiológica cardiaca, del cual se obtiene un índice cardiaco. Dicho índice es esencialmente un estimador de la dinámica cardiaca.

Este modelo de índice cardiaco es adecuado para explicar tanto procedimientos tradicionales basados en criterios morfológicos aplicados mediante simple inspección, como procedimientos avanzados basados en procesamiento digital de señal, de los cuales el análisis espectral constituye un ejemplo paradigmático. La propuesta de este modelo de índice cardiaco es clave en la investigación de la robustez de índices espectrales, ya que permite identificar factores que constituyen potenciales fuentes de variabilidad. Entre los principales factores involucrados en la etapa de adquisición podemos mencionar las características físicas del sistema de electrodos y las especificaciones de la conversión analógico-digital. Por otro lado, entre los factores de la etapa de procesamiento y análisis podemos señalar el algoritmo implementado y los valores de los parámetros internos de dicho algoritmo. Todos estos factores pueden considerarse fuentes de variabilidad. Dicho de otro modo, estos factores son en principio ajenos al proceso de interés, esto es, la dinámica cardiaca. Por lo tanto, la identificación de factores de variabilidad constituye un paso previo a la definición de métodos robustos de caracterización de la FV.

Modelado de señales electrofisiológicas cardiacas

Una señal electrofisiológica cardiaca describe la evolución temporal de un potencial eléctrico inducido por la actividad eléctrica del corazón en el cuerpo humano. Para estudiar la manifestación de la dinámica cardiaca durante FV en la dinámica de la señal electrofisiológica cardiaca, es necesario disponer de un modelo de señal electrofisiológica cardiaca. En general, la cantidad de información

contenida en la dinámica de la señal electrofisiológica cardiaca puede ser insuficiente para describir completamente la dinámica cardiaca. Más aún, podemos esperar que distintas señales electrofisiológicas cardiacas proporcionen información cualitativamente distinta sobre la dinámica cardiaca. Este planteamiento queda reflejado en el reto de la electrocardiología actual, formulado en el interrogante *cuáles son los límites de la electrocardiología* [86]. Una respuesta a esta compleja cuestión debe partir de una definición de información sobre señales electrofisiológicas cardiacas, acompañada de un método para su estimación. Un modelo de señal electrofisiológica cardiaca es, pues, de gran importancia, ya que permite establecer un nexo entre la dinámica del corazón, de un lado, y la dinámica de las señales electrofisiológicas registradas, de otro.

Para modelar una señal electrofisiológica es necesario describir las propiedades del cuerpo humano dentro de la disciplina del bioelectromagnetismo. Según el bioelectromagnetismo, el cuerpo humano es simultáneamente un medio conductor y una fuente bioeléctrica [88]. Un medio conductor es un sistema en el que pueden establecerse campos eléctricos, mientras que una fuente bioeléctrica es un sistema capaz de generar energía eléctrica. En electrofisiología cardiaca, pues, el corazón es la fuente bioeléctrica, y los tejidos del cuerpo humano constituyen el medio conductor. Empleando, una vez más, la terminología de Lakatos, el núcleo central del modelo de señal cardiaca consiste en las Ecuaciones de Maxwell, mientras que el cinturón protector lo conforman una descripción anatómica detallada del cuerpo humano, junto con las conductividades asociadas a cada tejido, y una descripción de la actividad eléctrica del tejido cardiaco. Dicho cinturón protector es indispensable para especificar la distribución de potenciales eléctricos inducidos por el corazón en el cuerpo humano. Matemáticamente, existen diversas formulaciones equivalentes para describir la distribución de potenciales eléctricos sobre el cuerpo humano [111] [136] [88]. Una de estas formulaciones se basa en el concepto de función de sensibilidad de un sistema de electrodos, conocida en inglés como *Lead Field* [88]. Esta formulación es conveniente tanto en el plano conceptual como, caso de ser implementada numéricamente en un ordenador, en el plano

computacional. En esta Tesis Doctoral, para modelar una señal electrofisiológica cardiaca adoptaremos un enfoque basado en la función de sensibilidad de un sistema de electrodos.

Modelado de dinámica cardiaca

La función cardiaca depende de la dinámica cardiaca. Adicionalmente, la dinámica cardiaca determina los potenciales eléctricos registrados mediante sistemas de electrodos, que dan lugar a las señales electrofisiológicas cardiacas. Una descripción de la dinámica cardiaca proporciona los cimientos para la definición de una medida de información. Mediante un modelo de dinámica cardiaca, combinado con un modelo de señal electrofisiológica cardiaca, podemos establecer la conexión necesaria para discernir cómo y en qué medida la información de la dinámica cardiaca es recogida en índices cardiacos definidos sobre una señal electrofisiológica cardiaca. En esta disertación proponemos dos modelos para la dinámica cardiaca. El primer modelo es de naturaleza descriptiva y es una extensión de la noción de estadísticos de segundo orden para magnitudes escalares cambiantes en el tiempo. Dicha extensión permite describir la variación en el tiempo de magnitudes distribuidas en el espacio, y es formalmente similar a otras extensiones realizadas en el seno de disciplinas científicas tales como la óptica estadística [53] [16] [89].

El segundo modelo está basado en una formulación matemática de los mecanismos que generan la dinámica cardiaca, y se construye a partir de consideraciones electrofisiológicas sobre el tejido cardiaco. El tejido cardiaco es un sistema excitable complejo compuesto por un elevado número de elementos individuales, las fibras musculares cardiacas, caracterizados por una dinámica intrínseca y por interacciones entre sí [162]. Matemáticamente, el comportamiento de una fibra muscular cardiaca ha sido descrito mediante dos formalismos bien conocidos en física, a saber, ecuaciones diferenciales y autómatas celulares [152] [163] [111] [136]. La diferencia fundamental entre ambas formulaciones estriba en que, mientras que la primera incluye en su definición variables continuas, la segunda incluye variables de naturaleza discreta. Además, en la mayoría de los casos el nivel de detalle

de las descripciones basadas en ecuaciones diferenciales es microscópico, mientras que el nivel de detalle de las descripciones basadas en autómatas celulares es macroscópico. Los modelos basados en ecuaciones diferenciales, o de reacción-difusión, están inspirados, de un lado, en el pionero trabajo de Hodgkin y Huxley sobre las corrientes iónicas del axón gigante del calamar [60] [59], mediante el cual se describe la dinámica intrínseca de un elemento excitable (reacción), y, de otro, en la ecuación del cable, mediante la cual se describe la interacción entre elementos (difusión) [111]. Los orígenes de los modelos basados en el formalismo del autómata celular pueden trazarse hasta los pioneros trabajos de Wiener y Rosenblueth [160], y se denominan así como consecuencia de su formulación semi-algorítmica. Si bien en la literatura suelen presentarse los modelos de autómatas celulares como meras simplificaciones de los modelos basados en ecuaciones diferenciales, según apuntan algunos autores no existen razones para afirmar que el poder expresivo de los primeros sea menor que el de los segundos [152]. No obstante, debido, precisamente, a su formulación semi-algorítmica, la familia de modelos de autómatas celulares es conceptualmente más sencilla y computacionalmente menos exigente.

Una de las aportaciones de la presente proyecto de Tesis Doctoral consiste en la propuesta de un modelo de dinámica cardiaca basado en las propiedades de restitución eléctrica del tejido cardiaco [122] [4]. Dicho modelo reproduce los fenómenos de restitución del potencial de acción y de la velocidad de conducción, así como el fenómeno de curvatura. Su simplicidad computacional lo hace idóneo para implementaciones a gran escala en ordenador como, por ejemplo, para simular la totalidad del corazón. Mediante simulaciones es posible reproducir los principales mecanismos de FV propuestos en la literatura y sintetizar, simultáneamente, señales electrofisiológicas cardiacas.

1.3.2. Datos experimentales

Para la consecución de los objetivos propuestos podemos distinguir dos conjuntos de datos que deben ser incorporados a la metodología presentada:

- Condiciones de contorno. Son datos que describen aspectos relevantes para la investigación de los sistemas físicos y biológicos estudiados. Las condiciones de contorno, junto a una teoría general, constituyen el modelo de dicho sistema y determinan su comportamiento.
- Señales cardiacas. Son procesos que informan sobre la dinámica cardiaca subyacente, es decir, constituyen observaciones indirectas de dicha dinámica. La información recogida queda reflejada en rasgos de la señal cardiaca, que pueden ser medidos como índices cardiacos.

En la construcción de los modelos propuestos es necesario especificar las condiciones de contorno. En primer lugar, en el modelado de índices cardiacos deben considerarse, por un lado, las características de la etapa de adquisición, entre las que se encuentra el diseño del sistema de electrodos y del conversor analógico-digital, y por otro las características de la etapa de procesado y análisis, como el tipo de métodos de procesado y el valor de sus parámetros internos. En segundo lugar, en el modelado de señales cardiacas deben recogerse las descripciones del cuerpo humano como medio conductor y como fuente bioeléctrica. Para el medio conductor, hemos tomado como referencia la anatomía proporcionada por el proyecto *Visible Human Man* [1], al cual hemos añadido los valores de las conductividades de los tejidos humanos encontrados en la literatura [70]. Por último, el modelo de dinámica cardiaca, correspondiente a la fuente bioeléctrica, incorpora las curvas de restitución eléctrica del potencial de acción y de la velocidad de conducción en el tejido cardiaco humano.

Las señales electrofisiológicas cardiacas analizadas pueden ser reales o sintéticas. Las señales reales proceden de una base de datos de 4878 EGM intracavitarios almacenados en 342 DAI implantados en pacientes del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, y del Hospital General Gregorio Marañón de Madrid. Del total de EGM intracavitarios existen 1079 episodios de FV. Las señales sintéticas son generadas mediante simulaciones numéricas de los modelos de señales cardiacas implementados en ordenador. Dado que en una implementación numérica

puede controlarse el valor de todos los parámetros involucrados, la generación de señales sintéticas constituye, al fin y al cabo, un experimento controlado.

1.3.3. Herramientas

Desde una perspectiva clínica, la FV es un ritmo anómalo cardíaco que puede observarse en la población y que puede asociarse estadísticamente a determinadas patologías del corazón. Desde una perspectiva experimental, la FV es un ritmo anómalo cardíaco cuyos mecanismos se desea desentrañar. En ambos casos, los índices obtenidos de señales electrofisiológicas cardíacas proporcionan una descripción de la FV. Por un lado, el análisis estadístico proporciona evidencia sobre la utilidad diagnóstica de un índice, su correlación con otras variables electrofisiológicas y los factores de variabilidad involucrados. Por otro, el análisis de los modelos de índices cardíacos, combinados con modelos de señal electrofisiológica cardíaca y modelos de dinámica cardíaca, puede proporcionar una explicación de la dinámica subyacente y constituye una guía para la propuesta de nuevos índices cardíacos.

Procesado digital de señal

Un gran número de índices cardíacos basados en procesado digital de señal han sido propuestos en la literatura para describir señales cardíacas registradas durante FV [35] [37] [63] [48] [5]. La introducción de índices cardíacos basados en procesado digital de señal ha dado como resultado una reconceptualización del proceso de medida. El esquema clásico de medida ha sido ampliado para incluir magnitudes de naturaleza mixta, tanto física como algorítmica. Es decir, el mismo concepto de observable en un experimento se puede reinterpretar como una entidad de naturaleza física y algorítmica. Como consecuencia, el principio de experimentación controlada requiere un control exhaustivo de todos los factores que intervienen en la obtención del índice cardíaco, ya sean factores físicos o algorítmicos.

Para preservar el principio fundamental de robustez, en la obtención de índices

cardiacos para la caracterización de la FV en señales cardiacas llevamos a cabo una especificación de los factores involucrados en el sistema de medida. Dichos factores están englobados en la etapa de adquisición y en la etapa de procesado. Las señales electrofisiológicas cardiacas son EGM intracavitarios almacenados en DAI, de un lado, y EGM intracavitarios sintetizados mediante simulaciones numéricas, de otro. En ambos casos, el análisis mediante procesado digital de señal proporciona una colección de índices cardiacos con la que se pueden estudiar la dinámica cardiaca durante FV y las fuentes de variabilidad asociadas.

Análisis estadístico

El análisis de la robustez de índices cardiacos medidos en EGM intracavitarios registrados durante FV, asociadas a las etapas de adquisición y procesado, se basa en técnicas estadísticas clásicas [15] [115] y no clásicas [36]. Para ello, cada EGM intracavitario lleva asociado tres conjuntos de datos: el conjunto de las condiciones de adquisición y procesado en que fue analizado, el conjunto de índices cardiacos medidos y, por último, el conjunto de descriptores clínicos. A partir de esta información, se constituyen poblaciones homogéneas y se estudian cambios significativos en la distribución estadística de los índices cardiacos considerados.

Análisis numérico y simulaciones

Un modelo matemático puede ser analizado mediante métodos simbólicos o mediante métodos numéricos. En una estrategia basada en métodos simbólicos, las variables y ecuaciones de un modelo son manipuladas siguiendo las reglas del corpus matemático en el que están formuladas. En una estrategia numérica, sin embargo, las variables y ecuaciones de un modelo se reformulan en términos aritméticos, y las derivaciones siguen las reglas habituales de los lenguajes de primer orden o de predicados. En la mayoría de los casos no es posible aplicar métodos simbólicos y es necesario optar por aproximaciones numéricas. Es interesante recordar que el ordenador tal y como lo conocemos hoy en día, esto es, el computador basado en la arquitectura de von Neumann, tiene sus orígenes en el desarrollo de métodos

numéricos para la resolución de modelos matemáticos de sistemas físicos cuyo comportamiento no podía estudiarse mediante métodos simbólicos [51]. Actualmente, los métodos de análisis numérico y las simulaciones constituyen una de las herramientas más extendidas en la práctica científica. Entre sus principales usos están la exploración cualitativa del comportamiento de un modelo (o experimentación teórica) y la resolución cuantitativa o cálculo [129] [62] [68].

En la presente Tesis Doctoral se implementan numéricamente los modelos de señales cardiacas y de dinámica cardiaca para generar señales sintéticas con las cuales estudiar cuantitativamente la resolución y el espectro de sistemas de electrodos. El método de diferencias finitas (MDF) se aplica en los cálculos asociados a la función de sensibilidad [88], con el cual se puede construir una señal cardiaca a partir del conocimiento de las fuentes cardiacas. Dichas fuentes, se generan implementando el modelo de dinámica cardiaca basado en las curvas de restitución.

1.4. Estructura

Las aportaciones originales presentadas en esta Tesis Doctoral se articulan alrededor de cinco capítulos agrupados en tres partes, en cada una de las cuales abordamos los tres objetivos específicos propuestos en el proyecto de investigación. La Parte I consta de los Capítulos 2 y 3 y tiene como objetivo analizar la robustez de una familia de índices espectrales definidos sobre EGM registrados en DAI durante FV. El Capítulo 2 constituye una introducción a las arritmias cardiacas y a la tecnología del DAI. En la introducción a las arritmias cardiacas ponemos énfasis en las hipótesis actuales sobre los mecanismos de la FV, y en la exposición de la tecnología del DAI incidimos sobre los aspectos estructurales que permiten el registro de EGM intracavitarios, de un lado, y sobre los aspectos lógicos que dan soporte al proceso de detección y discriminación de arritmias, de otro. En el Capítulo 3 exponemos el análisis de la robustez de una familia de índices espectrales definidos sobre EGM registrados en DAI durante FV. Este análisis se basa en métodos de inferencia estadística aplicados sobre medidas de índices

espectrales obtenidas a partir de una base de datos constituida por EGM almacenados en DAI. Específicamente, analizamos el efecto del diseño del sistema de electrodos sobre la medida de la familia de índices espectrales.

En la Parte II proponemos un marco teórico para explicar la resolución espacial y el espectro en potencia de señales cardiacas, a partir de la dinámica del tejido cardiaco y del diseño del sistema de electrodos. Esta parte está formada por los Capítulos 4 y 5. En el Capítulo 4 construimos un modelo descriptivo de segundo orden para la dinámica distribuida de las fuentes bioeléctricas, de las cuales el tejido cardiaco es un caso particular. Para ello, introduciremos los estadísticos de segundo orden distribuidos, demostraremos sus propiedades más importantes e ilustraremos su interpretación mediante la definición de modelos simples de dinámica. En el Capítulo 5 combinamos la descripción de segundo orden de fuentes bioeléctricas con la ecuación de síntesis de la electrofisiología, para establecer una relación entre la resolución y el espectro de señales cardiacas, y la dinámica del tejido cardiaco. Esta relación constituye el paso previo a la interpretación de índices espectrales en términos de la dinámica del tejido cardiaco que genera las señales cardiacas.

La Parte III consta del Capítulo 6. En este capítulo analizamos la resolución y el espectro de EGM intracavitarios almacenados en DAI a partir del marco teórico propuesto en la Parte II de esta disertación. Con este fin, desarrollamos un método numérico basado en simulaciones por ordenador. Gracias a este método numérico podemos resolver, para el caso de EGM registrados por DAI sobre una modelo bioeléctrico realista del cuerpo humano, las ecuaciones del formalismo matemático propuesto en la Parte II, difícilmente abordables mediante los métodos simbólicos clásicos.

Finalmente, en el Capítulo 7 hacemos una recapitulación de las aportaciones originales presentadas en cada una de las partes de que consta la presente disertación. Dicha recapitulación se efectúa desde una perspectiva integradora, poniendo énfasis en los lazos existentes entre dichas aportaciones, en sus diferencias metodológicas y en su complementariedad. Adicionalmente, comentamos las conexiones con otras disciplinas y la posibilidad de exportar los planteamientos y las técni-

cas que hemos desarrollado, a otros problemas similares de la electrofisiología. Por último, en este capítulo proponemos líneas futuras de trabajo que pueden surgir de las aportaciones recogidas en esta Tesis Doctoral.

Parte I

Análisis de robustez

Capítulo 2

El desfibrilador automático implantable

Este capítulo constituye una introducción a las arritmias cardíacas y a la tecnología actual del desfibrilador automático implantable (DAI). En la introducción a las arritmias cardíacas describimos las bases electrofisiológicas del ritmo cardíaco, de un lado, y los principales tipos de arritmias y sus mecanismos asociados, de otro. En la introducción a la tecnología del DAI, presentamos los aspectos estructurales y funcionales más importantes del DAI, junto a los principios básicos de los esquemas de detección y discriminación de arritmias. Dentro del plano estructural, profundizamos en la descripción de los sistemas de electrodos actuales para monitorización de la actividad cardíaca. Esta exposición es más extensa en los aspectos estructurales comunes de las últimas generaciones de DAI, que comprenden las funcionalidades básicas de registro y monitorización de la actividad ventricular para tratamiento de taquiarritmias ventriculares. En el plano funcional, repasamos los principales algoritmos de detección y discriminación de arritmias ventriculares basados en el análisis de electrogramas (EGM) registradas en DAI. A partir de esta descripción del DAI se puede construir un modelo conceptual integrado del proceso de detección de arritmias, que abarca desde la dinámica cardíaca, hasta los índices cardíacos sobre los que se apoyan los esquemas de detección de arritmias.

2.1. Introducción

El DAI es un dispositivo de soporte vital indicado en pacientes con riesgo elevado de sufrir episodios de muerte súbita cardiaca (MSC) de naturaleza arrítmica, principalmente taquicardia ventricular (TV) y fibrilación ventricular (FV). Sus principios terapéuticos se basan en el extensamente documentado, si bien aún controvertido, proceso de interrupción de la actividad cardiaca mediante la aplicación de una descarga eléctrica de alta energía. Cuando dicha interrupción mediada por descarga eléctrica se induce con el fin de restaurar el ritmo normal en un corazón que sufre un proceso fibrilatorio, se habla de *desfibrilación cardiaca*.

Los inicios de la gestación de un sistema automático implantado para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares mediante desfibrilación se remontan a finales de la década de los años 60 del siglo pasado y se atribuyen a Mieczeslaw Mirowski [99]. El DAI fue originalmente concebido como un dispositivo único implantado que aglutinara las funciones de monitorización del ritmo cardiaco, detección de taquiarritmias ventriculares y aplicación de descargas eléctricas desfibrilatorias. Desde el primer implante en humanos en febrero de 1980 y la aprobación del primer modelo comercial por el organismo regulador estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) en 1985 [159], el DAI ha experimentado importantes avances tecnológicos, toda vez que ha conservado su diseño funcional original. Actualmente, las técnicas de implantación quirúrgicas son mínimamente invasivas y las funciones del dispositivo incluyen la monitorización del ritmo cardiaco, la detección de arritmias, la administración de terapia antitaquicárdica y antifibrilatoria, la estimulación antibradicárdica y, finalmente, la resincronización cardiaca.

En este capítulo describimos los principales tipos de arritmias cardiacas y sus mecanismos asociados. Después de esta descripción de las arritmias cardiacas, se exponen las características estructurales que dan soporte al esquema funcional del DAI y se profundiza en la descripción de los sistema de electrodos actuales para monitorización de la actividad cardiaca. Esta exposición es más extensa en los aspectos estructurales comunes de las últimas generaciones de DAI, que comprenden

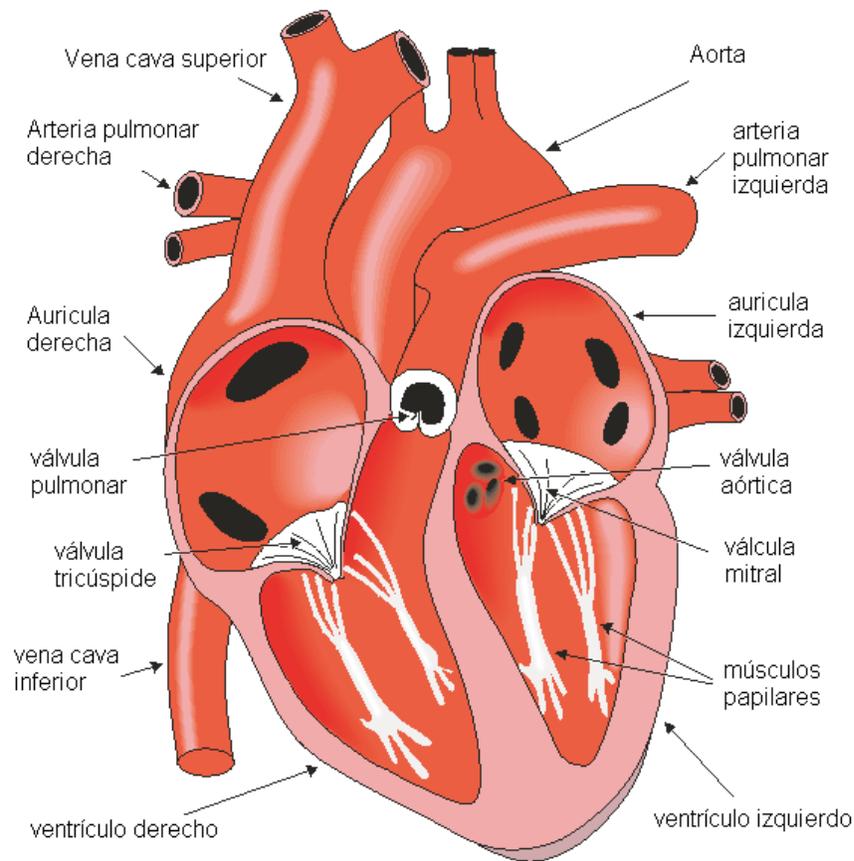


Figura 2.1: Anatomía del corazón.

las funcionalidades básicas de registro y monitorización de la actividad ventricular para tratamiento de la TV y la FV. Finalmente, dentro del plano funcional, se proporciona una panorámica de los principales algoritmos de detección y discriminación de arritmias ventriculares a partir de EGM intracavitarios registrados en DAI.

2.2. Arritmias cardiacas

El corazón es un órgano muscular que actúa como una bomba hidráulica en el circuito cardiovascular [13]. Esta bomba consta de dos mitades que actúan sincronamente y se sitúan en serie en el sistema cardiovascular (Figura 2.1). Por un lado, la mitad derecha impulsa la sangre hacia el circuito pulmonar y, por otro, la mitad

izquierda impulsa la sangre hacia el circuito sistémico. A su vez, cada una de estas mitades están integradas por dos cavidades musculares. La primera cavidad, de entrada, es la aurícula, y su función es impulsar la sangre hacia la segunda, el ventrículo, que impulsa la sangre hacia los circuitos cardiovasculares.

El funcionamiento de las cavidades cardiacas está coordinado por impulsos de naturaleza eléctrica que se generan rítmicamente en el propio corazón y se distribuyen a través de un sistema especializado de conducción. Los mecanismos celulares de acoplamiento de la excitación eléctrica y la contracción son los responsables de que, en última instancia, las cavidades musculares se contraigan ante estímulos eléctricos, dando lugar al latido cardiaco. La sucesión de eventos comprendidos entre dos latidos consecutivos en condiciones normales se denomina ciclo cardiaco. No obstante, en situaciones anormales pueden darse trastornos rítmicos como consecuencia de alteraciones en la generación y/o conducción de los impulso eléctricos del corazón. Este conjunto de trastornos cardiacos se denominan arritmias cardiacas [42], y sus efectos sobre el organismo pueden ser desde positivos, cuando surgen como consecuencia de necesidades fisiológicas, hasta letales si su naturaleza es patológica, como es el caso de la FV.

En esta sección describimos brevemente las características electrofisiológicas del corazón y su relación con el ciclo cardiaco. Después, introducimos los mecanismos más importantes de las arritmias cardiacas y, finalmente, exponemos una clasificación de las arritmias cardiacas, con especial énfasis en la FV.

2.2.1. Bases electrofisiológicas

El músculo cardiaco, o miocardio, está formado por células que poseen la propiedad de la excitabilidad [42] [13]. La excitabilidad es el cambio transitorio de la polaridad del voltaje transmembrana en respuesta a un estímulo suficientemente intenso. En reposo la célula cardiaca está polarizada, es decir, mantiene constante una diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular. Este potencial eléctrico se denomina *potencial de reposo*, y se debe fundamentalmente a diferen-

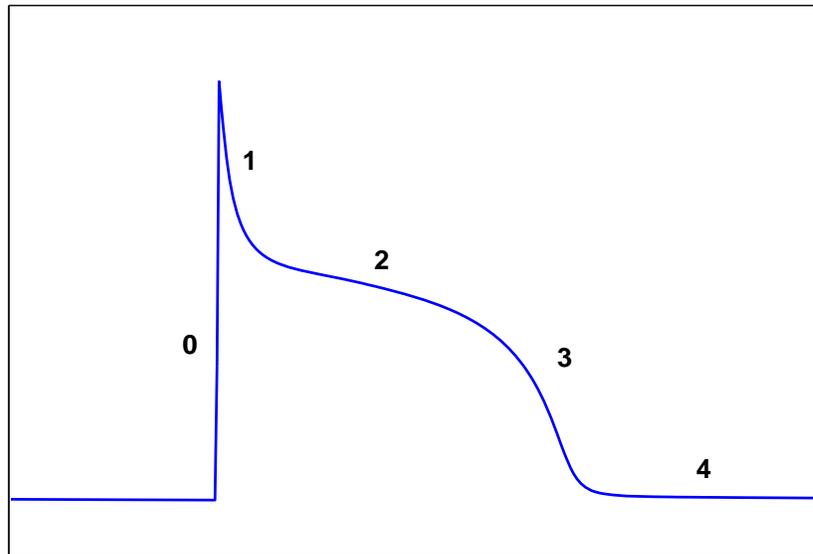


Figura 2.2: Cambio transitorio del voltaje transmembrana de una célula miocárdica durante un potencial de acción y fases del potencial de acción.

cias en la concentración de iones de potasio entre el interior y el exterior celular debidas al flujo de la corriente de potasio I_{K1} . En respuesta a un estímulo eléctrico o mecánico, la permeabilidad de la membrana se modifica y genera un trasiego de iones a través de ella que provoca la *despolarización celular*, es decir, un cambio en el potencial eléctrico transmembrana. Inmediatamente, el equilibrio iónico tiende a restablecerse de forma progresiva durante el proceso denominado *repolarización celular*, y el potencial transmembrana vuelve a los valores de reposo. Al conjunto de estos cambios iónicos se le denomina *potencial de acción transmembrana* (Figura 2.2).

Desde un punto de vista fisiológico, el potencial de acción transmembrana se divide en varias fase. Inicialmente, los canales de sodio de la membrana celular se abren en respuesta a un estímulo. La apertura de los canales de sodio permiten la entrada masiva y muy rápida de sodio al interior de la célula, provocando un cambio en el potencial de transmembrana de -90 mV a $+30$ mV. Este fenómeno constituye la llamada fase 0 del potencial de acción y representa la despolarización

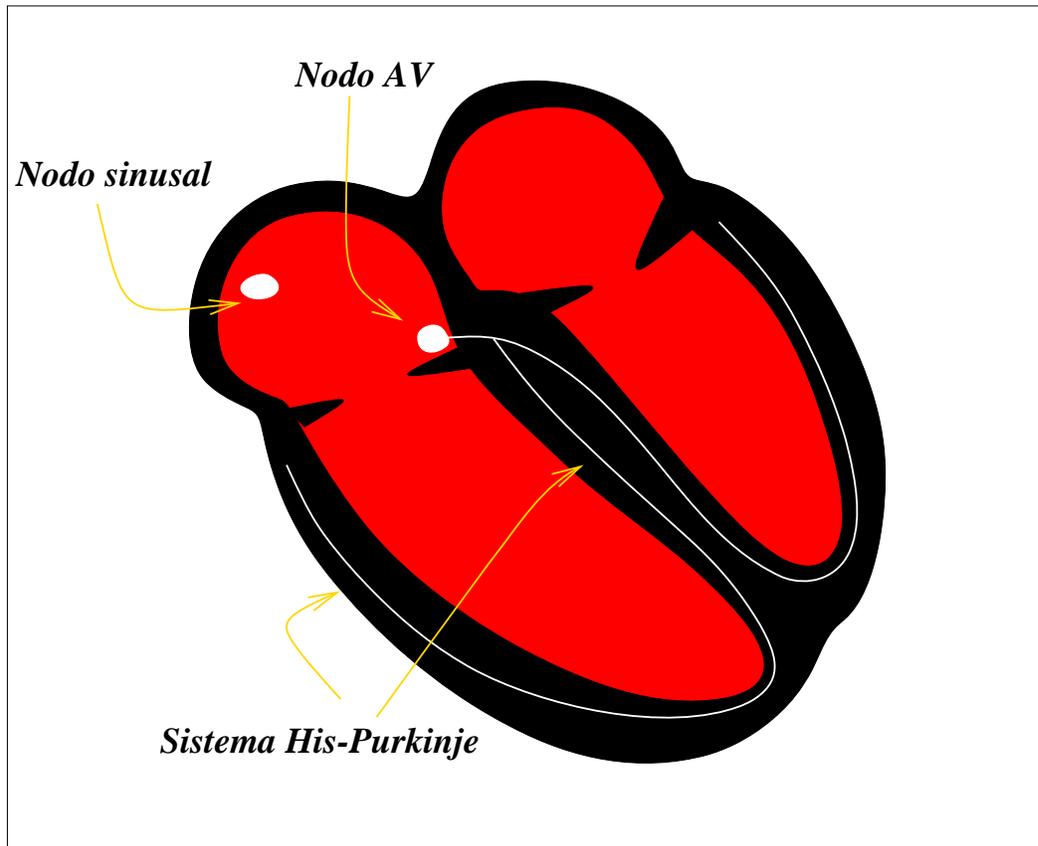


Figura 2.3: Sistema de conducción cardíaco.

celular. Cuando los canales de sodio se inactivan y los canales de potasio se activan se inicia la repolarización celular (fases 1 a 3), durante la cual se restablece lentamente el equilibrio iónico al potencial de reposo (fase 4). Durante gran parte de la repolarización celular, conocida como *periodo refractario absoluto*, la célula es inexcitable ante estímulos de cualquier intensidad. Sin embargo, al final de la fase 3 la aplicación de estímulos de gran intensidad pueden despolarizar la membrana celular. Este intervalo de tiempo recibe el nombre de *periodo refractario relativo*. Durante la fase 4, la célula recupera su excitabilidad normal.

Automatismo cardíaco

Algunas células cardiacas tienen una propiedad denominada *automatismo*. Esta propiedad les permite despolarizarse de manera espontánea sin necesidad de recibir un estímulo externo y, por lo tanto, generar estímulos eléctricos. Las células

automáticas del corazón se sitúan principalmente en el sistema de conducción cardíaco, consistente en el nodo sinusal, el nodo auriculo-ventricular (AV) y el sistema de His-Purkinje (Figura 2.3), formando los marcapasos naturales del corazón. En las células automáticas, la membrana celular se despolariza lentamente durante la fase de reposo debido, principalmente, a la disminución paulatina de la permeabilidad de la membrana celular al potasio. Cuando el potencial transmembrana alcanza un potencial umbral, se inicia la despolarización celular.

El sistema de conducción cardíaco

La despolarización de una región del miocardio genera a su vez estímulos eléctricos que despolarizan las células situadas en la vecindad. De esta manera, un impulso eléctrico generado localmente puede propagarse a otras regiones del miocardio. Para mantener la sucesión ordenada de eventos que dan lugar al ciclo cardíaco, existe un sistema especializado de generación y conducción de impulsos eléctricos (Figura 2.3). En condiciones normales, el impulso eléctrico se genera en el nodo sinusal. Desde el nodo sinusal los impulsos eléctricos se propagan por las aurículas, provocando su contracción. Las aurículas están eléctricamente separadas de los ventrículos por un anillo fibroso, por lo que los impulsos eléctricos quedan confinados en el miocardio auricular. No obstante, existe una vía de conexión eléctrica formada por el nodo AV, en el cual se retiene el impulso eléctrico durante el tiempo necesario para que las aurículas se contraigan, rellenando de sangre los ventrículos. Pasado ese tiempo, el impulso se propaga por unas vías de conducción rápida formadas por el sistema de His-Purkinje, desde el cual el impulso eléctrico se distribuye por el resto del miocardio ventricular, provocando su contracción.

2.2.2. Clasificación de las arritmias

Las arritmias cardíacas se clasifican en función de la frecuencia de excitación en bradiarritmias, o frecuencias bajas de excitación, y taquiarritmias, o frecuencias

altas de excitación [42]. A partir de esta división simple, las arritmias cardiacas se subclasifican en función del mecanismo de la arritmia y del lugar de origen de la misma.

Mecanismo arrítmicos

Los mecanismos arrítmicos suelen agruparse en dos categorías, a saber, los mecanismos debidos a alteraciones en la generación del impulso eléctrico y los mecanismos debidos a alteraciones en la conducción del impulso eléctrico. Las alteraciones de la generación del impulso eléctrico pueden ser, a su vez, de varios tipos. En primer lugar, el nodo sinusal puede tener un automatismo anormal debido a la influencia de factores externos o a una disfunción intrínseca, que puede ocasionar tanto bradicardias como taquicardias. En segundo lugar, como consecuencia de situaciones patológicas, tales como la isquemia o alteraciones en los equilibrios electrolíticos, fibras normalmente desprovistas de automatismo pueden generar impulsos eléctricos a una frecuencia mayor que la frecuencia del nodo sinusal. Finalmente, pueden generarse estímulos eléctricos desencadenados, que se originan siempre precedidas de un potencial de acción.

Entre las alteraciones de la conducción del impulso eléctrico destacan los bloqueos en la conducción. Este tipo de alteración puede ocurrir a cualquier nivel del sistema de conducción, ya sea en el nodo AV, en el haz de His o en las ramas del haz de His. Estos bloqueos pueden resultar de anomalías electrolíticas, isquemia o trastornos degenerativos en las células conductoras, y pueden ser fijos, transitorios o funcionales. Otras alteraciones de la conducción del impulso eléctrico son las vías accesorias, las cuales son caminos anormales de propagación del impulso eléctrico, y entre las más comunes destacan las vías accesorias aurículo-ventriculares, nodo-ventriculares y fascículo-ventriculares.

La reentrada es el mecanismo más frecuente de arritmia cardiaca, y es responsable de la mayoría de extrasístoles y taquicardias paroxísticas. En una reentrada, una zona del miocardio es reactivada por el mismo impulso como consecuencia de la existencia de un camino eléctrico cerrado. El ejemplo clásico de reentrada es

el Síndrome de Wolff-Parkinson-White, en el que existen dos vías de conducción entre las aurículas y los ventrículos formadas por el nodo AV y una vía accesoria AV. En ritmo sinusal, el impulso eléctrico se conduce simultáneamente por ambas vías. No obstante, en condiciones anormales, ambas vías forman un circuito cerrado a través del cual el mismo impulso eléctrico circula entre el miocardio auricular y el miocardio ventricular. Las reentradas pueden ser de tipo anatómico, cuando existe un obstáculo anatómico que constituye el circuito de reentrada, o funcional, cuando las propiedades electrofisiológicas del tejido cardiaco permiten la generación de circuitos cerrados.

Origen de las arritmias

Las taquiarritmias se clasifican, según su origen anatómico, en taquiarritmias supraventriculares y taquiarritmias ventriculares [42]. Las taquiarritmias supraventriculares son aquéllas que se sustentan sobre alguna estructura situada anatómicamente por encima del haz de His, en contraposición con las ventriculares, que utilizan exclusivamente estructuras ventriculares.

La principal característica de las taquiarritmias supraventriculares es que la activación ventricular se produce a través del sistema de conducción cardiaco, por lo que su manifestación en registros electrocardiográficos presentan la misma morfología que durante ritmo sinusal. Dependiendo del mecanismo arrítmico se distinguen varios tipos de taquiarritmias supraventriculares:

- **Taquicardia sinusal.** Es una taquiarritmia originada en el nodo sinusal que en el adulto supera los 100 latidos por minuto y es debida a una aceleración del automatismo normal del nodo sinusal.
- **Extrasistolia auricular.** Son arritmias muy frecuentes y se definen como latidos anticipados de origen ectópico. Su origen puede ser las aurículas y el nodo AV.
- **Taquicardia supraventricular.** Bajo esta denominación se agrupan taquicardias regulares que requieren para su mantenimiento alguna estructura

situada por encima del haz de His. Según su mecanismo, se dividen en taquicardias auriculares, taquicardias por reentrada nodal y taquicardias mediadas por una vía accesoria.

- **Flúter auricular.** Es una arritmia originada por una macrorreentrada estable a nivel auricular, por lo cual es una actividad rítmica, estable y continua.
- **Fibrilación auricular.** Consiste en una desorganización total de la actividad eléctrica auricular con pérdida de la función de marcapasos por parte del nodo sinusal y ausencia de contracción auricular. El mecanismo fisiopatológico aceptado es la coexistencia de múltiples frentes de onda que cambian constantemente de dirección, dando como resultado un patrón de excitación caótico.

En función del mecanismo subyacente, las taquiarritmias ventriculares se clasifican en los siguientes tipos:

- **Extrasistolia ventricular.** Se denomina mediante este nombre a la aparición de un latido cardiaco prematuro originado por debajo del haz de His. El mecanismo más habitual es una microrreentrada en el miocardio, aunque a veces se han postulado fenómenos de automatismo anormal.
- **Taquicardia ventricular monomórfica.** Esta arritmia está asociada a cardiopatía isquémica y se manifiesta en registros electrocardiográficos por latidos consecutivos morfológicamente idénticos. El mecanismo subyacente en la fase crónica del infarto es la reentrada alrededor de la zona limítrofe del infarto, donde coexisten células normales y células infartadas.
- **Taquicardia ventricular polimórfica.** Se define como un ritmo cardiaco originado por debajo del haz de His con una frecuencia superior a los 100 latidos por minuto, cuyos latidos cambian continuamente de morfología en registros electrocardiográficos. Su tolerancia clínica es peor que la taquicardia ventricular monomórfica, ya que la contracción de los ventrículos tiene lugar

de manera irregular, por lo que hemodinámicamente es menos efectiva. Si persiste durante unos minutos o se transforma en FV, el paciente puede presentar una parada cardiorrespiratoria y fallecer.

- **Fibrilación ventricular.** Es un ritmo ventricular rápido, de más de 250 latidos por minuto, irregular, de morfología caótica y que lleva irremediablemente a la pérdida total de la contracción cardiaca, ocasionando la muerte del paciente. Esta arritmia es el ritmo final identificado en la mayoría de los pacientes que sufren MSC, y puede aparecer como complicación en prácticamente todo tipo de patología cardiaca. La comprensión de los mecanismos de la FV sigue siendo incompleta y hoy en día existen dos teorías para explicar la génesis y perpetuación de esta arritmia. Según la hipótesis de Moe [100], la dinámica de la fibrilación emerge de la interacción de múltiples frentes de onda que son creados y aniquilados de manera caótica. La hipótesis del rotor, sin embargo, postula la existencia de centros organizados en el tejido cardiaco caracterizados por una actividad rápida que sostiene la dinámica de la FV [166].

Las taquiarritmias más letales son la TV y la FV. Por este motivo, en pacientes con riesgo elevado de sufrir episodios arrítmicos de TV y de FV está indicado el implante de DAI.

2.3. Diseño e historia del DAI

El DAI es un dispositivo implantable diseñado para el tratamiento de arritmias cardiacas mediante terapia eléctrica. Desde un punto de vista funcional, el DAI es un sistema integrado por tres subsistemas, cada uno de los cuales tiene asignadas, respectivamente, las tareas de monitorización de la actividad cardiaca, identificación de arritmias y aplicación de terapia eléctrica. Desde un punto de vista lógico, el DAI es una máquina con tres componentes básicos, a saber, procesador, memoria e interfaz de comunicación. Este doble enfoque funcional y lógico

se ha mantenido a lo largo de la corta historia de rápido desarrollo tecnológico del DAI. Las principales mejoras han ido encaminadas a extender la funcionalidad, fiabilidad y versatilidad de los dispositivos, a simplificar el procedimiento quirúrgico y a aumentar la satisfacción del paciente [137] [14], y han sido el resultado de la sinergia entre diversas disciplinas entre las que destacan la electrofisiología, la electrónica, la ciencia de los materiales, la química, las ciencias de la computación.

La primera generación de DAI se inauguró con la entrada en el mercado de la serie 1400 de Cardiac Pacemakers, Inc., en 1985, después de casi dos décadas de desarrollo y evaluación clínica [159]. En estos primeros dispositivos, diseñados para tratar taquiarritmias ventriculares mediante desfibrilación, los sistemas de electrodos involucrados en las funciones de monitorización de la actividad cardiaca y de desfibrilación estaban integrados en unidades mecánicas diferenciadas [101]. Los electrodos de desfibrilación fueron concebidos como parches ubicados sobre el epicardio; en su emplazamiento era, pues, necesario realizar costosas maniobras quirúrgicas, como la toracotomía, con una mortalidad asociada de, aproximadamente, un 4% [52]. Además, las dimensiones del dispositivo, cercanas a 200 cm^3 , y su peso, por encima de 290 g , determinaban su implantación en la región abdominal. Las limitaciones impuestas por la imposibilidad de programar los dispositivos de manera no invasiva fueron parcialmente superadas en la segunda generación de DAI, para la cual se incluyó, en 1988, la opción de programación del umbral de desfibrilación y, más adelante, en 1991, la opción de programación de la intensidad de la descarga eléctrica [159]. Uno de los avances más importantes, ocurrido también a finales de los años 80, fue la integración en una misma unidad mecánica transvenosa de los sistemas de electrodos para monitorización de la actividad cardiaca y desfibrilación [54]. Dicha integración, complementada mediante electrodos en parches subcutáneos o arrays, permitió simplificar el procedimiento quirúrgico y, consiguientemente, reducir la mortalidad asociada, actualmente situada por debajo del 1% [52]. A principios de la década de los años 90, las dimensiones y el peso de los dispositivos, entre $60\text{ y }80\text{ cm}^3$, y $110\text{ y }130\text{ g}$, respectivamente, permitieron ubicar los implantes en la región pectoral, de manera similar a los

marcapasos convencionales. Desde entonces, los dispositivos han aumentado su complejidad incluyendo nuevas funcionalidades y algoritmos de clasificación más sofisticados, permitiendo el almacenamiento de señales y, finalmente, incorporando nuevos sistemas de electrodos para monitorización de la actividad cardiaca y aplicación de terapia eléctrica. Un nuevo hito en la historia tecnológica del DAI tuvo lugar con la aparición de los dispositivos bicamerales en 1996, ideados por S. Furman en 1982 [66], mediante los cuales se extendió el universo de relación del DAI desde los ventrículos hacia las aurículas.

Hoy en día coexisten varias tecnologías [14] [137]. Los dispositivos monocamerales son los más básicos. Esta familia de dispositivos monitoriza la actividad ventricular, detecta y trata taquiarritmias ventriculares mediante desfibrilación y estimulación antitaquicárdica, e incluye terapia antibradicárdica para ritmos excesivamente lentos. Los algoritmos de análisis de detección se basan en el ritmo cardiaco, en la regularidad de la señal y en criterios morfológicos. Dependiendo de la patología subyacente, pueden programarse una, dos o tres zonas de discriminación de taquiarritmias. La familia de dispositivos bicamerales ventriculares poseen un sistema de electrodos de monitorización adicional en la aurícula derecha (AD). Son los preferidos en pacientes con taquiarritmias auriculares y ventriculares, ya que poseen algoritmos de discriminación de taquiarritmias basados en el análisis de señales auriculares y ventriculares. Los dispositivos bicamerales auriculo-ventriculares incluyen la opción de administración de terapias eléctricas sobre la AD. Finalmente, la familia de dispositivos de estimulación múltiple proporcionan terapias antiarrítmicas más sofisticadas mediante la posibilidad de administrar una terapia eléctrica en varias ubicaciones de la anatomía cardiaca.

2.4. Arquitectura del DAI

Los sistemas actuales de tratamiento de arritmias basados en DAI están integrados por tres componentes hardware, a saber, el programador (*programmer recorder/monitor*, PRM), el generador de pulsos y el sistema de electrodos intra-

cavitarios [159] [166]. El generador de pulsos y el sistema de electrodos constituyen el implante, mientras que el PRM es un dispositivo externo que establece un enlace de comunicación mediante el cual el electrofisiólogo puede acceder de manera no invasiva al software del generador de pulsos. El generador de pulsos está herméticamente sellado en una carcasa biocompatible y aloja las baterías, condensadores, los sistemas de comunicación para desfibrilación, estimulación, monitorización del ritmo cardiaco y telemetría, el sistema de control, el microprocesador y los sistemas de memoria. Finalmente, los sistemas de electrodos intracavitarios proporcionan un interfaz físico y eléctrico entre el corazón y el generador de pulsos para monitorización de la actividad cardiaca y administración de la terapia eléctrica. Los sistemas de electrodos están conectados al generador de pulsos mediante una estructura internamente cableada que proporciona el camino eléctrico entre ambos y da soporte mecánico al sistema de electrodos cuando es emplazado en la anatomía cardiovascular. Por analogía con los sistemas de electrocardiografía habituales, este conjunto se denomina *derivación*.

2.4.1. PRM

El PRM es un dispositivo externo que proporciona un canal de comunicación bidireccional con el generador de pulsos implantado en el paciente [159]. Constituye, por lo tanto, el interfaz entre el electrofisiólogo, de un lado, y el implante, de otro. Las funciones del PRM son acceder a los datos del implante y programar el generador de pulsos. Entre los principales datos que pueden ser recuperados mediante el PRM cabe destacar EGM almacenados o registrados en tiempo real, el historial terapéutico del paciente y el estado de la batería. La programación del generador de pulsos se limita a cambiar el valor de parámetros internos durante el protocolo de pruebas o como respuesta a cambios en las condiciones del paciente. Los principales componentes hardware son una unidad central de proceso, un monitor, un dispositivo de entrada de datos de usuario, una impresora/grabadora, una entrada para derivaciones electrocardiográficas y una unidad de comunicaciones

basada en telemetría. Los canales telemétricos soportan tasas de transmisión de datos superiores a 2 *Kbps* e incluyen protocolos de detección de errores. Durante su uso, el PRM puede mostrar simultáneamente EGM intracavitarios en tiempo real, señales electrocardiográficas y el estado del dispositivo.

2.4.2. Generador de pulsos

El generador de pulsos es el componente implantado y autónomo del DAI. Encapsulado en una carcasa de titanio biocompatible, el generador de pulsos aloja los sistemas de monitorización del ritmo cardiaco, de detección de arritmias, de terapia eléctrica, de comunicación telemétrica, de almacenamiento de eventos y de seguimiento del estado interno del implante. Los principales componentes hardware de que consta son [159] [166]:

- *Microprocesador*: controla las funciones del sistema.
- *ROM*: memoria no volátil para el inicio del sistema y espacio de programa.
- *RAM*: espacio adicional de programa, almacenamiento de parámetros operativos y almacenamiento de EGM.
- *Control del sistema*: circuitería de apoyo para el microprocesador, incluyendo sistema de telemetría, relojes de propósito general y control.
- *Batería*: contiene una energía próxima a 18000 *J* que proporciona 3.2 *V* en plena carga. Cada DAI suele incorporar dos baterías en serie, por lo que pueden llegar a proporcionar hasta 6.4 *V*.
- *Condensadores*: almacenan hasta 40 *J* de energía desde las baterías para administrar una descarga desfibrilatoria. Su principal requisito es un tiempo de carga breve desde un punto de vista clínico, entre 10 y 30 *s*, por lo que son de tipo electrolítico y de aluminio.
- *Sistema de control de estimulación*: amplificadores de medida y relojes para administrar terapias eléctricas. También monitorizan la actividad cardiaca.

El diseño del generador de pulsos gira en torno a dos desafíos tecnológicos: dado un conjunto objetivo de funcionalidades, minimizar sus dimensiones y maximizar la energía almacenada [159]. En ambos retos se persigue facilitar el procedimiento de implantación quirúrgica, aumentar la satisfacción del paciente y prolongar el periodo de vida del dispositivo. Los primeros dispositivos comerciales, formados por más de 300 componentes electrónicos discretos, poseían unas dimensiones cercanas a los 200 cm^3 y un peso superior a 290 g [101], por lo cual debían ser emplazados en la región abdominal. En 1986 se dieron los primeros pasos encaminados a la reducción del tamaño del dispositivo mediante la inclusión de circuitos integrados en el diseño del DAI [159]. Tras dos décadas de desarrollo tecnológico dirigido a minimizar el tamaño de los componentes hardware, principalmente la circuitería, las baterías y los condensadores, el tamaño de los generadores de pulsos actuales se sitúa en torno a los 30 cm^3 y su peso apenas supera los 60 g [145]. Este progreso, unido al desarrollo de sistemas de electrodos intracavitarios, ha facilitado el procedimiento quirúrgico de implantación y, desde la década de los 90, los generadores de pulsos se emplazan en la región infraclavicular derecha sin necesidad de toracotomía, de manera similar a los implantes de marcapasos convencionales.

Una de las principales decisiones en el diseño del generador de pulsos se enmarcan dentro del compromiso entre aumento de complejidad frente a consumo de potencia [159]. Hay dos aproximaciones. En la primera de ellas se hace uso de interrupciones del ciclo del procesador cuando se detectan eventos cardiacos. De esta manera se simplifica la circuitería general del sistema, pero como contrapartida el microprocesador se mantiene en alerta, aumentando el consumo de potencia. En la segunda aproximación, se integran las funciones de *timing* y control en hardware de apoyo, y se interrumpe el microprocesador cuando se detectan arritmias. De esta manera, a costa de un aumento de la complejidad del diseño del sistema, se minimiza la actuación del microprocesador y, como consecuencia, disminuye el consumo energético. En general, cuando los algoritmos de detección de arritmias están bien definidos y la circuitería puede implementarse sobre un circuito integrado, es conveniente optar por soluciones hardware. Por el contrario, es reco-

mendable implementar algoritmos en software cuando éstos son nuevos o están en fase experimental, ya que de esta manera puede prolongarse su flexibilidad hasta etapas avanzadas del diseño.

2.4.3. Sistemas de electrodos

El sistema de electrodos constituye el interfaz físico y eléctrico entre el corazón y el generador de pulsos; como tal, juega un papel fundamental en las funciones de monitorización de la actividad cardiaca y de administración de terapia eléctrica. Durante la monitorización, el sistema de electrodos mide variaciones temporales de potencial eléctrico inducidas por la actividad eléctrica del tejido cardiaco y proporciona un EGM, que es la señal a partir de la cual los algoritmos de detección de arritmias identifican el tipo de ritmo subyacente. La administración de terapia eléctrica es fundamentalmente de dos tipos: estimulación marcapasos y descarga eléctrica de alta energía. La estrategia seguida en la integración de este conjunto de funciones determina el diseño de los electrodos.

Evolución

El diseño del sistema de electrodos ha experimentado un gran avance desde los primeros años de desarrollo hasta la actualidad. Originalmente, las funciones de monitorización de la actividad cardiaca, por un lado, y de administración de terapia eléctrica, por otro, utilizaban sistemas de electrodos localizados sobre derivaciones mecánicamente independientes [101]. El sistema de electrodos para monitorización, también llamado de *detección* o *bipolar*, podía estar constituido por dos electrodos próximos sobre un catéter endocárdico ubicado en el ventrículo derecho (VD), o por dos electrodos atornillados sobre el epicardio del ventrículo izquierdo (VI). El sistema de electrodos para terapia eléctrica constaba de electrodos transcardiacos, es decir, caracterizados por un vector principal que atraviesa la pared miocárdica. Existían dos tipos de electrodos transcardiacos. En el primero de ellos, el ánodo estaba emplazado sobre un catéter en la vena cava superior

(VCS) y el cátodo sobre un parche rectangular flexible cosido sobre el ápex del VI. En el segundo, dos parches flexibles eran cosidos sobre el epicardio del VD y VI, respectivamente. Adicionalmente, este último sistema de electrodos proporcionaba una señal cuya morfología podía ser utilizada en los algoritmos de detección de arritmias. Esta opción fue denominada sistema de electrodos *monopolar*, *unipolar* y *pseudomonopolar*, debido a la mayor separación entre sus electrodos comparado con el sistema de detección, o simplemente sistema de electrodos de *morfología*. Basados en consideraciones sobre las diferencias entre los EGM registrados por cada tipo de sistema de electrodos, se propusieron dos tipos de procedimientos de detección de arritmias en DAI, a saber, *DAI-B*, en el cual se utilizaba la información del EGM bipolar junto a la información del EGM de morfología, condensada en su función de densidad de probabilidad, y *DAI-BR*, en el que se empleaba exclusivamente la información del EGM de detección.

Los primeros sistemas de electrodos llevaban asociados una alta morbilidad y mortalidad, puesto que requerían la realización de toracotomía para su implantación. Esta situación mejoró en 1988 con la aparición de los primeros parches y arrays de electrodos subcutáneos en el sistema de desfibrilación, que eliminaron la necesidad de realizar toracotomías [54]. Actualmente, el sistema de electrodos para funcionalidades básicas está fabricado sobre una misma derivación transvenosa alojada en VD, si bien modelos más sofisticados de DAI pueden incluir otros sistemas de electrodos adicionales para funciones avanzadas.

Características físicas de las derivaciones

El diseño de las derivaciones hasta mediados de la década de los años 90 era coaxial, es decir, compuesto por conductores de geometría cilíndrica de eje común separados por material aislante. El diseño actual se basa, por el contrario, en el principio de construcción multilumen [54]. En una derivación multilumen discurren en paralelo conductores rectos enrollados inmersos en un material aislante. Adicionalmente, cada conductor está recubierto por otra capa de material aislante. La principal ventaja de esta opción de diseño es la capacidad de alojar en el mismo

volumen un mayor número de conductores, permitiendo así emplazar un mayor número de electrodos para monitorización y desfibrilación, con lo que pueden incrementarse las prestaciones del sistema, se simplifica el procedimiento quirúrgico y aumenta la satisfacción del paciente.

La selección del material aislante es uno de los principales factores para garantizar una derivación de una fiabilidad mínima, y se basa tanto en consideraciones eléctricas como químicas. Los principales materiales aislantes utilizados en la fabricación de derivaciones son la silicona, el poliuretano y los fluoropolímeros. En el diseño actual de derivaciones transvenosas, dichos aislantes son utilizados conjuntamente en complejos sistemas multilumen. Debidos a sus buenas propiedades eléctricas y a su alta biocompatibilidad, la silicona suele utilizarse como material aislante interno en el que están inmersos los conductores. Externamente, esta estructura está protegida por una capa de poliuretano, de biocompatibilidad elevada, ya que su coeficiente de fricción es considerablemente menor que el de la silicona y es más resistente a la abrasión. Adicionalmente, la silicona es una barrera ante procesos de oxidación metálica que pueden producirse en la capa de poliuretano por el contacto con el material conductor interno. El tratamiento del poliuretano mediante inmersión en gases inertes le confiere mayor resistencia ante fracturas. Finalmente, una última capa de fluoropolímeros le confiere a la derivación la máxima biocompatibilidad.

Características eléctricas: el EGM intracavitario

Los electrodos proporcionan el interfaz eléctrico entre el corazón, de un lado, y el generador de pulsos, de otro. La derivación proporciona un camino eléctrico entre ambos y, adicionalmente, constituye una guía rígida para dirigir los electrodos hacia su ubicación final, en la cual proporciona un soporte mecánico estable. Dependiendo de su papel en las funciones de monitorización y administración de terapias eléctricas, las características típicas de los electrodos tales como superficie y emplazamiento anatómico varían. Los electrodos típicos para funciones básicas son los siguientes (Figura 2.4):

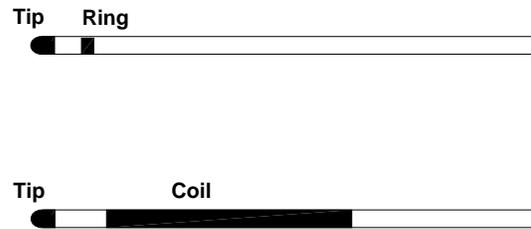


Figura 2.4: Tramo distal de una derivación transvenosa dedicada, consistente en un electrodo *tip* y un electrodo *ring*, y de una derivación transvenosa integrada, consistente en un electrodo *tip* y un electrodo *coil* .

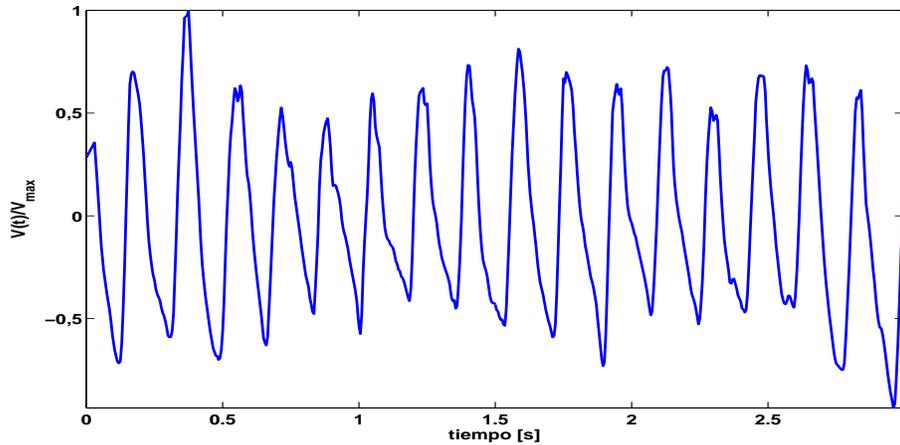
- *Tip*. Es el más distal de los electrodos. Su superficie es pequeña y se ubica en el ápex del VD.
- *Ring*. Está integrado en la derivación a pocos milímetros del electrodo *tip*, es de superficie pequeña.
- *Coil* proximal. Está emplazado generalmente en VCS y es de gran superficie.
- *Coil* distal. Se aloja en VD cerca del electrodo *tip* y es de gran superficie.
- *Can*. Es la carcasa del implante. Está ubicada subpectoralmente y tiene una gran superficie.

La combinación de dos o más electrodos proporciona caminos eléctricos para las funciones de monitorización y administración de terapias eléctricas. Los electrodos de menor superficie intervienen en las funciones de monitorización y estimulación, mientras que los de mayor superficie se emplean en las funciones de monitorización y desfibrilación. Dependiendo de la combinación de electrodos utilizada en las

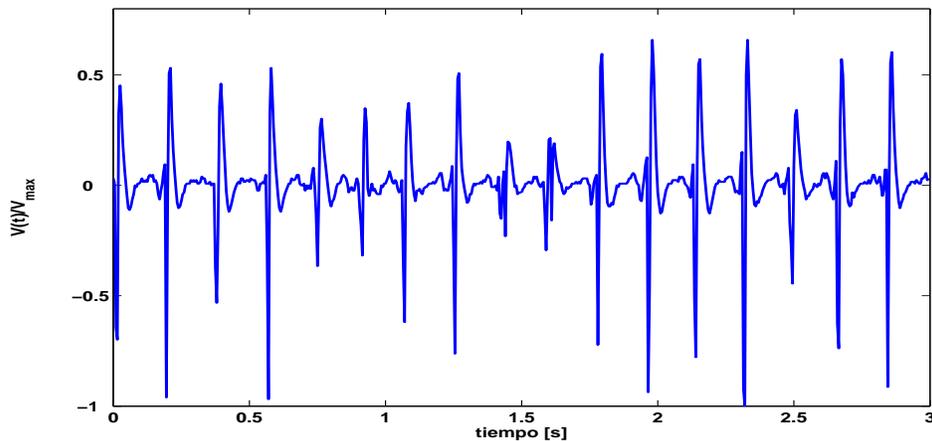
funciones de monitorización, es habitual distinguir entre dos configuraciones que proporcionan EGM de distinta naturaleza [54] [38]:

- *Bipolar*. También se denomina configuración de detección. De manera análoga a los sistemas de electrodos de los DAI de primera generación, esta configuración está constituida por electrodos físicamente próximos ubicados cerca de la pared miocárdica. Dichos electrodos pueden ser *tip*, *ring* y *coil* distal. Se distingue entre dos tipos de configuraciones bipolares:
 - *Dedicada* (o *verdadera*). De *tip* a *ring*. Esta configuración interviene también en la estimulación marcapasos, además de participar en la monitorización de la actividad cardiaca.
 - *Integrada*. De *tip* a *coil* distal. Se denomina así puesto que el *coil* distal integra las funciones de monitorización, de estimulación marcapasos junto al electrodo *tip*, y de desfibrilación junto a la carcasa del implante y el *coil* proximal en VCS.
- *Unipolar*. También denominada configuración pseudo-monopolar, monopolar o de morfología, utiliza el *coil* distal y la carcasa del implante para monitorización de la actividad cardiaca y administración de terapia eléctrica.

En la Figura 2.5 se muestran EGM registrados mediante configuraciones bipolares integradas y unipolares. Dichos EGM constan de una sucesión temporal de deflexiones a partir de las cuales el sistema de detección analiza el ritmo cardiaco. Los algoritmos de detección utilizan esencialmente los EGM proporcionados por las configuraciones bipolares. En cada modelo de derivación transvenosa, generalmente sólo se implementa una configuración bipolar. Los bipolares dedicados constituyen la mejor opción de monitorización y estimulación marcapasos, si bien, debido a que el *coil* distal queda ubicado más lejos del ápex, esta configuración presenta un mayor *pull-back* durante desfibrilación [76]. Este problema puede ser superado mediante la implementación de una configuración bipolar integrada que prescinde del electrodo *ring*, de manera que el *coil* distal queda emplazado más



(a)



(b)

Figura 2.5: Electrogramas registrados durante FV mediante una configuración unipolar (a) y una configuración bipolar integrada (b).

cerca del ápex. No obstante, se han observado retrasos en la redetección de arritmias cuando se utilizan configuraciones bipolares integradas, aunque el mecanismo concreto sigue siendo objeto de polémica [106] [31].

2.5. Detección de arritmias en DAI

Mediante el análisis de EGM registrados en DAI es posible realizar una descripción del ritmo cardiaco. El resultado de dicho análisis es un vector de índices que miden indirectamente aspectos de la dinámica cardiaca, por lo que proporcio-

nan un criterio cuantitativo en el que se puede basar un método de detección de arritmias. En el desarrollo de un método de detección de arritmias varios aspectos deben tenerse en cuenta de manera explícita, tales como el tipo de arritmia que se desea detectar, la naturaleza de los datos de entrada y la calidad objetivo a la que se aspira.

2.5.1. Calidad objetivo

Un detector binario desarrollado para detectar un tipo predeterminado de arritmia en DAI proporciona una salida positiva cuando identifica dicha arritmia en un EGM y una salida negativa en caso contrario. Cuatro son los posibles resultados en función de la presencia o ausencia de tal arritmia: verdadero positivo (V_P), falso positivo (F_P), verdadero negativo (V_N) y falso negativo (F_N). La bondad del método de detección puede evaluarse sobre una población de EGM a partir de la determinación del número de episodios incluidos en cada una de estas cuatro categorías y la estimación de dos parámetros estadísticos, a saber, la *sensibilidad* y la *especificidad* [2]. La sensibilidad se define como el porcentaje de episodios arrítmicos que fueron etiquetados positivamente, es decir, $V_P/(V_P + F_N)$, mientras que la especificidad es el porcentaje de episodios sin arritmia que fueron etiquetados negativamente, es decir, $V_N/(V_N + F_P)$. Los valores de sensibilidad y especificidad aceptables determinan, pues, una calidad objetivo del detector de arritmias y pueden establecerse mediante una función de coste predefinida.

En DAI, el principal reto de los métodos de detección es identificar tempranamente el inicio de episodios de TV y FV, que ponen en riesgo la vida del paciente, con el fin de cardiovertir de manera inmediata ambas arritmias. Debido a que el coste asociado a la muerte de un paciente se considera infinito, el diseño de los métodos de detección de FV y TV están sujetos a una calidad objetivo con una sensibilidad del 100%. En cuanto a la especificidad en la detección de FV y TV, si bien no se ha propuesto un nivel mínimo aceptable, un valor elevado es deseable para evitar descargas eléctricas innecesarias ya que, en primer lugar, son proce-

tos traumáticos para el paciente, en segundo lugar, reducen el nivel energético de la batería y, por último, pueden dar lugar a episodios de FT o TV previamente inexistentes. Como consecuencia, actualmente el desarrollo de nuevos métodos de detección de FV y TV se dirige hacia un aumento de la especificidad, sin menoscabo de la sensibilidad objetivo del 100 %.

2.5.2. Evolución y tendencias

El primer método de detección de FV implementado en DAI se basaba en la observación empírica de que un EGM generado durante un episodio de FV pasaba la mayor parte del tiempo alejado de la línea isoeleétrica, comparado con un EGM generado durante un ritmo normal [66]. Debido a que la medida del grado de alejamiento de la línea isoeleétrica se calculaba a partir de la estimación de la función de densidad de probabilidad, este método se denominó PDF (del inglés, *probability density function*). No obstante, este método fue superado tempranamente por otros métodos basados en la estimación de la frecuencia cardiaca a partir de la medida de intervalos de tiempo entre latidos consecutivos. Por este motivo, el método de detección PDF quedó pronto relegado a un papel secundario en beneficio de métodos de detección basados en la frecuencia cardiaca [101].

Hoy en día, en cualquier procedimiento básico de detección de arritmias implementado en DAI, la frecuencia cardiaca es el índice cardiaco fundamental. Basado en la estimación del intervalo de tiempo comprendido entre dos latidos consecutivos, o intervalo RR, el método básico de detección de FV y TV incorpora de una a tres zonas de detección delimitadas mediante umbrales para distinguir taquiarritmias de frecuencias distintas, a saber, FV, TV lenta y TV rápida [57]. El etiquetado en zonas se realiza latido a latido y, a partir de un algoritmo de conteo de latidos anómalos, se construye el método de detección de ritmos rápidos. Mediante este tipo de algoritmos se ha conseguido una sensibilidad en la detección de taquiarritmias ventriculares cercana al 100 %. No obstante, a pesar de la definición de nuevos índices cardiacos y la entrada en el mercado, a finales de la década de

los años 90, de dispositivos bicamerales que proporcionan adicionalmente EGM auriculares, la especificidad sigue siendo baja y se estima que se sitúa en torno al 70 % y 90 % [148].

2.5.3. Métodos actuales

El objetivo de los métodos actuales de detección de arritmias implementados en DAI es aumentar la especificidad en la identificación de TV y FV sin menoscabar su sensibilidad. Para ello, es necesario desarrollar algoritmos capaces de reconocer taquiarritmias de origen distinto del ventricular, es decir, TSV. La mayoría de los métodos actuales constan de dos etapas bien diferenciadas [148]. Durante la primera etapa tiene lugar la identificación de las deflexiones del EGM que marcan el inicio del latido en el miocardio ventricular, denominadas ondas R. En el caso de EGM auriculares, la deflexión que se identifica se denomina onda P. En la segunda etapa se miden los índices cardíacos, generalmente a partir de patrones en las ondas R identificadas. A partir del valor de dichos índices, el detector de arritmias determina latido a latido la existencia o ausencia de una arritmia. El índice cardíaco básico es la frecuencia cardíaca instantánea.

Identificación de la onda R

La deflexión del EGM conocida como onda R es un evento inducido por la despolarización de las fibras cardíacas que desencadena el latido. Debido a que el miocardio es un sistema dinámico distribuido en el cual distintas regiones espaciales pueden estar en distinta fase, el inicio del latido puede ser no uniforme. Para detectar el inicio del latido es preferible, por lo tanto, evaluar las despolarizaciones de las fibras cardíacas localmente. Dicha evaluación es posible en EGM registrados mediante configuraciones de electrodos bipolares emplazadas cerca del miocardio, cuya sensibilidad a fuentes eléctricas decae aproximadamente con un factor inversamente proporcional al cubo de la distancia entre el sistema de electrodos y la fuente [6] [65]. Es importante notar que, mediante este procedimiento, se asume

implícitamente que la dinámica miocárdica local es representativa de la dinámica de todo el miocardio.

El proceso de identificación de ondas R en el EGM se denomina comúnmente sensado (del inglés *sensing*) [159]. El sensado se basa en el establecimiento de umbrales de voltaje para detección de eventos eléctricos asociados a la despolarización de las fibras miocárdicas y discriminación de otros eventos de naturaleza distinta. Debido a que una onda R suele constar de varias deflexiones, es habitual establecer un periodo *refractario* después del primer evento detectado, para así no detectar eventos pertenecientes a la misma onda R. Adicionalmente, un control automático de ganancia permite detectar deflexiones eléctricas en aquellos casos en los cuales la amplitud decae, como ocurre durante procesos fibrilatorios, y mediante filtrado de altas frecuencias, la propia configuración de los electrodos y una amplificación con alto rechazo al modo común es posible reducir el nivel de ruido fisiológico.

Índices cardiacos

Un índice cardíaco es la medida, analógica o algorítmica, de una característica del EGM. Hoy en día, a raíz del auge de los métodos digitales, los índices cardiacos se calculan principalmente mediante procesamiento digital de señal y se utiliza en método de detección y discriminación de arritmias. Si bien dichos índices cardiacos suelen tener una interpretación fisiológica y son definidos heurísticamente, también existen aproximaciones basadas en redes neuronales [130].

El principal índice cardíaco utilizado en algoritmos de detección de arritmias implementados en DAI es la frecuencia cardíaca. La especificidad de la frecuencia cardíaca puede aumentarse mediante índices cardiacos complementarios. Entre los más importantes cabe destacar [66] [52] [2] [57]:

- *Frecuencia cardíaca instantánea*. Se define como el inverso del intervalo de tiempo comprendido entre dos ondas R, denominado intervalo RR. En combinación con una clasificación del latido en las categorías FV, TV rápida y TV lenta, y algoritmos de conteo de latidos anómalos, es el primer criterio

para detectar TV y FV.

- *Modo de inicio.* Mide cambios abruptos en la frecuencia instantánea. Se utiliza para detectar taquiarritmias de origen sinusal que progresan en la zona de TV lenta, cuyo inicio suele ser gradual, excepto durante el ejercicio.
- *Estabilidad.* Mida la variabilidad de la longitud de intervalos RR durante una taquicardia. Se utilizan para descartar arritmias ventriculares secundarias a fibrilación auricular (FA), las cuales, frente a TV monomórficas, se manifiestan en intervalos RR variables.
- *Criterios morfológicos.* La anchura de la onda R es uno de los índices morfológicos más utilizados. Se utiliza para distinguir arritmias de origen auricular, caracterizadas por ondas R estrechas, de arritmias de origen ventricular, caracterizadas por ondas R ancas. Otros métodos, como el CWA (del inglés *Correlation Waveform Analysis*), miden la similitud entre las ondas R registradas y una onda de referencia, bajo la asunción de que dicha onda caracteriza los ritmos de origen sinusal.
- *Parámetros espectrales.* Su propósito es distinguir ritmos de origen ventricular de ritmos de origen supraventricular mediante la comparación del espectro del EGM. Se han definido índices tales como el pico espectral, la proporción de potencia en bandas de frecuencia definidas o los coeficientes de calculados mediante transformaciones wavelet.

A pesar de la proliferación de nuevos métodos de detección basados en sofisticados índices cardiacos, la especificidad en la detección de TV y FV sigue siendo baja [148]. En dispositivos bicamerales la situación es más favorable y, mediante el análisis de EGM auriculares, se ha estimado una reducción en el número de detecciones erróneas de, aproximadamente, un 50 % [148].

Capítulo 3

Análisis espectral de electrogramas intracavitarios durante FV

En los últimos años se han desarrollado técnicas de análisis espectral para cuantificar la organización espacio-temporal del tejido cardiaco durante fibrilación. No obstante, la robustez de la medida de índices definidos sobre la densidad espectral de potencia de señales cardiacas aún no ha sido evaluada de manera sistemática. En este capítulo estudiamos el efecto del sistema de electrodos sobre la medida de una familia de índices espectrales definidos sobre electrogramas (EGM) registrados durante fibrilación ventricular (FV), entre los que se encuentran la frecuencia fundamental (FF), la frecuencia de pico (FP) y el índice de organización (IO). Mediante un test de hipótesis basado en técnicas de remuestreo *bootstrap* para estimar niveles de significación, comparamos las medidas obtenidas a partir de EGM registrados por configuraciones unipolares y bipolares en desfibriladores automáticos implantables (DAI) de dos casas comerciales. Nuestro estudio indica que la FF es un índice robusto, mientras que la FP y el IO se ven afectados por el tipo de sistema de electrodos utilizado. Estas observaciones tienen implicaciones sobre la interpretación de índices espectrales y su aplicación en detección de arritmias.

3.1. Introducción

La FV es la arritmia cardiaca más documentada en casos de muerte súbita de origen caridaco (MSC) [33]. En el electrocardiograma (ECG), la FV se caracteriza por deflexiones irregulares, cuyos complejos cambian continuamente de amplitud, de frecuencia y de forma [166]. Como consecuencia, la FV es habitualmente descrita como una actividad fraccionada, caótica y asíncrona del corazón, o también como una actividad eléctrica irregular y totalmente desorganizada [10]. No obstante, algunos trabajos apuntan a que la FV no es un ritmo totalmente caótico, y puede poseer un alto grado de organización espacio-temporal [150] [27]. Si la FV presenta organización espacio-temporal, su cuantificación en señales registradas mediante sistemas de electrodos podría mejorar las prestaciones de los métodos automáticos de detección de FV en dispositivos implantables, así como la eficacia de la terapia de desfibrilación [150].

La descripción de registros de FV en el dominio de la frecuencia, o análisis espectral, ha revelado rasgos distintivos de la dinámica de esta taquiarritmia. En el ECG, la FV se caracteriza por una distribución espectral de potencia concentrada en una banda estrecha de frecuencias, entre 3 y 7 Hz, cuyo máximo se denomina generalmente FP [56] [104] [146] [26]. La FP ha sido utilizada sola o junto a otros parámetros espectrales, en algoritmos automáticos de detección de FV [9] y como predictor del éxito de la desfibrilación [146] [3] [147] [37] [64]. Adicionalmente, se ha observado que la evolución de la frecuencia mediana (FM), definida como el centro de masas de la distribución espectral de potencia, es un patrón espectral que caracteriza la duración de un episodio de FV [35]. Más recientemente, dos métodos basados en análisis espectral de EGM intracavitarios se han desarrollado para cuantificar la organización espacio-temporal del tejido cardiaco durante fibrilación. Por un lado, Everett et al han propuesto un índice de organización definido como la potencia relativa de los cinco primeros armónicos del espectro de un registro global de la actividad eléctrica auricular [39] [40]. La definición de este parámetro espectral se apoya sobre la hipótesis de que cuanto mayor es la organización, más

patente es la estructura armónica presente en la señal registrada. Por otro lado, se está utilizando la frecuencia dominante (FD) de registros locales de la actividad eléctrica cardíaca y en registros de mapeo óptico como una medida indirecta de la tasa de activación local [108]. Este procedimiento suplementa al método habitual basado en la identificación de los tiempos de activación cuando los registros obtenidos son altamente irregulares como consecuencia de la dinámica fibrilatoria subyacente [139]. A partir de la estimación de la FD en una colección de puntos sobre el endocardio o el epicardio, es posible construir mapas que representan regionalmente la tasa de activación. Mediante esta técnica, se han observado en experimentos con animales diferencias regionales en las aurículas durante fibrilación auricular (FA) [90] [80] [139] [141] y en los ventrículos durante FV [165] [138]. Este conjunto de observaciones apunta hacia una organización jerárquica de la actividad espacio-temporal del tejido cardíaco, desde zonas de mayor FD a zonas de menor FD.

Con el fin de dar una interpretación más rigurosa del análisis espectral de la organización espacio-temporal, algunos autores han estudiado estos métodos desde un punto de vista de procesamiento digital de la señal. Ng et al han estudiado el efecto de las características del EGM sobre la relación entre la FD y la tasa de activación local, llegando a la conclusión de que no constituye una estimación de la media, mediana o moda de la distribución de tiempos de activación, si bien está correlacionada con estas medidas [108]. Asimismo, este grupo ha dedicado recientemente dos trabajos al procedimiento técnico de obtención de la FD y a su interpretación [107] [109]. Por otro lado, Fischer et al han analizado el procedimiento de extracción de la FD a partir de EGM locales intracavitarios [43]. Finalmente, Berenfeld ha dedicado un tutorial al procedimiento de obtención de mapas auriculares de FD para cuantificar la organización espacio-temporal subyacente durante FA [12].

La combinación de índices espectrales para el estudio de la FV puede arrojar luz sobre sus mecanismos de génesis, perpetuación y terminación. No obstante, en humanos, la caracterización espectral de la FV basada en el ECG puede ser

incompleta, ya que su letalidad puede dificultar la recogida de datos [25]. Por el contrario, el EGM intracavitario almacenado en DAI puede proporcionar un marco apropiado para el estudio de la FV en humanos. Como única terapia efectiva contra la FV, el DAI es un dispositivo muy extendido en el mundo occidental. Según una reciente estimación de la *European Medical Technology Industry Association* (EUCOMED), realizada a partir de datos proporcionados por la industria de DAI, en España se realizaron 62,5 implantes por millón de habitantes durante 2005, aproximadamente la mitad de la media europea para el mismo año [116]. La amplia difusión del DAI, unida a la posibilidad de recuperar EGM registrados durante FV, daría acceso a un gran número de episodios de FV de diversa etiología y terminación. Adicionalmente, los dispositivos actuales pueden registrar simultáneamente eventos eléctricos mediante diversos sistemas de electrodos. Por lo tanto, el DAI podría proporcionar descripciones complementarias del mismo episodio de FV mediante el análisis de los EGM registrados por distintos sistemas de electrodos. Finalmente, desde una perspectiva clínica, el historial y el seguimiento de un paciente portador de DAI podría complementar la descripción de un episodio de FV y, además, permitiría estudiar la reproducibilidad de las características estudiadas. Consecuentemente, es de esperar que el análisis retrospectivo de EGM intracavitarios almacenados en DAI aporte nueva evidencia experimental sobre los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV.

Hasta la fecha, no se ha cuantificado la robustez de índices espectrales obtenidos a partir de EGM intracavitarios, y los estudios existentes se han centrado en analizar las diferencias espectrales de EGM intracavitarios dentro del ámbito de la instrumentación médica [105] [74] [114] [102]. No obstante, como algunos investigadores del método científico indican [93], el aprendizaje basado en inferencia estadística requiere, como condición previa, un análisis de la robustez de los datos que permita eliminar el efecto de factores ajenos al propio objeto de estudio. Este planteamiento está implícito en otros autores técnicos [66], que urgen a detallar las condiciones de medida en todo estudio de análisis de señal. De esta manera podría reducirse el impacto negativo de fuentes de variabilidad externas, se podrían crear

marcos experimentales conmensurables y, finalmente, podrían revelarse aspectos desconocidos de la propia medida.

En este capítulo desarrollamos un procedimiento general y sistemático para estudiar la robustez de una familia de índices espectrales definidos sobre EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV [123]. Este procedimiento parte de un modelo simple de índice cardiaco, y consiste en un test de hipótesis basado en métodos de remuestreo tipo *bootstrap* [36]. Adicionalmente, siempre y cuando se detecten discrepancias significativas en medidas pareadas, el estudio es completado mediante el análisis de Bland-Altman [15]. El procedimiento propuesto es aplicado al estudio de los efectos del sistema de electrodos en DAI sobre la medida de los índices espectrales obtenidos durante FV.

3.2. Métodos

En esta sección presentamos un procedimiento de análisis de la robustez de índices cardiacos frente a cambios en las condiciones de medida. Este procedimiento se asienta sobre un modelo de índice cardiaco en DAI. Según este modelo, un índice cardiaco es una variable aleatoria cuya realización, durante un episodio de FV, depende de las condiciones de medida, entendidas como el conjunto de las condiciones de adquisición y las condiciones de procesado. Por lo tanto, la medida de un índice cardiaco sobre una población de EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV define un conjunto de realizaciones de dicho índice cardiaco. Mediante un modelo de índice cardiaco es posible, pues, identificar potenciales fuentes de variabilidad en la medida de tal índice cardiaco.

3.2.1. Modelo de índice cardiaco en DAI

Un índice cardiaco obtenido en DAI es la medida, bien sea analógica, digital o mixta, de una característica del EGM registrado por dicho DAI. Desde un punto de vista metodológico, definimos índices cardiacos con la finalidad de describir cuantitativamente la dinámica del corazón, bajo la asunción de que las medidas de

dichos índices pueden ser numéricamente distintas para distintos tipos de ritmos cardiacos subyacentes. Como consecuencia, en escenarios de detección y discriminación de arritmias podemos definir algoritmos basados en el valor numérico de la medida de un índice cardiaco y, adicionalmente, podemos investigar los mecanismos asociados a tal ritmo si consideramos un índice como un estimador de algún parámetro dinámico.

La naturaleza de un índice cardiaco en DAI puede considerarse mixta. De un lado, un índice cardiaco es función de la actividad eléctrica del corazón. De otro lado, un índice cardiaco es también función del sistema de medida. El sistema de medida asociado a un índice cardiaco puede considerarse, a su vez, como la aglutinación de los elementos físicos y algorítmicos que, a partir de la actividad eléctrica del corazón, proporcionan el valor numérico final de dicho índice. Entre otros elementos del sistema de medida, podemos poner como ejemplos el sistema de electrodos y el procedimiento algorítmico que define el índice cardiaco a partir de un EGM registrado. Si bien existe una arquitectura común en la tecnología DAI, las especificaciones de los elementos del sistema de medida pueden variar entre distintos modelos de dispositivo. Como consecuencia, dada una misma actividad eléctrica en el corazón, en principio es posible que el valor numérico de un índice cardiaco sea distinto cuando existan discrepancias entre los elementos del sistema de medida, es decir, el valor numérico de un índice cardiaco depende asimismo del sistema de medida. En otras palabras, discrepancias en las especificaciones del sistema de medida pueden afectar a la medida de un índice cardiaco, en cuyo caso diremos que dicho índice no es robusto frente a cambios en tales especificaciones.

Para identificar las fuentes de variabilidad en la medida de un índice cardiaco, proponemos un modelo de índice cardiaco en DAI que consta de dos etapas, a saber, una etapa de adquisición y una etapa de análisis y procesado (Figura 3.1). En la etapa de adquisición se obtiene un EGM a partir de la actividad eléctrica del corazón. De esta manera, si denotamos de manera genérica como $\mathbf{D}(t)$ dicha



Figura 3.1: Modelo de índice cardíaco como función de la dinámica del tejido cardíaco, a través de las etapas de adquisición y procesado.

actividad, el EGM registrado, $z[k]$, se puede expresar como:

$$z[k] = A(\mathbf{D}(t), \mathbf{c}_A) \quad (3.1)$$

donde A es el operador que aplica la actividad eléctrica del corazón sobre el EGM $z[k]$ bajo las condiciones de adquisición \mathbf{c}_A . Entre estas condiciones podemos mencionar el diseño del sistema de electrodos, las especificaciones del banco de filtros del generador de pulsos del DAI y la frecuencia de muestreo del convertor de formato analógico a digital. Posteriormente, en la etapa de procesado se obtiene un índice cardíaco m a partir del EGM registrado, $z[k]$, de manera que:

$$m = P(z[k], \mathbf{c}_P) \quad (3.2)$$

donde P es el operador que aplica $z[k]$ sobre el índice cardíaco m bajo las condiciones de procesado \mathbf{c}_P . Por lo tanto, a través de los operadores A y P , el índice cardíaco m es función de la actividad eléctrica del corazón, $\mathbf{D}(t)$, y del conjunto de condiciones de medida, $\mathbf{c} = \{\mathbf{c}_A, \mathbf{c}_P\}$, que agrupa tanto las condiciones de adquisi-

ción, \mathbf{c}_A , como las de procesado, \mathbf{c}_P . Este modelo de índice cardiaco se representa esquemáticamente en la Figura 3.1. Como se puede observar, un índice cardiaco es función de la dinámica del corazón, por un lado, y del sistema de medida, integrado por las etapas de adquisición y procesado, por otro.

El modelo propuesto de índice cardiaco, en función de la dinámica del corazón y del sistema de medida, puede utilizarse para definir, por extensión, un índice cardiaco como una variable aleatoria. De acuerdo con este planteamiento, para una dinámica cardiaca fija, un índice cardiaco m es una variable aleatoria definida por la función de distribución $g_m(m|\mathbf{c})$:

$$m \sim g_m(m|\mathbf{c}) \quad (3.3)$$

donde \mathbf{c} es el conjunto de condiciones de medida, esto es, el conjunto formado por las condiciones de adquisición, \mathbf{c}_A , y procesado, \mathbf{c}_P . Si consideramos que el índice cardiaco m es una variable aleatoria, podemos formular el problema de describir una dinámica cardiaca dentro de un enfoque basado en inferencia estadística. Mediante técnicas de inferencia estadística, perseguimos describir una población completa a partir de la observación de una muestra [115]. Si disponemos, por tanto, de una colección de N EGM registrados en DAI durante N episodios de FV, podemos constuir una muestra \mathbf{m} de N realizaciones del índice cardiaco m . En efecto, para cada EGM $z_i[k]$ de la colección, podemos medir una realización m_i , de manera que la muestra aleatoria \mathbf{m} se define como la colección $\mathbf{m} = \{m_1, \dots, m_N\}$. La descripción de la muestra \mathbf{m} como una colección de realizaciones de una variable aleatoria m , distribuida según (3.3), es la base sobre la que se asienta el procedimiento estadístico general para investigar el efecto de las condiciones de adquisición y procesado sobre las medidas de índices cardiacos en DAI.

3.2.2. Base de datos de EGM

El análisis de robustez de índices espectrales se apoya sobre una base de datos constituida por EGM registrados en 342 pacientes portadores de DAI. Estos pa-

cientes recibieron el implante en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. De los 342 DAI implantados, 215 son dispositivos de la casa comercial Guidant[®] y 127 son dispositivos de la casa comercial Medtronic[®]. En total se registraron 4878 episodios cardiacos. Estos episodios fueron etiquetados por un experto de acuerdo con el tipo de arritmia observado, siendo identificados 1079 episodios de FV. Con el objetivo de construir un conjunto de EGM representativos de la población de pacientes, solamente un episodio por paciente fue seleccionado para el análisis de robustez. Como consecuencia, un total de 340 episodios de FV fueron incluidos en el estudio.

Los EGM registrados durante cada episodio de FV fueron incluidos en el análisis de robustez de índices espectrales durante FV, para lo cual se anotaron las condiciones de medida bajo las cuales fueron registrados. Los EGM unipolares y bipolares registrados en dispositivos Guidant[®] fueron etiquetados, respectivamente, U_G y B_G , mientras que los EGM unipolares y bipolares registrados en dispositivos Medtronic[®] fueron etiquetados, respectivamente, U_M y B_M . Se constató que cada episodio de FV constaba de un solo EGM registrado mediante un sistema de electrodos unipolar o bipolar, o bien de dos EGM registrados simultáneamente, uno unipolar y otro bipolar. En 149 episodios de FV se identificaron EGM pareados, de los cuales 71 eran parejas $\{U_G, B_G\}$ y 78 parejas $\{U_M, B_M\}$. Por otro lado, se observó que 191 episodios de FV constaban de un solo EGM. Entre ellos, se reconocieron 63 $\{U_G\}$, 73 $\{B_G\}$, 34 $\{U_M\}$ y 21 $\{B_M\}$. Adicionalmente, se anotó la frecuencia de muestreo. En dispositivos Medtronic[®] se constató una frecuencia de muestreo $f_s = 128$ Hz. Sin embargo, en dispositivos Guidant[®] se observó una frecuencia de muestreo de valor $f_s = 128$ Hz en episodios consistentes en un solo EGM unipolar, $\{U_G\}$, y de valor $f_s = 200$ Hz en episodios consistentes en un solo EGM bipolar $\{U_B\}$ y en parejas de EGM $\{U_G, B_G\}$. Solamente los EGM pareados fueron seleccionados para el estudio. Tras descartar episodios defectuosos, el número de episodios que fueron incluidos en el análisis se redujo a 61 parejas de EGM $\{U_G, B_G\}$ y a 70 parejas de EGM $\{U_M, B_M\}$.

3.2.3. Análisis espectral

El espectro en potencia $S(f)$ de una señal discreta $z[k]$ se puede definir en función de su modelo estocástico como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación, $S(f) = \mathcal{F}\{R[l]\}$, donde la función de autocorrelación se define como $R[l] = E\{z[k]z[l+k]\}$ y E denota esperanza estadística [113]. Cuando sólo se dispone de un segmento finito de la señal es necesario acudir a técnicas de estimación espectral, en las cuales se suele asumir que el segmento analizado es estacionario, al menos en sentido amplio, y ergódico.

En este estudio nos basaremos en un método no paramétrico, el periodograma [110], para estimar el espectro en potencia de EGM almacenados en DAI. En general, la estimación del espectro en potencia de una señal a partir de segmentos finitos de la misma supone un compromiso entre varianza y sesgo, este último asociado a la resolución espectral. A partir del espectro en potencia estimado, definiremos una familia de índices espectrales basados en la descripción en el dominio de la frecuencia de EGM registrados en DAI durante FV, partiendo de la asunción de que la estructura espectral es de tipo armónico.

Estimación del espectro en potencia

El periodograma es una técnica de procesamiento digital de señal para estimar el espectro en potencia de señales discretas [110]. La estimación del espectro en potencia de una señal basada en el periodograma se realiza como se detalla a continuación. A partir de una señal discreta $z[k]$ de tamaño K , construimos los segmentos enventanados $z^r[k]$ de tamaño L :

$$z^r[k] = z[rQ + k]w[k], \quad 0 \leq k \leq L - 1 \quad (3.4)$$

donde $w[k]$ es una secuencia de enventanado de longitud L . Si $Q < L$, los segmentos enventanados consecutivos se solapan, mientras que si $Q = L$, los segmentos extraídos son contiguos. Definimos el r -ésimo estimador del periodograma modifi-

cado, $I_r(f)$, como:

$$I_r(f) = \frac{1}{LU} \left| \sum_{k=0}^{L-1} z^r[k] e^{-j2\pi f k} \right|^2 \quad (3.5)$$

donde U es un factor normalizador, $U = \frac{1}{L} \sum_{k=0}^{L-1} w^2[k]$. Entonces, la estimación mediante el periodograma de Welch del espectro en potencia, $\hat{S}(f)$, es el promediado sobre los R periodogramas modificados:

$$\hat{S}(f) = \frac{1}{R} \sum_{r=0}^{R-1} I_r(f) \quad (3.6)$$

donde R es el mayor entero para el cual se cumple que $(R-1)Q + L \leq K$. A partir del espectro en potencia estimado, el espectro en potencia normalizado por la potencia total de $z[k]$ es:

$$\hat{S}_n(f) = \frac{\hat{S}(f)}{\int \hat{S}(f) df} \quad (3.7)$$

El periodograma se caracteriza por una varianza reducida y, al mismo tiempo, un suavizado del espectro a costa de un incremento del sesgo. Además, la normalización por U hace del periodograma un estimador asintóticamente insesgado del espectro en potencia [110].

En este estudio utilizamos el método FFT (*Fast Fourier Transform*) para calcular la transformada de Fourier en (3.5), con 1024 componentes espectrales. La elección del tamaño del segmento de EGM analizado supone un compromiso entre estacionariedad y resolución espectral. Lazar et al recomiendan analizar segmentos de duración inferior a 6 s para observar las características variantes del espectro de EGM registrados durante FA [80]. Siguiendo otros trabajos de análisis espectral durante FV [150] [147], en este estudio analizamos segmentos de duración 3 s desde el inicio del episodio de FV. Como consecuencia de la selección de duración del segmento de EGM analizado, la resolución en frecuencia resultante es de 0.33 Hz. Además, en la estimación del periodograma utilizamos una ventana Hamming de $L = 256$ muestras, y un solapamiento de $Q = 128$ muestras.

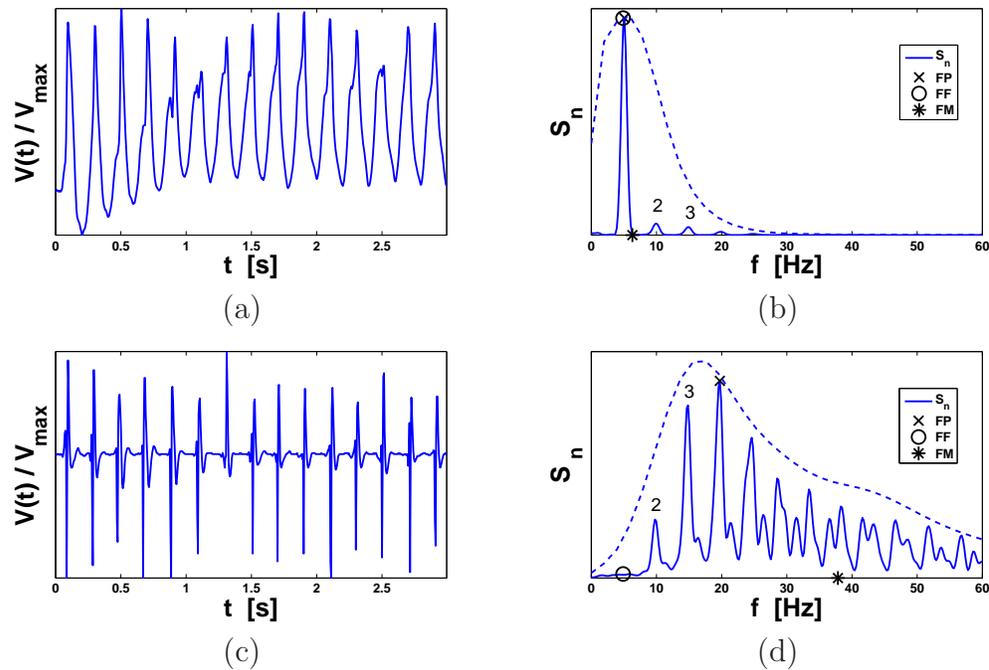


Figura 3.2: Electrograma unipolar (a) junto a su espectro en potencia (b), y EGM bipolar (c) junto a su espectro en potencia (d). En los paneles (b) y (d) se muestran las envolventes espectrales en línea discontinua.

Definición de índices espectrales

A continuación, presentamos una familia de índices espectrales para describir EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV. La definición de esta familia de índices se asienta sobre la asunción de que el espectro en potencia de los EGM analizados tiene estructura armónica, esto es, consta de una sucesión de picos espectrales equiespaciados. En la Figura 3.2 se muestran dos segmentos de EGM unipolares y bipolares registrados simultáneamente durante un episodio de FV, junto con sus espectros en potencia estimados. En los paneles (b) y (d) de dicha figura se puede observar que ambos EGM, unipolares y bipolares, constan de picos espectrales equiespaciados, si bien difieren en la envolvente espectral que define su amplitud.

Frecuencia fundamental. En una señal caracterizada por un espectro en potencia de estructura armónica, la frecuencia fundamental (FF) se define como la separación entre armónicos consecutivos [117]. Esta frecuencia corresponde al inverso

del periodo fundamental t_0 de la señal, por lo que satisface $E(z(t)) = E(z(t - t_0))$, donde E denota esperanza estadística. El procedimiento de estimación de la FF implementado en este estudio se basa en un método no lineal inicialmente propuesto por Gregory W. Botteron y Joseph M. Smith para cuantificar la organización espacial en las aurículas durante FA [18] [17], y más tarde utilizado por otros autores para cuantificar la periodicidad y organización de las aurículas durante FA [90] [80] [139] [108] [7] [107] [109]. Para calcular la FF, el EGM es filtrado a través de un filtro paso banda digital de Butterworth de segundo orden, cuyas frecuencias de corte inferior y superior se fijan, respectivamente, a $30Hz$ y $50Hz$. Seguidamente, el EGM es rectificado y, finalmente, es filtrado a través de un filtro paso bajo digital de Butterworth con una frecuencia de corte de $15Hz$. La frecuencia donde tiene lugar el máximo espectral del EGM procesado corresponde a la FF, también llamada por algunos autores FD. A partir de la FF, calculamos los tres primeros armónicos espectrales, FA_i , $i = \{2, 3, 4\}$, dentro de una ventana situada en torno al múltiplo i -ésimo de la FF, y comprobamos que dichos armónicos están presentes en el espectro del EGM original.

Frecuencia de pico. La FP se define como la frecuencia a la cual el espectro en potencia del EGM original es máximo [37] [63]. Como consecuencia de la estructura armónica del espectro en potencia del EGM, la FP coincide con uno de los armónicos espectrales, FA_i , y por tanto es un múltiplo entero de la FF. Es importante observar que, al igual que la FF, la FP es también denominada por algunos autores FD [146] [28] [147]. Para evitar confusiones entre la FF y la FP, en este estudio no utilizaremos el término FD.

Frecuencia mediana. La FM, también conocida como frecuencia centroide, fue introducida por C. G. Brown para caracterizar el espectro del ECG durante FV [20] [35] y corresponde al centro de masas del espectro. Por lo tanto, la FM es un índice espectral que describe la distribución de potencia de una señal en el dominio de la frecuencia.

Amplitud de los armónicos. La amplitud del armónico espectral i -ésimo corresponde al valor de la densidad espectral de potencia evaluada en dicho armóni-

co, $\hat{S}_n(FA_i)$. Evaluada sobre todos los armónicos, este índice proporciona una estimación de la envolvente espectral del espectro armónico de la señal.

Índice de organización. El IO fue definido por Everett et al para cuantificar organización de la actividad auricular a partir de registros eléctricos globales durante FA [39] [40]. El IO se define como el cociente entre la potencia contenida en ventanas de 1 Hz alrededor de la FF y de los siguientes tres armónicos, por un lado, y la potencia de la señal contenida desde 2.5 Hz hasta el quinto armónico sin incluirlo, por otro. El IO mide, por lo tanto, la proporción de potencia de la señal que puede asociarse a su componente periódica. Si asumimos que una menor fragmentación de la actividad del tejido cardiaco se traduce en una mayor componente periódica en el EGM registrado, entonces el IO es una buena medida de organización de la actividad cardiaca. En el estudio original de Everett et al, la cuantificación del IO se realiza sobre el EGM procesado según el esquema presentado en el apartado dedicado al cálculo de la FF. En nuestro estudio, sin embargo, estimamos el IO a partir del EGM original.

3.2.4. Análisis de robustez

Para analizar la robustez de un índice cardiaco asumamos, sin pérdida de generalidad, que c es una condición de medida binaria, cuyo efecto sobre la robustez del índice cardiaco m queremos evaluar. Además, definamos \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a como dos conjuntos de condiciones de medida que difieren exclusivamente en el valor de la condición de medida binaria c . A partir de ambos conjuntos, definamos las variables aleatorias m^r y m^a como las realizaciones del índice cardiaco m obtenidas bajo las condiciones de medida \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a , respectivamente. Si suponemos que la dinámica cardiaca subyacente a ambos tipos de realizaciones es siempre la misma, de acuerdo con (3.3) las variables m^r y m^a se distribuyen según:

$$m^r \sim g_m(m|\mathbf{c}^r) \tag{3.8}$$

$$m^a \sim g_m(m|\mathbf{c}^a)$$

donde las funciones de distribución $g_m(m|\mathbf{c}^r)$ y $g_m(m|\mathbf{c}^a)$ son, en general, desconocidas. En nuestro planteamiento, el análisis de la robustez del índice cardiaco m ante cambios en la condición de medida c se basa en la comparación de las funciones de distribución $g_m(m|\mathbf{c}^r)$ y $g_m(m|\mathbf{c}^a)$. Consiguientemente, decimos que el índice cardiaco m es robusto, o insensible, ante cambios en la condición de medida c , cuando las funciones de distribución de las variables aleatorias m^r y m^a son idénticas, es decir, si:

$$g_m(m|\mathbf{c}^r) = g_m(m|\mathbf{c}^a) \quad (3.9)$$

La igualdad entre las distribuciones involucradas, tal y como se expresa en (3.9), se evalúa mediante un test de hipótesis. Este test de hipótesis se basa en métodos de remuestreo *bootstrap* para estimar la distribución de un estadístico de contraste $\vartheta(m^r, m^a)$. En general, los métodos *bootstrap* requieren un menor número de asunciones sobre los datos, son más precisos y pueden generalizarse automáticamente a estadísticos cuya distribución no puede obtenerse fácilmente [58] [103]. Los principios de los métodos *bootstrap* se exponen a continuación y, seguidamente, presentamos el test de hipótesis propuesto.

Distribuciones, errores estándar e intervalos de confianza *bootstrap*

El método *bootstrap* fue introducido en 1979 por Bradley Efron para estimar, a partir de una muestra aleatoria procedente de una distribución cualquiera, el error estándar de un estadístico definido sobre dicha muestra. Los principios del método *bootstrap* se basan en la noción de *remuestra* o *muestra bootstrap* [36] [32]. Sea $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ una muestra aleatoria obtenida a partir de una distribución de probabilidad F . A partir de la muestra aleatoria se define la distribución empírica \hat{F} como la distribución discreta que asigna una probabilidad $1/N$ a cada elemento x_i de la muestra original. En otras palabras, una distribución empírica \hat{F} otorga a cada conjunto A del espacio muestral de la variable aleatoria x la probabilidad:

$$\widehat{Prob}\{A\} = \frac{\#\{x_i \in A\}}{N} \quad (3.10)$$

equivalente a la proporción de elementos de la muestra observada \mathbf{x} que pertenecen al conjunto A . Una muestra *bootstrap* se define entonces como una muestra aleatoria generada por \hat{F} y se denota mediante $\mathbf{x}^* = \{x_1^*, x_2^*, \dots, x_N^*\}$. En otras palabras, una muestra *bootstrap* es una muestra aleatoria obtenida con reemplazamiento a partir de la población de N objetos $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$. La generación de muestras *bootstrap* por medios computacionales es sencilla. Un procedimiento habitual es construir mediante un generador de números aleatorios una secuencia de números enteros i_1, i_2, \dots, i_N comprendidos entre 1 y N y con probabilidad $1/N$. Entonces, al elemento n -ésimo de la muestra *bootstrap*, x_n^* , se le asigna el valor i_n -ésimo de la muestra aleatoria original, x_{i_n} .

A partir de la generación de muestras *bootstrap* es posible estimar la distribución de un estadístico. Dicha estimación recibe el nombre de distribución *bootstrap*. Si $\hat{\vartheta} = s(\mathbf{x})$ es un estadístico definido sobre muestras aleatorias \mathbf{x} , se define una réplica *bootstrap* del estadístico como $\hat{\vartheta}^* = s(\mathbf{x}^*)$. Esta cantidad es el resultado de aplicar, pues, la función $s(\cdot)$ sobre una muestra *bootstrap* \mathbf{x}^* de la misma manera que es aplicada sobre la muestra observada \mathbf{x} . Dada una colección de B muestras *bootstrap* independientes, $\mathbf{x}^{*1}, \mathbf{x}^{*2}, \dots, \mathbf{x}^{*B}$, se define la distribución *bootstrap* del estimador muestral $\hat{\vartheta}$ como el histograma construido a partir de las B réplicas $\hat{\vartheta}^*(b) = s(\mathbf{x}^{*b})$, donde $b = 1, 2, \dots, B$.

Las principales aplicaciones de los métodos *bootstrap* incluyen la estimación del error estándar de un estadístico y la estimación de sus percentiles. Errores estándar y percentiles pueden usarse para calcular los intervalos de confianza del estadístico. El error estándar *bootstrap* de un estimador muestral se define como la desviación típica empírica de B réplicas:

$$\widehat{SE}_B = \left\{ \frac{\sum_{b=1}^B [\hat{\vartheta}^*(b) - \hat{\vartheta}^*(\cdot)]^2}{B-1} \right\}^{1/2} \quad (3.11)$$

donde $\hat{\vartheta}^*(\cdot) = (\sum_{b=1}^B \hat{\vartheta}^*(b))/B$ es la media *bootstrap* del estadístico. Por otro lado, si \hat{G} es la función de distribución acumulativa de las réplicas *bootstrap*, su intervalo de confianza a nivel $1 - 2\alpha$ basado en percentiles se define como el intervalo

comprendido entre los percentiles α y $1 - \alpha$ de \hat{G} :

$$[\hat{\vartheta}_i, \hat{\vartheta}_s] = [\hat{G}^{-1}(\alpha), \hat{G}^{-1}(1 - \alpha)] \quad (3.12)$$

donde $\hat{\vartheta}_i$ y $\hat{\vartheta}_s$ son los límites inferior y superior, respectivamente.

Otra clase de intervalos de confianza es el denominado *bootstrap-t*, y está inspirado en el procedimiento de construcción de intervalos de confianza para la media muestral basado en la función de distribución *t* de Student. El procedimiento clásico parte de que el estadístico pivote $Z = (\hat{\vartheta} - \vartheta) / \widehat{SE}$ se distribuye según una función t_{N-1} de Student con $N - 1$ grados de libertad, donde N es el tamaño de la muestra. De manera similar, se puede construir una distribución *bootstrap-t*. Mediante dicha distribución, obtenida por remuestreo, es posible construir intervalos de confianza análogos a los intervalos de Student.

Definición del test de hipótesis

Sean $\mathbf{m}^r = \{m_1^r, \dots, m_{N_r}^r\}$ y $\mathbf{m}^a = \{m_1^a, \dots, m_{N_a}^a\}$ dos muestras aleatorias consistentes en N_r y N_a realizaciones del índice cardiaco m obtenidas, respectivamente, bajo las condiciones de medida \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a . Las funciones de distribución de las muestras aleatorias \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a , es decir, $g_m(m|\mathbf{c}^r)$ y $g_m(m|\mathbf{c}^a)$, son desconocidas y posiblemente distintas. Si toda realización m_i^r de la muestra \mathbf{m}^r se obtiene simultáneamente con una y sólo una realización m_i^a de la muestra \mathbf{m}^a , y viceversa, toda realización m_i^a de la muestra \mathbf{m}^a se obtiene simultáneamente con una y sólo una realización m_i^r de la muestra \mathbf{m}^r , entonces se cumple que $N_r = N_a$ y decimos que las muestras \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a están pareadas. En caso contrario, decimos que las muestras \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a no están pareadas. Para evaluar el efecto de la discrepancia entre los conjuntos de condiciones de medida \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a sobre la medida del índice cardiaco m proponemos comparar las esperanzas de las funciones de distribución $g_m(m|\mathbf{c}^r)$ y $g_m(m|\mathbf{c}^a)$. Si tomamos como nula la hipótesis conservativa, esto es, que la discrepancia entre los conjuntos de condiciones de medida \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a no afecta sobre la medida del índice cardiaco m , resulta el test de hipótesis que se expone a

continuación:

- H_0 : el cambio de condiciones de \mathbf{c}^r a \mathbf{c}^a no afecta a la distribución de m .
- H_1 : el cambio de condiciones de \mathbf{c}^r a \mathbf{c}^a afecta a la distribución de m .

Como en todo test de hipótesis, para evaluar H_0 y H_1 nos basamos en un estadístico de contraste definido sobre las muestras aleatorias observadas, $\hat{\vartheta}(\mathbf{m}^r, \mathbf{m}^a)$. Dicho estadístico de contraste proporciona un nivel de significación para las muestras aleatorias observadas, que coincide con el p -valor asociado a las muestras observadas cuando la hipótesis H_0 es cierta. El papel de los métodos *bootstrap* en el test de hipótesis es, pues, proporcionar, a través de la distribución *bootstrap*, una estimación de la distribución muestral del estadístico cuando la hipótesis H_0 es cierta.

En un test de hipótesis basado en *bootstrap* se recomienda seguir dos principios de diseño [55]. El primero de ellos es la definición de un estadístico de contraste pívot. Un estadístico se denomina pívot si su distribución muestral no depende de ningún parámetro de la distribución de la variable aleatoria observada [32]. Cuando se trabaja con un estadístico pívot, su distribución *bootstrap* es una mejor aproximación de su distribución real, que en el caso de un estadísticos que carezca de esta propiedad. Según el segundo principio, es necesario garantizar que en la estimación de la distribución muestral del estadístico mediante *bootstrap* se satisfagan tanto el procedimiento de generación de muestras original como la hipótesis H_0 . Consiguientemente, si las muestras \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a son no pareadas, las muestras *bootstrap* se generarán de manera independiente y, análogamente, si son pareadas, se generarán de manera pareada.

Para el caso de muestras no pareadas se propone el siguiente estadístico de contraste:

$$\vartheta(\mathbf{m}^r, \mathbf{m}^a) = \frac{\bar{m}^r - \bar{m}^a}{\sqrt{\bar{\sigma}_r^2/N_r + \bar{\sigma}_a^2/N_a}}, \quad (3.13)$$

donde \bar{m}^r y \bar{m}^a son las medias muestrales de m^r y m^a , respectivamente, y $\bar{\sigma}_r^2$ $\bar{\sigma}_a^2$ son los estimadores muestrales insesgados de las varianzas de m^r y m^a , es decir,

$\bar{\sigma}_r^2 = \sum_1^{N_r} (m_i^r - \bar{m}^r)^2 / (N_r - 1)$ y $\bar{\sigma}_a^2 = \sum_1^{N_a} (m_i^a - \bar{m}^a)^2 / (N_a - 1)$. El Algoritmo 3.1, propuesto por Efron y Tibshirani [36], desarrolla en detalle el procedimiento de contraste de hipótesis para muestras aleatorias no pareadas.

Algoritmo 3.1 *Muestras no pareadas*

Sea $\mathbf{x} = \{\mathbf{m}^r, \mathbf{m}^a\}$ una muestra aleatoria definida como la concatenación de las muestras aleatorias \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a . Denotemos mediante \bar{x} la media muestral de \mathbf{x} , y mediante \bar{m}^r y \bar{m}^a las medias muestrales de \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a , respectivamente.

- (1) Defina \hat{F} como la función que asigna la misma probabilidad a los puntos $y_i = m_i^r - \bar{m}^r + \bar{x}$, $i = 1, 2, \dots, N_r$, y \hat{G} como la función que asigna la misma probabilidad a los puntos $z_i = m_i^a - \bar{m}^a + \bar{x}$, $i = 1, 2, \dots, N_a$.
- (2) Construya B muestras bootstrap $\mathbf{x}^{*b} = \{\mathbf{y}^*, \mathbf{z}^*\}$, donde \mathbf{y}^* se genera a partir de \hat{F} y \mathbf{z}^* se genera a partir de \hat{G} .
- (3) Evalúe en las muestras bootstrap el estadístico $\vartheta(\cdot)$ definido en (3.13).

$$\vartheta(\mathbf{x}^{*b}) = \frac{\bar{\mathbf{y}}^* - \bar{\mathbf{z}}^*}{\sqrt{\bar{\sigma}_y^{2*}/N_r + \bar{\sigma}_z^{2*}/N_a}}, b = 1, 2, \dots, B \quad (3.14)$$

- (4) Calcule el nivel de significación alcanzado

$$p = \#|\vartheta(\mathbf{x}^{*b}) \geq \vartheta_{obs}|/B \quad (3.15)$$

donde $\vartheta_{obs} = \vartheta(\mathbf{x})$ es el estadístico observado.

El contraste de muestras pareadas se puede reducir al estudio de una muestra aleatoria \mathbf{x} , donde $x_i = m_i^r - m_i^a$, e $i = 1, 2, \dots, N$, con $N = N_r = N_a$. En este caso se propone el siguiente estadístico de contraste:

$$\vartheta(\mathbf{m}^r, \mathbf{m}^a) = \frac{\bar{x}}{\sqrt{\bar{\sigma}_x^2/N}} \quad (3.16)$$

donde \bar{x} es la media muestral de x y $\bar{\sigma}_x^2$ es el estimador muestral insesgado de la varianza de x , es decir, $\bar{\sigma}_x^2 = \sum_1^N (x_i - \bar{x})^2 / (N - 1)$. El Algoritmo 3.2, propuesto por Efron y Tibshirani [36], desarrolla en detalle el procedimiento de contraste de hipótesis para muestras aleatorias pareadas.

Algoritmo 3.2 *Muestras pareadas*

Definamos \mathbf{x} como la diferencia de dos muestras aleatorias pareadas de tamaño N , $\mathbf{x} = \mathbf{m}^r - \mathbf{m}^a$. Denotemos mediante \bar{x} la media muestral de \mathbf{x} .

- (1) Defina \hat{F} como la función que asigna la misma probabilidad $1/N$ a los puntos $\tilde{x}_i = x_i - \bar{x}$, $i = 1, 2, \dots, N$.
- (2) Genere B muestras bootstrap $\tilde{\mathbf{x}}^*$ a partir de \hat{F} .
- (3) Evalúe en cada muestra bootstrap el estadístico $\vartheta(\cdot)$ definido en (3.16)

$$\vartheta(\tilde{\mathbf{x}}^{*b}) = \frac{\bar{\tilde{x}}^*}{\bar{\sigma}_r^* / \sqrt{N}}, b = 1, 2, \dots, B \quad (3.17)$$

- (4) Calcule el nivel de significación alcanzado

$$p = \#\{\vartheta(\mathbf{x}^{*b}) \geq \vartheta_{obs}\} / B \quad (3.18)$$

donde $\vartheta_{obs} = \vartheta(\mathbf{x})$ es el estadístico observado.

Análisis de Bland-Altman

El método de análisis de Bland-Altman proporciona una medida de concordancia entre dos conjuntos pareados de muestras aleatorias obtenidas mediante dos técnicas distintas [15]. En este método se representa gráficamente la diferencia entre cada par de muestras pareadas, $\Delta m_i = m_i^r - m_i^a$ frente a su promedio $\Pi m_i = (m_i^r + m_i^a) / 2$. Dicha representación puede revelar tendencias en la distribución de los datos ocultas en otras representaciones. Adicionalmente, en ausencia

de tendencias, la media de las diferencias se puede interpretar como una medida de diferencia sistemática entre las muestras obtenidas a partir de ambas técnicas, y su desviación estándar como fluctuaciones aleatorias. Como complemento al test de hipótesis, proponemos estudiar mediante un análisis de tipo Bland-Altman la naturaleza de las discrepancias entre índices pareados obtenidos bajo condiciones de medida distintas, c^r y c^a .

3.2.5. Condiciones de medida

Según el modelo presentado en el Apartado 3.2.1, el conjunto de condiciones de medida en DAI consta de un conjunto de condiciones de adquisición y de otro conjunto de condiciones de procesado. Entre las principales condiciones de adquisición podemos mencionar el diseño del sistema de electrodos, las especificaciones del banco de filtros y el proceso de digitalización de los EGM registrados. Entre las principales condiciones de procesado espectral destacan los parámetros propios del algoritmo de estimación del espectro en potencia. Con el fin de analizar el efecto del diseño del sistema de electrodos en la medida de índices espectrales obtenidos en EGM durante FV, proponemos analizar las siguientes condiciones de medida:

- **Configuración del sistema de electrodos.** Esta condición hace referencia a los tres tipos generales de configuraciones de sistemas de electrodos presentadas en la Sección 2.4, a saber, unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada.
- **Fabricante de DAI.** Esta condición aglutina las propiedades eléctricas y físicas del DAI y del sistema de electrodos, que varían de un fabricante a otro.

En el estudio del efecto de una de las condiciones de medida en el valor de los índices espectrales, es conveniente reducir la variabilidad a través del control del valor del resto de condiciones. Por ello, para analizar el efecto de una condición de medida c , construimos dos poblaciones de EGM registrados bajo las condiciones de

	U_G	B_G	p
FF , Hz	4.6 ± 0.1	4.6 ± 0.1	n.s.
FP , Hz	4.6 ± 0.1	17.5 ± 0.7	< 0.001
FM , Hz	6.1 ± 0.1	31.9 ± 0.7	< 0.001
$\hat{S}_n(FF)$, %	12.4 ± 0.3	0.1 ± 0.01	< 0.001
$\hat{S}_n(FA_2)$, %	1.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	< 0.001
$\hat{S}_n(FA_3)$, %	0.4 ± 0.04	1.5 ± 0.1	< 0.001
$\hat{S}_n(FP)$, %	12.4 ± 0.3	1.9 ± 0.1	< 0.001
IO	0.8 ± 0.01	0.6 ± 0.01	< 0.001

Tabla 3.1: Resultados del análisis de robustez de la familia de índices espectrales frente a cambios en la configuración del sistema de electrodos en dispositivos Guidant[®], U_G vs. B_G (media \pm desviación típica).

medida \mathbf{c}^r y \mathbf{c}^a , que difieren en el valor de la condición c . A partir de ambas poblaciones de EGM, se calculan los índices espectrales con los cuales se construyeron las muestras \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a .

3.3. Resultados

Configuración del sistema de electrodos

En el primer experimento estudiamos el efecto de la configuración del sistema de electrodos sobre la medida de la familia de índices espectrales definida en el Apartado 3.2.3. Con esta finalidad, para cada índice espectral m analizamos dos muestras, \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a , correspondientes al conjunto de medidas de dicho índice espectral obtenidas, respectivamente, a partir de EGM unipolares y bipolares registrados durante episodios de FV.

Con el objetivo de reducir la variabilidad debida a diferencias en el diseño del sistema de electrodos de distintos fabricantes, se realizaron dos experimentos, uno para analizar EGM unipolares y bipolares registrados en dispositivos Guidant[®], U_G y B_G , y el otro para analizar EGM unipolares y bipolares registrados en dispositivos Medtronic[®], U_M y B_M . Debido a que, por la propia elección de la población de EGM, los EGM unipolares y bipolares estudiados fueron registrados simultáneamente, las muestras \mathbf{m}^r y \mathbf{m}^a de cada experimento se construyeron de manera pareada. Se pudo comprobar, además, que la frecuencia de muestreo de las

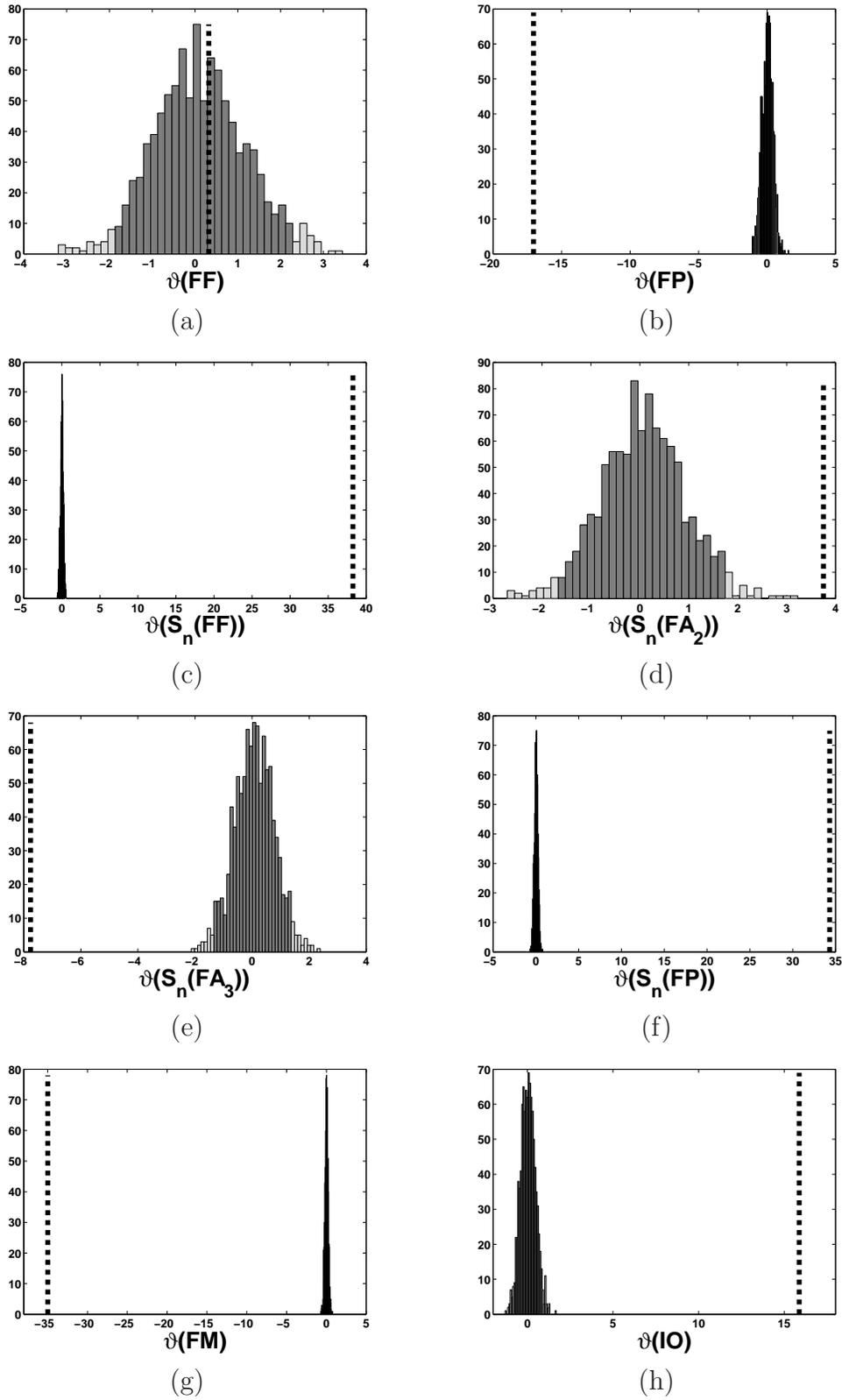


Figura 3.3: Distribuciones *bootstrap* del estadístico definido en (3.13) y valor observado (en línea punteada) para comparar las medias de índices espectrales de EGM tipo U_G y B_G .

	U_M	B_M	p
FF , Hz	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	n.s.
FP , Hz	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	n.s.
FM , Hz	6.3 ± 0.1	12.0 ± 0.5	< 0.001
$\hat{S}_n(FF)$, %	11.1 ± 0.4	6.2 ± 0.4	< 0.001
$\hat{S}_n(FA_2)$, %	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.021
$\hat{S}_n(FA_3)$, %	0.3 ± 0.04	0.9 ± 0.08	< 0.001
$\hat{S}_n(FP)$, %	11.0 ± 0.4	6.2 ± 0.4	< 0.001
IO	0.8 ± 0.02	0.7 ± 0.02	< 0.001

Tabla 3.2: Resultados del análisis de robustez de la familia de índices espectrales frente a cambios en la configuración del sistema de electrodos en dispositivos Medtronic[®], U_M vs. B_M (media \pm desviación típica).

dos poblaciones de EGM utilizados en cada experimento coincidía, siendo $f_s = 200$ Hz en el caso de Guidant[®] y $f_s = 128$ Hz en el caso de Medtronic[®].

La estimación basada en remuestreo *bootstrap* de la media y de la desviación típica de cada índice cardíaco, así como los resultados de la aplicación del test de hipótesis, se muestra en la Tabla 3.1 para dispositivos Guidant[®] y en la Tabla 3.2 para dispositivos Medtronic[®]. Las Figuras 3.3 y 3.4 muestran las distribuciones *bootstrap* obtenidas para cada estadístico de contraste. Como se puede observar, ambos experimentos sugieren características espectrales de tipo general en EGM unipolares y bipolares. En primer lugar, la FF coincide en EGM unipolares y bipolares. Esta observación apunta a que la ritmicidad de la dinámica cardíaca durante FV se refleja de manera idéntica en el EGM, independientemente de las características del sistema de electrodos empleado. Por el contrario, el análisis del resto de índices espectrales estudiados revela una falta de concordancia. Estas discrepancias sugieren que las características de los sistemas de electrodos empleados influye sobre la envolvente del espectro de la señal. Las discrepancias en las medidas de los índices FP , FM , $\hat{S}_n(FF)$, $\hat{S}_n(FA_2)$ y $\hat{S}_n(FA_3)$, que indirectamente constituyen una estimación de la envolvente espectral, indican que en EGM unipolares hay una mayor concentración de potencia en bajas frecuencias que en EGM bipolares. En primer lugar, mientras que en EGM unipolares U_G y U_M la FP se sitúa en el primer armónico, en EGM bipolares B_G se encuentra en media en el cuarto armónico y en EGM bipolares B_M entre el primer y segundo armónico.

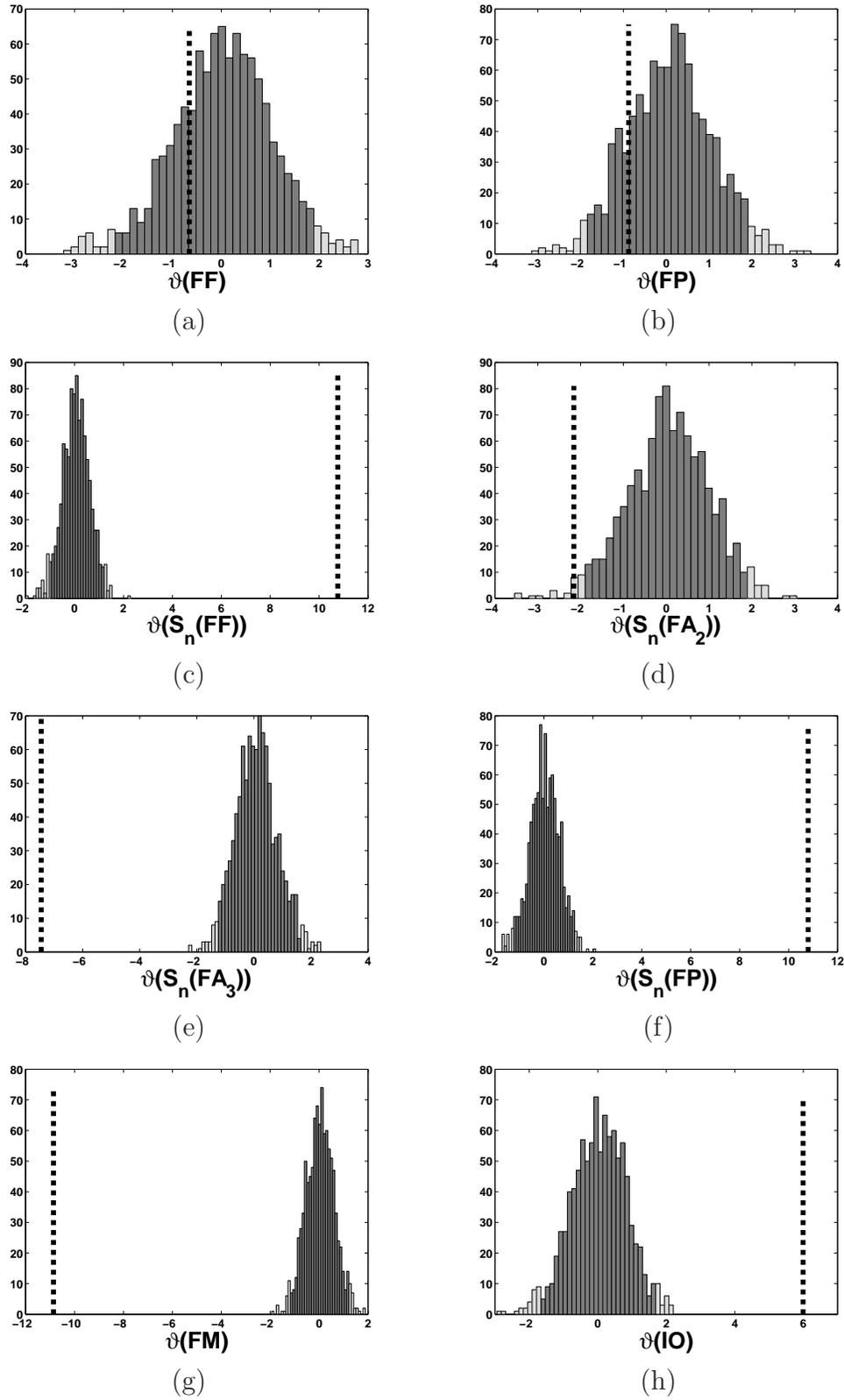


Figura 3.4: Distribuciones *bootstrap* del estadístico definido en (3.13) y valor observado (en línea punteada) para comparar las medias de índices espectrales de EGM tipo U_M y B_M .

Además, el centro de gravedad del espectro en potencia, cuantificado mediante la FM, se sitúa en EGM unipolares a frecuencias más bajas que en EGM bipolares. Finalmente, las medidas de los índices $\hat{S}_n(FF)$, $\hat{S}_n(FA_2)$ y $\hat{S}_n(FA_3)$ apuntan hacia una mayor concentración de potencia en los primeros armónicos de EGM unipolares U_G y U_M , frente a una distribución más equitativa entre los primeros armónicos en EGM bipolares B_G y B_M . En cuanto al índice de organización IO , es de destacar una reducción de su valor para EGM bipolares frente a unipolares.

Los experimentos fueron complementados con análisis de Bland-Altman para estudiar diferencias entre las configuraciones de electrodos. La Figura 3.5 muestra los diagramas de Bland-Altman para la FP, la FM y el IO en los dos grupos de experimentos. Es de destacar que, mientras que en el contraste de U_G frente a B_G la variable ΔFP tiene una tendencia lineal hacia valores negativos, en el contraste de U_M frente a B_M solamente se observa una distribución aleatoria en torno a un valor próximo a cero. Esta observación es consistente con los resultados del test de hipótesis, según el cual la FP de EGM tipo B_G es significativamente mayor que la de EGM tipo B_G , mientras que EGM U_M y B_M la FP no presenta diferencias significativas. En cuanto a la FM, en ambos experimentos se observa la misma tendencia lineal hacia valores negativos; asimismo, la media se sitúa en valores negativos, lo cual denota una discrepancia sistemática. Por lo tanto, la potencia en EGM bipolares tiende a distribuirse alrededor de frecuencias más altas que EGM unipolares, tal y como apuntan los valores medios de las amplitudes de los armónicos espectrales, recogidas en las Tablas 3.1 y 3.2. Estas observaciones poblacionales se ilustran en el espectro de EGM unipolares U_G y EGM bipolares B_G , mostrado en la Figura 3.2. Si se comparan ambas configuraciones, las configuraciones bipolares se caracterizan por una envolvente espectral situada a frecuencias más altas que las configuraciones unipolares. Como consecuencia, la FP se encuentra en EGM bipolares en frecuencias más altas que en EGM unipolares. De manera similar, en EGM unipolares la FP coincide usualmente con la FF, mientras que en EGM bipolares la FP coincide con armónicos superiores. El IO, por otro lado, se caracteriza por un diagrama Bland-Altman de patrón cónico alrededor de un valor

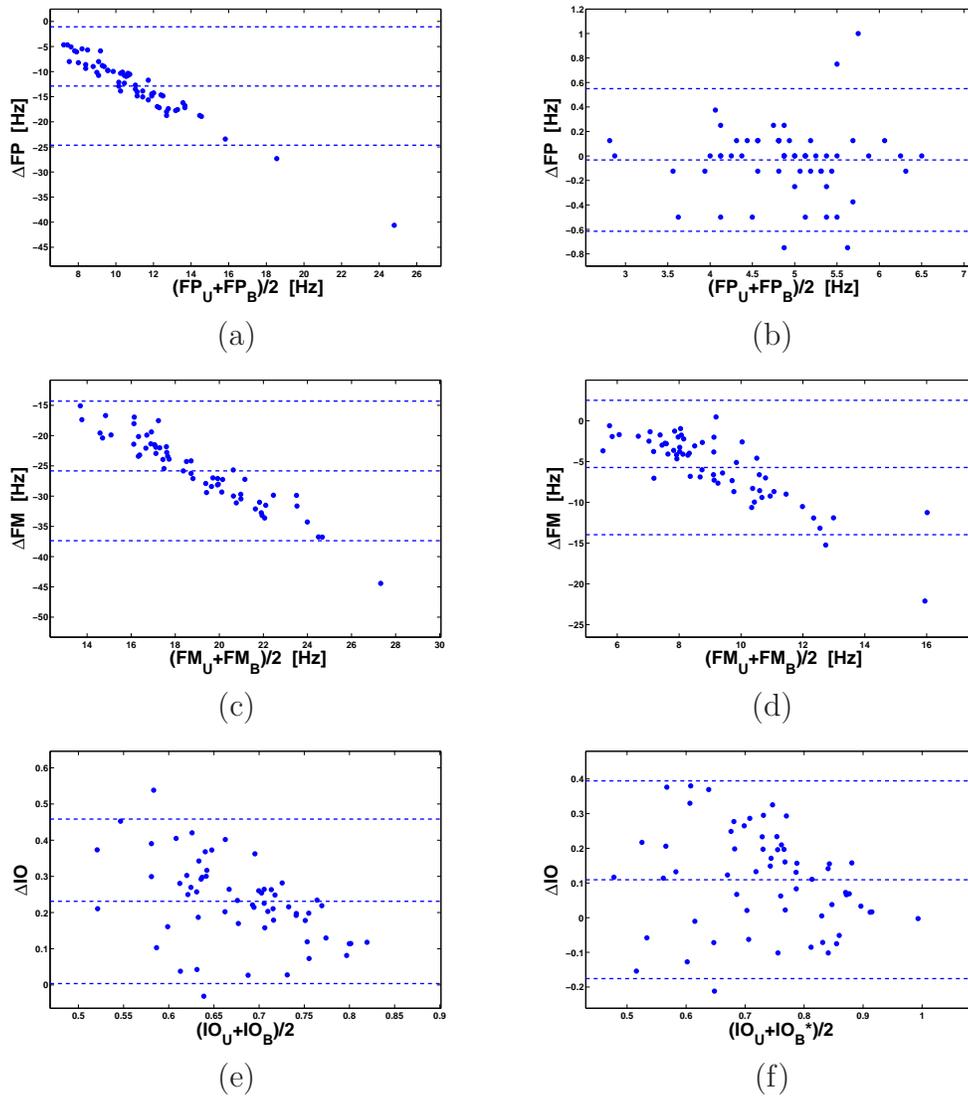


Figura 3.5: Diagrama de Bland-Altman para FP , FM e IO en el análisis de robustez frente a cambios de EGM tipo U_G a B_G (paneles de la izquierda) y en el análisis de robustez frente a cambios de EGM tipo U_M a B_M (paneles de la derecha).

	U_G	U_M	p
FF , Hz	4.6 ± 0.1	4.9 ± 0.1	n.s.
FP , Hz	4.6 ± 0.1	4.9 ± 0.1	0.044
FM , Hz	6.1 ± 0.1	6.4 ± 0.2	n.s.
$\hat{S}_n(FF)$, %	12.4 ± 0.3	11.0 ± 0.4	0.006
$\hat{S}_n(FA_2)$, %	1.7 ± 0.1	1.4 ± 0.1	n.s.
$\hat{S}_n(FA_3)$, %	0.4 ± 0.04	0.4 ± 0.04	n.s.
$\hat{S}_n(FP)$, %	12.4 ± 0.3	11.0 ± 0.4	s. 0.007
IO	0.8 ± 0.01	0.8 ± 0.02	n.s.

Tabla 3.3: Resultados del análisis de robustez de la familia de índices espectrales frente a cambios en el diseño del sistema de electrodos unipolar, U_G vs. U_M (media \pm desviación típica).

positivo. Este rasgo revela, pues, una discrepancia sistemática y no lineal entre la medida de organización de un mismo episodio de FV cuando es realizada a partir de EGM unipolares y bipolares.

Fabricante de DAI

En el segundo experimento estudiamos las discrepancias entre medidas de índices espectrales obtenidas en EGM registrados por dispositivos de distintos fabricantes. Para ello, aplicamos el test de hipótesis sobre sendas muestras de índices espectrales obtenidas a partir de EGM registrados por dispositivos Guidant[®] y de EGM registrados por dispositivos Medtronic[®]. Como consecuencia, las muestras de índices espectrales corresponden a distintos episodios de FV y son no pareadas. Con el objetivo de reducir la variabilidad debida al tipo de configuración de electrodos, se realizaron dos experimentos. En el primero de ellos se compararon muestras obtenidas a partir de EGM unipolares, es decir, U_G y U_M , y en el segundo se compararon muestras obtenidas a partir de EGM bipolares, esto es, U_G y U_M .

La estimación de la media y de la desviación típica de las medidas los índices espectrales propuestos, así como el resultado de la aplicación del test de hipótesis, se presentan en la Tabla 3.3, para EGM unipolares U_G y U_M , y en la Tabla 3.4, para EGM bipolares B_G y B_M . Las Figuras 3.6 y 3.7 muestran las distribuciones *bootstrap* obtenidas para cada estadístico de contraste. El análisis de los índices espectrales de EGM unipolares sugiere una mayor concentración de potencia en

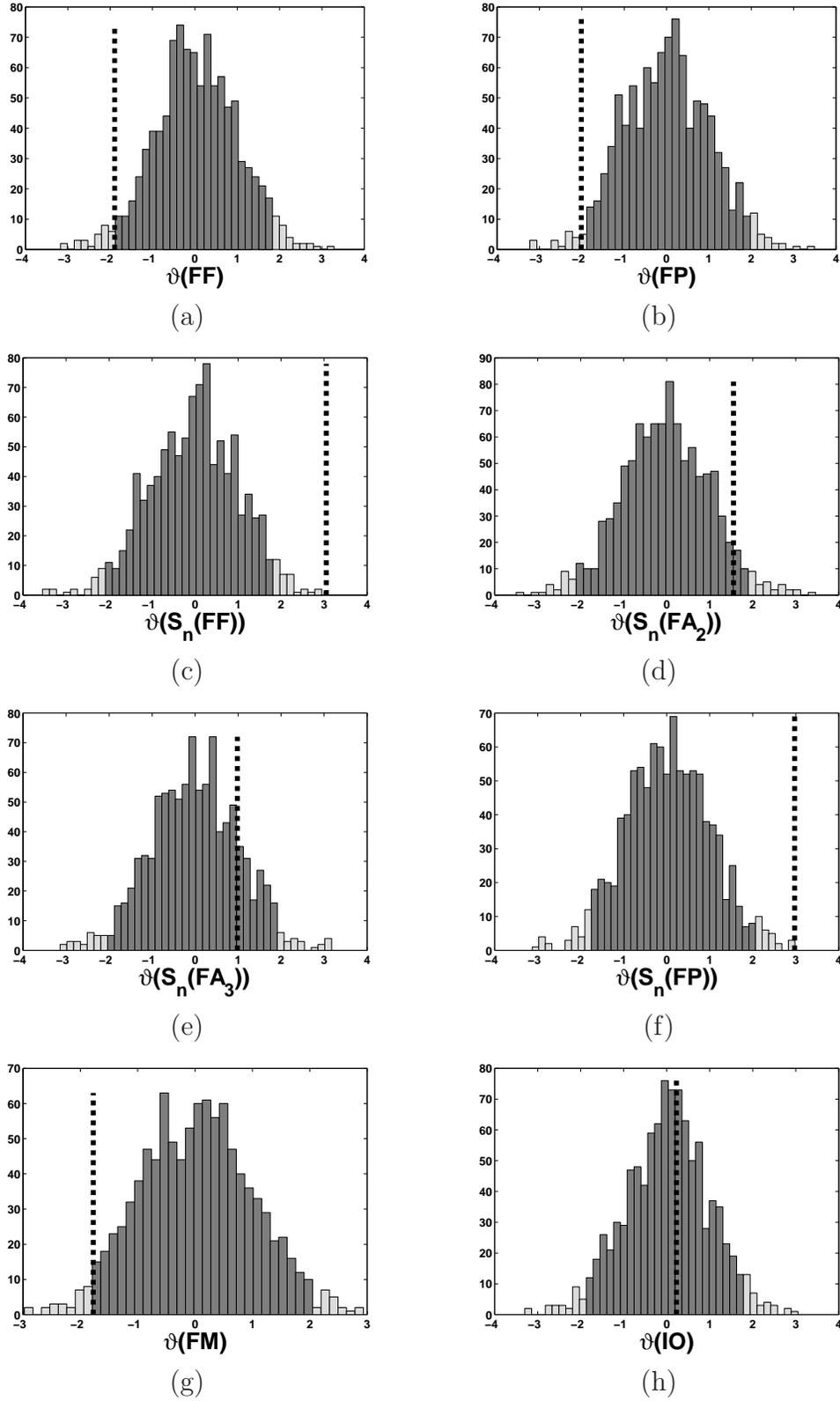


Figura 3.6: Distribuciones *bootstrap* del estadístico definido en (3.13) y valor observado (en línea punteada) para comparar las medias de índices espectrales de EGM tipo U_G y U_M .

	B_G	B_M	p
FF , Hz	4.6 ± 0.1	4.9 ± 0.1	0.03
FP , Hz	17.5 ± 0.7	5.8 ± 0.1	< 0.001
FM , Hz	31.9 ± 0.7	12.0 ± 0.5	< 0.001
$\hat{S}_n(FF)$, %	0.1 ± 0.02	5.6 ± 0.4	< 0.001
$\hat{S}_n(FA_2)$, %	1.0 ± 0.1	1.7 ± 0.1	< 0.001
$\hat{S}_n(FA_3)$, %	1.4 ± 0.1	1.0 ± 0.08	< 0.001
$\hat{S}_n(FP)$, %	1.9 ± 0.1	5.7 ± 0.3	< 0.001
IO	0.6 ± 0.01	0.7 ± 0.02	< 0.001

Tabla 3.4: Resultados del análisis de robustez de la familia de índices espectrales frente a cambios en el diseño del sistema de electrodos bipolar, B_G vs. B_M (media \pm desviación típica).

los primeros armónicos (Tabla 3.3). El test de hipótesis revela una concordancia significativa entre las medidas de los índices espectrales obtenidas a partir de EGM U_G y U_M . Tanto la FF como el IO concuerdan en EGM unipolares registrados por los dispositivos de las casas comerciales estudiadas, si bien, como muestra el histograma para la FF mostrado en la Figura 3.6, el nivel de significación alcanzado es bajo.

Los índices espectrales obtenidos de EGM bipolares B_G y B_M muestran, por el contrario, diferencias muy significativas. El análisis del espectro a través de la media de los índices espectrales sugiere que la envolvente espectral está desplazado en el caso de EGM bipolares B_G hacia mayores frecuencias que en el caso de EGM bipolares B_M . Específicamente, el máximo espectral, definido como la FP, coincide en EGM bipolares B_G con el tercer armónico FA_3 , mientras que en EGM bipolares B_M coincide con la FF y el primer armónico FA_2 . Asimismo, el centro de gravedad del espectro en potencia de los EGM bipolares, definido como FM, se sitúa a una frecuencia de valor aproximadamente dos veces mayor en EGM bipolares B_G que en EGM bipolares B_M . Finalmente, el estudio de las potencias en los primeros armónicos, $\hat{S}_n(FF)$, $\hat{S}_n(FA_2)$ y $\hat{S}_n(FA_3)$, revela una disminución de la distribución espectral potencia hacia frecuencia más altas más acusada en EGM bipolares B_M que en EGM bipolares B_G . Este estudio apunta a que los índices espectrales son sensibles al tipo de dispositivos cuando se extraen de sistemas de electrodos bipolares.

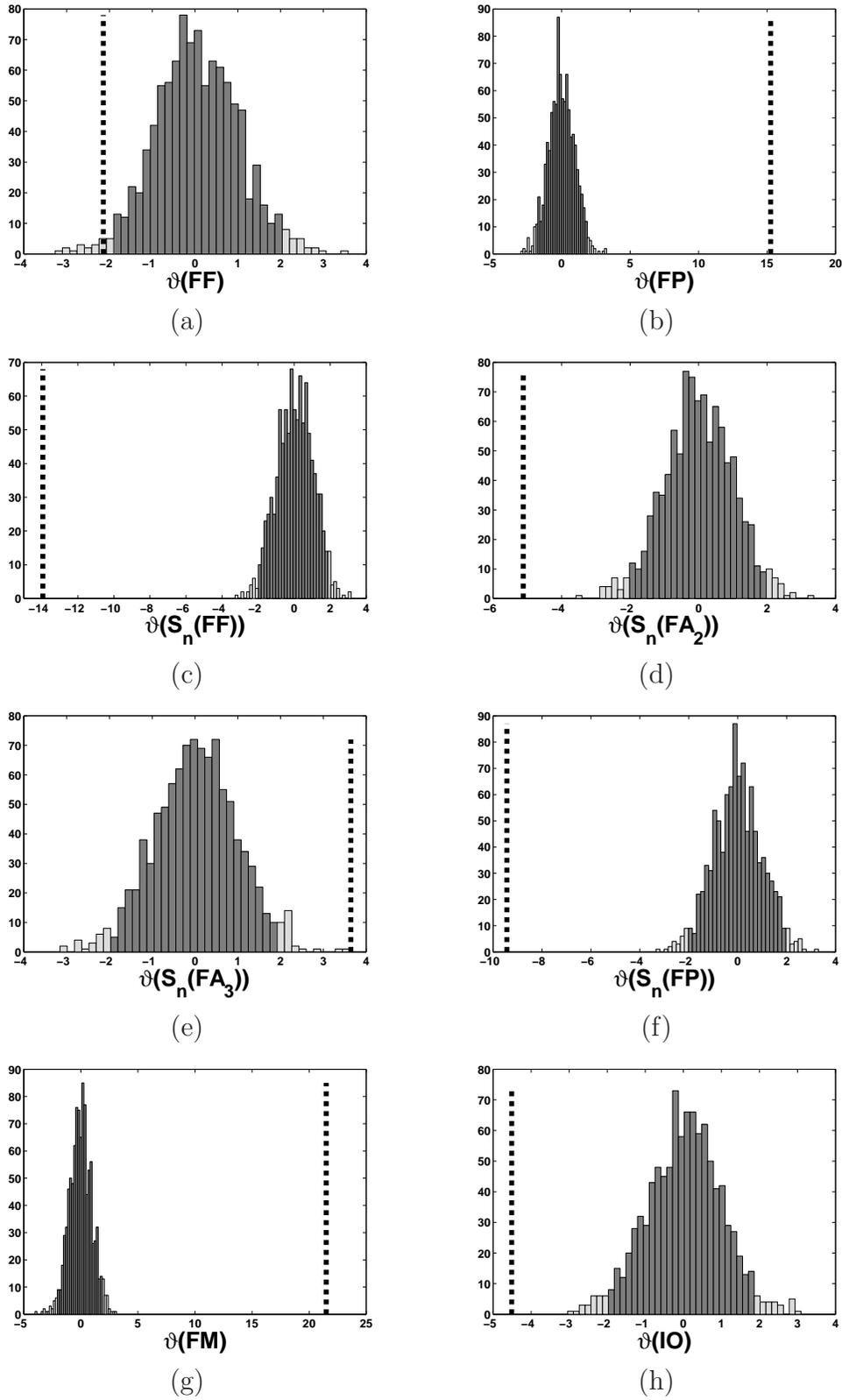


Figura 3.7: Distribuciones *bootstrap* del estadístico definido en (3.13) y valor observado (en línea punteada) para comparar las medias de índices espectrales de EGM tipo B_G y B_M .

3.4. Conclusiones

En este capítulo hemos estudiado la robustez de una familia de índices espectrales frente a desviaciones en el diseño del sistema de electrodos. Con esta finalidad, hemos analizado la densidad espectral de potencia de EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV. En nuestro estudio hemos constatado discrepancias, previamente observadas, en la distribución espectral de potencia de EGM registrados mediante distintas configuraciones de electrodos. Específicamente, el espectro en potencia de EGM unipolares muestra una mayor concentración de potencia sobre frecuencias bajas cuando es comparado con el espectro en potencia de EGM bipolares. Esta observación es abordada desde un punto de vista teórico en la Parte III de esta Disertación Doctoral, en la cual describimos la relación de la envolvente espectral de EGM intracavitarios almacenados en DAI, el diseño del sistema de electrodos y la dinámica del tejido cardiaco durante FV.

El análisis de robustez de la familia de índices espectrales revela que la FF es el índice más robusto. Este resultado indicaría que la FF es una propiedad común a señales cardiacas registradas mediante distintas configuraciones de electrodos. Por el contrario, otros índices espectrales propuestos en la literatura muestran diferencias significativas cuando son medidos sobre EGM registrados mediante distintas configuraciones de electrodos. La FM es significativamente distinta en EGM unipolares, EGM bipolares integrados y EGM bipolares dedicados. De la misma manera, el IO presenta diferencias significativas si es estimado a partir de distintas configuraciones de electrodos. Estos resultados tienen implicaciones profundas sobre la interpretación de índices espectrales en términos de la organización espacio-temporal del tejido cardiaco subyacente, y su aplicación en detección y discriminación de arritmias.

En este estudio hemos analizado el efecto de las condiciones de medida sobre la medida de índices espectrales. Si bien gran parte de las discrepancias observadas pueden atribuirse al sistema de electrodos, el banco de filtros también puede constituir una fuente de variabilidad. Adicionalmente, hemos constatado diferencias en

la frecuencia de muestreo de los EGM obtenidos por distintas casas comerciales, que podrían haber influido sobre la medida final de índices cardiacos. Finalmente, la técnica utilizada para estimar la densidad espectral de potencia ha impuesto una resolución espectral de 0.33 Hz. Este límite puede afectar, en general, a la comparación entre índices definidos sobre el eje de frecuencias, tales como la FF, la FP, o la FM.

Parte II

Resolución y espectro en electrofisiología

Capítulo 4

Dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas

En este capítulo presentamos un marco teórico general para describir la dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas. Dicho marco teórico constituye la base sobre la que se asienta el análisis de la resolución y el espectro de señales electrofisiológicas registradas por sistemas de electrodos, que desarrollaremos en el Capítulo 5. El formalismo propuesto es una generalización de las definiciones habituales de correlación y espectro en potencia de procesos escalares, a medios excitables de naturaleza vectorial, entre los cuales se encuentran las fuentes bioeléctricas. Para describir la dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas proponemos los estadísticos de segundo orden distribuidos. Éstos son la función de correlación distribuida, la función de potencia media distribuida y la función de espectro distribuido. A partir de la función de correlación distribuida, definimos tres modelos simples de dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas, a saber, fuentes perfectamente incorrelacionadas, fuentes disociadas y fuentes perfectamente correlacionadas. Las principales propiedades de los entes involucrados en el análisis de la dinámica de fuentes bioeléctricas basado en estadísticos de segundo orden distribuidos, son enunciadas, demostradas e ilustradas.

4.1. Introducción

La electrofisiología es la disciplina científica que estudia aquellos órganos y tejidos de los seres vivos que generan actividad eléctrica para regular sus funciones. Dichos órganos y tejidos se conocen con el nombre genérico de fuentes bioeléctricas, y entre ellos se encuentran el tejido cardiaco y el tejido nervioso [88]. Desde un punto de vista dinámico, las fuentes bioeléctricas pertenecen a la categoría de medios excitables [162]. Un medio excitable es un sistema extenso formado por elementos infinitesimales que modifican su estado transitoriamente ante estímulos externos, y generan, a su vez, nuevos estímulos que pueden modificar el estado de otros elementos adyacentes. De la interacción entre los elementos de la fuente, combinada con un comportamiento individual intrínseco, surge una dinámica espacio-temporal que, bajo condiciones de contorno adecuadas, puede manifestarse rítmicamente [162] [48]. La ritmicidad de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas puede observarse, de manera directa, en la periodicidad de los patrones topológicos de excitación, y se refleja, de manera indirecta, en la periodicidad de las señales electrofisiológicas registradas por sistemas de electrodos, tales como el electrocardiograma y el electroencefalograma [144]. Por lo tanto, en principio sería posible establecer una relación entre las descripciones de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas y las descripciones de la dinámica temporal de las señales electrofisiológicas.

Para ilustrar la relación entre la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas y la dinámica temporal de las señales electrofisiológicas, en las Figuras 4.1 y 4.2 se muestran dos ejemplos simulados por ordenador de patrones de excitación en una muestra cuadrada de tejido cardiaco junto a la captación de señales electrofisiológicas mediante un sistema de electrodos. El caso representado en la Figura 4.1 corresponde a un patrón de excitación plano, mientras que el caso representado en la Figura 4.2 corresponde a un patrón de excitación de reentrada o en espiral. En cada figura, las imágenes (1), (2), (3) y (4) mostradas representan el voltaje de membrana local del tejido cardiaco en cuatro instantes de tiempo distin-

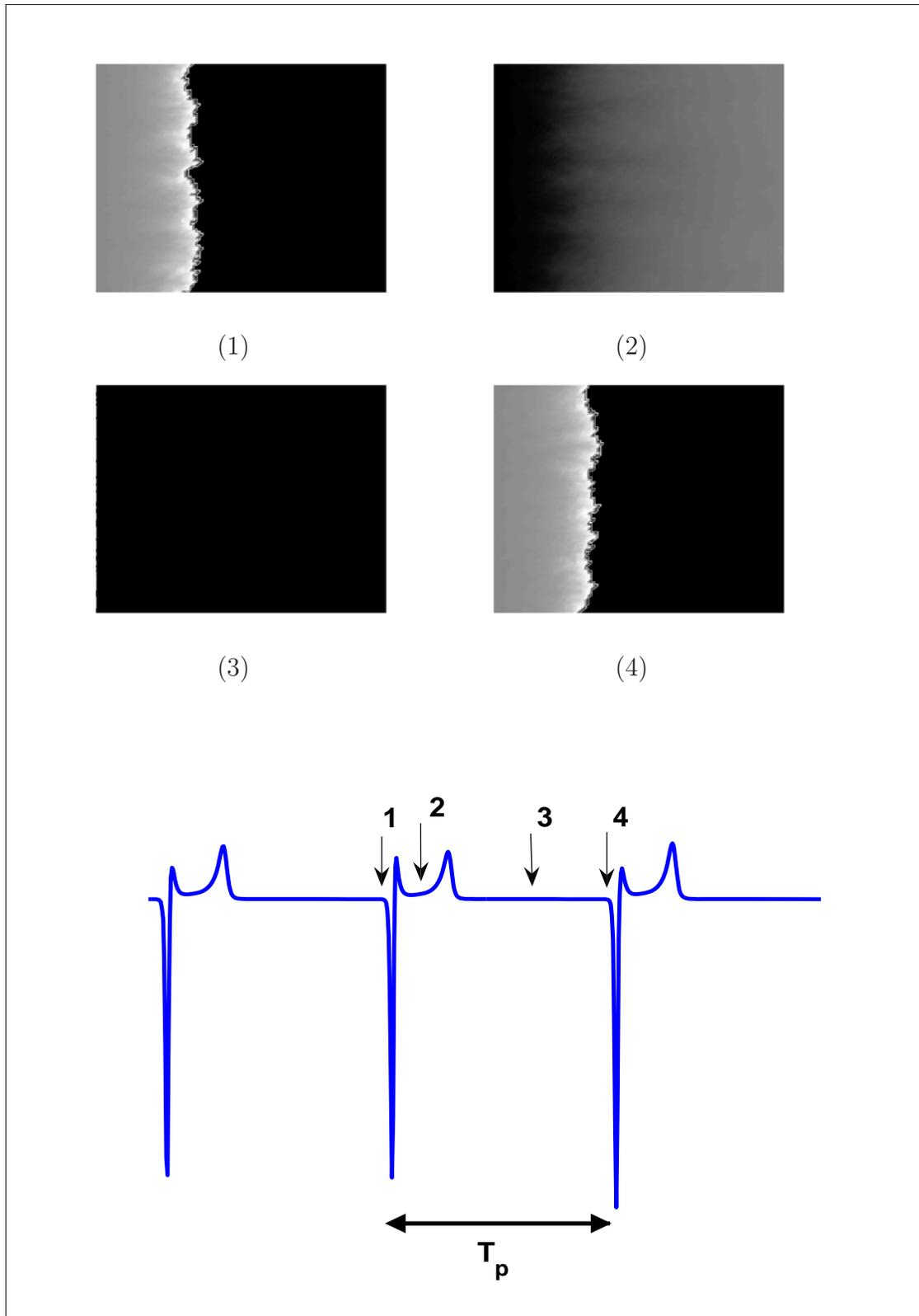


Figura 4.1: Simulación de un patrón de excitación plano sobre una muestra cuadrada de tejido cardíaco y señal electrofisiológica captada.

tos, que han sido marcados en la señal electrofisiológica simulada. La periodicidad del patrón de excitación del tejido cardiaco se manifiesta como periodicidad en la señal electrofisiológica registrada. En ambos ejemplos, la periodicidad del patrón de actividad coincide con la periodicidad de la señal electrofisiológica, siendo T_p para el patrón plano y T_s para el patrón en espiral. No obstante, cada patrón de excitación da lugar a una forma en la señal electrofisiológica distinta; así, mientras la señal simulada a partir de un patrón plano consta de complejos de similar forma equiespaciados, la señal simulada a partir del patrón en espiral se aleja en mayor medida de una periodicidad estricta, si bien sus complejos se asemejan a una forma cuasi-monocromática. En general, dinámicas espacio-temporales distintas en la fuente bioeléctrica inducirán dinámicas temporales distintas en la señal electrofisiológica, es decir, la dinámica temporal de la señal electrofisiológica condensa la dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica, por lo que la primera podría interpretarse como una observación indirecta de la segunda.

Una de las técnicas matemáticas más utilizadas para describir la ritmicidad de señales son los estadísticos de segundo orden, esto es, la autocorrelación y el espectro en potencia [113]. En el análisis de señal basado en estadísticos de segundo orden se suele asumir implícitamente que existe un modelo, o proceso, estocástico subyacente, caracterizado por una autocorrelación y un espectro en potencia que puede estimarse a partir de sus realizaciones. Dicho modelo estocástico constituye, pues, una descripción del proceso físico subyacente que genera la señal. El análisis de procesos escalares y vectoriales basado en estadísticos de segundo orden se puede considerar rigurosamente formulado desde que Wiener publicara su famosa obra sobre análisis armónico generalizado en 1930 [161] [91]. Entre las principales extensiones de este trabajo destaca la definición de la función de coherencia mutua en el seno de la óptica estadística [53] [16] [89]. La función de coherencia mutua describe las relaciones de segundo orden entre las dinámicas de dos puntos cualesquiera de un campo escalar o vectorial y, en el caso particular de campos electromagnéticos, su estructura detallada puede obtenerse a partir de las ligaduras que impone la ecuación de propagación de ondas.

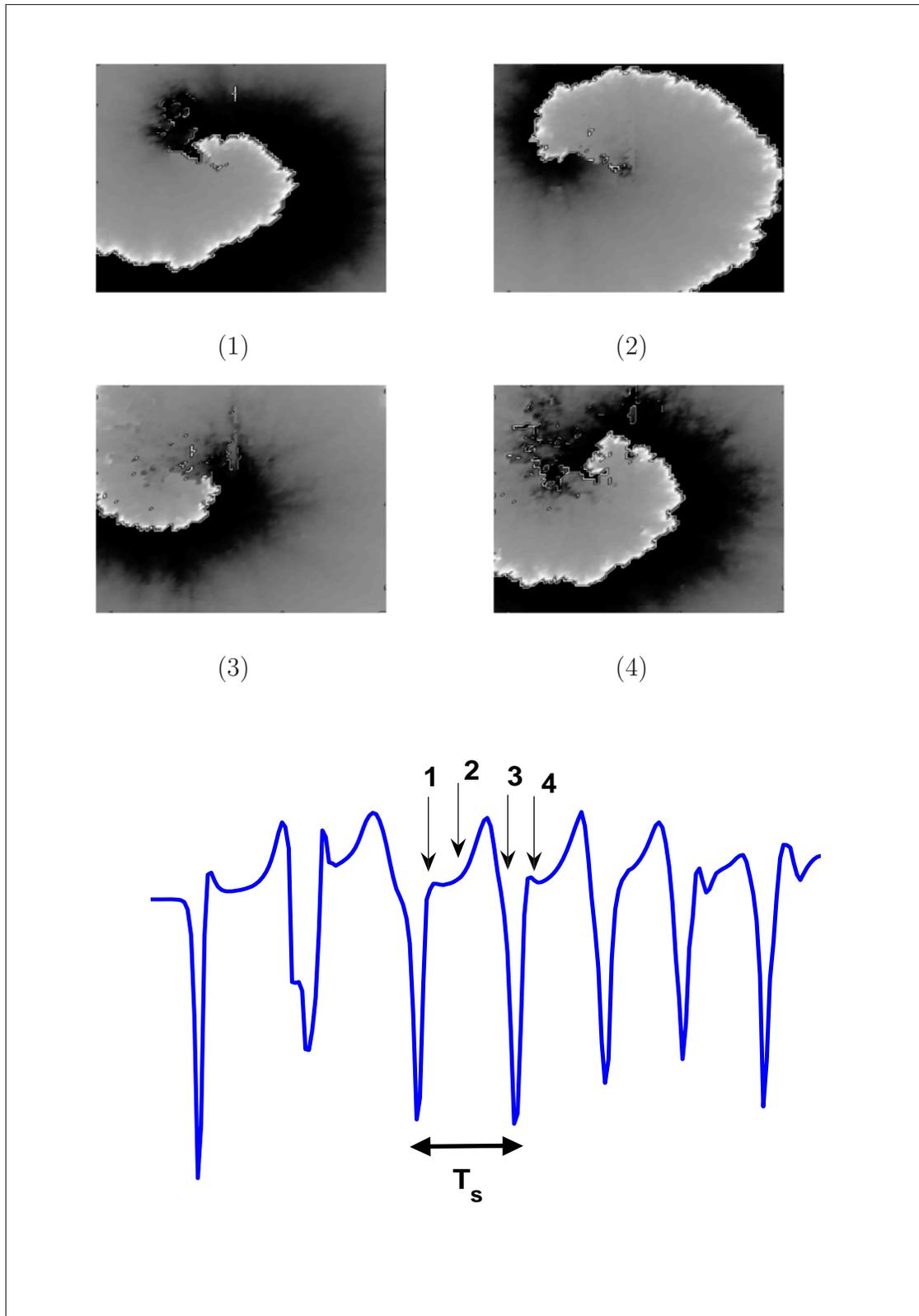


Figura 4.2: Simulación de un patrón de excitación en espiral sobre una muestra cuadrada de tejido cardíaco y señal electrofisiológica captada.

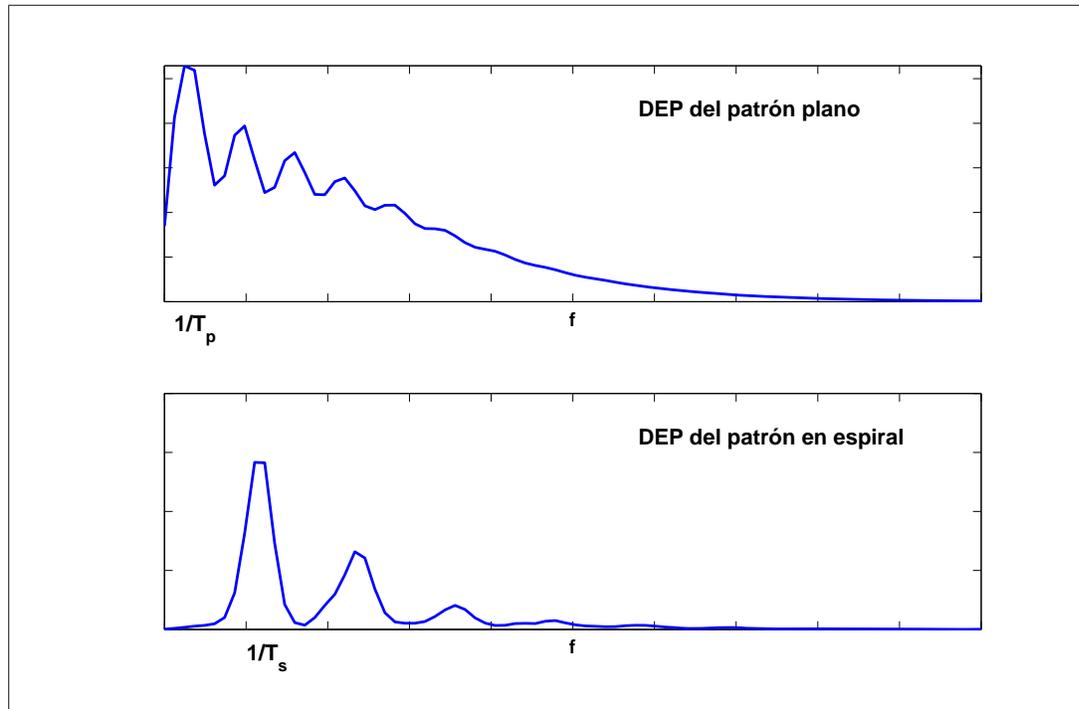


Figura 4.3: Densidad espectral de potencia (DEP) de sendas señales electrofisiológicas sintetizadas a partir de la simulación de patrones de excitación plano y en espiral, de periodos T_p y T_s , respectivamente.

La dinámica espacio-temporal de fuentes bioeléctricas y, en general, de cualquier medio físico excitable, podría ser descrita mediante estadísticos de segundo orden de la misma manera que los campos electromagnéticos son descritos en óptica estadística. Esta descripción sería deseable, principalmente, por dos motivos. Por un lado, descripciones de segundo orden de la dinámica espacio-temporal de una fuente bioeléctrica nos permitirían indagar en su naturaleza, analizar sus propiedades y proponer modelos de mecanismos. De esta manera, descripciones cualitativas de la dinámica de una fuente bioeléctrica, de las cuales son ejemplos los patrones de propagación plano y en espiral ilustrados en las Figuras 4.1 y 4.2, podrían dar paso a descripciones cuantitativas mediante las cuales sería posible establecer medidas objetivas de clasificación de la dinámica de la fuente bioeléctrica. Por otro lado, la descripción de fuentes bioeléctricas basada en estadísticos de segundo orden constituiría una pieza conceptual fundamental para la interpretación de la autocorrelación y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas,

que son registradas a través de la medida de los potenciales eléctricos variables inducidos en el cuerpo humano por dichas fuentes bioeléctricas.

La definición de estadísticos de segundo orden para medios excitables puede ser una importante herramienta teórica y conceptual en electrofisiología. Esta opción es particularmente interesante cuando se dispone de un modelo de generación de señales, como la ecuación de síntesis de la electrofisiología, que será introducida en la Sección 5.3, y una descripción de segundo orden de la dinámica de la fuente bioeléctrica. A modo de ejemplo, en la Figura 4.3 se muestran los espectros de las dos señales electrofisiológicas generadas, respectivamente, a partir de los patrones plano y en espiral simulados por ordenador y representados en las Figuras 4.1 y 4.2. Ambos espectros comparten una estructura armónica, en la que pueden distinguirse picos espectrales equiespaciados. En ambos casos, el primer pico espectral coincide aproximadamente con el inverso del periodo fundamental de los patrones topológicos simulados y de las señales electrofisiológicas sintetizadas, lo cual ilustra la utilidad de los estadísticos de segundo orden en la descripción de la ritmicidad de la dinámica de las fuentes bioeléctricas. No obstante, los espectros presentan diferencias importantes que, en estos ejemplos, podrían adscribirse a las diferencias entre los patrones topológicos de excitación subyacentes. Un marco teórico que involucrase la estadística de segundo orden de la fuente bioeléctrica podría, pues, proporcionar una interpretación de ambos espectros a partir de la postulación de un patrón de excitación en dicha fuente.

En este capítulo proponemos una definición de estadísticos de segundo orden para medios excitables de naturaleza vectorial, entre los que se encuentran las fuentes bioeléctricas. En primer lugar, en la Sección 4.2 describimos un modelo de fuente bioeléctrica como una distribución espacial de dipolos bioeléctricos, es decir, como un campo vectorial dinámico. Esta descripción es conveniente ya que permite, a través de la ecuación de síntesis de la electrofisiología (5.3), describir toda señal electrofisiológica como una integración ponderada de la distribución espacial de dipolos bioeléctricos. El dipolo bioeléctrico es, pues, el elemento individual básico de una fuente bioeléctrica. Seguidamente, en la Sección 4.3 introducimos

los estadísticos de segundo orden habituales para procesos escalares y vectoriales. La exposición de los estadísticos de segundo orden para procesos vectoriales se particulariza para dipolos bioeléctricos, que formalmente son vectores en un espacio de tres dimensiones. En la Sección 4.4, se definen los estadísticos de segundo orden distribuidos para distribuciones espaciales de dipolos bioeléctricos. Dichos estadísticos son la función de correlación distribuida, la función de potencia media distribuida y la función de espectro distribuido. A partir de la función de correlación distribuida, se definen e ilustran tres modelos simples de fuente bioeléctrica, a saber, fuente perfectamente incorrelacionada, fuente disociada y fuente perfectamente correlacionada. Estos modelos simples son casos ideales cuyas propiedades pueden ser estudiadas mediante manipulación simbólica. Las propiedades más relevantes de los entes matemáticos involucrados en nuestro análisis son enunciadas, demostradas y comentadas en esta sección. Finalmente, en la Sección 4.5 se recapitulan las aportaciones originales presentadas en este capítulo, subrayando su importancia dentro del contexto del análisis de la resolución y el espectro de sistemas de electrodos.

4.2. Modelo de fuente bioeléctrica

En los tejidos bioeléctricos existen variedades celulares capaces de transformar energía química en energía eléctrica para realizar sus funciones [59]. Dichas variedades celulares se conocen comúnmente como células excitables. Como consecuencia de su actividad eléctrica, las células excitables generan localmente corrientes iónicas que se propagan por los tejidos adyacentes, induciendo diferencias de potencial eléctrico entre puntos distintos del cuerpo humano [88] [119].

Desde un punto de vista macroscópico, el elemento básico de una fuente bioeléctrica es el dipolo bioeléctrico o, simplemente, dipolo [88] [119]. Un dipolo bioeléctrico es un ente vectorial, $\mathbf{J}_n(t) = \{J_1(t), J_2(t), J_3(t)\}$, que describe en cada instante de tiempo la orientación espacial y la intensidad de un elemento infinitesimal de superficie que consta de una doble capa infinitamente próxima, sometida

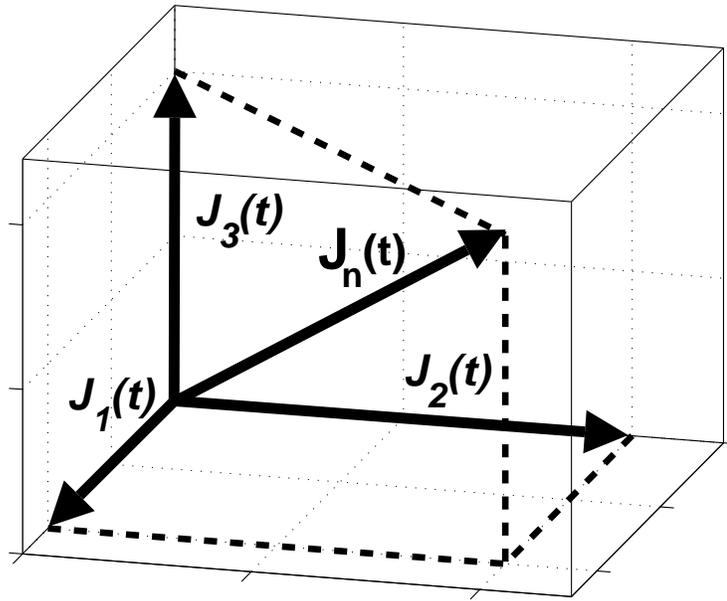


Figura 4.4: Representación vectorial de un dipolo bioeléctrico.

a una diferencia infinitesimal de potencial generada localmente por la actividad bioeléctrica del tejido subyacente (Figura 4.4). Un dipolo es, pues, la formalización matemática del concepto de doble capa equivalente propuesto por von Helmholtz en 1853 para describir fuentes bioeléctricas [158]. Debido a que el dipolo comparte las mismas unidades que las corrientes de conducción y de desplazamiento definidas en las ecuaciones de Maxwell, el dipolo se denomina también *corriente impresa*. No obstante, a diferencia de las corrientes de conducción y desplazamiento, el dipolo es una corriente no conservativa, ya que es generada *in situ* a partir de transformaciones electroquímicas de energía en el seno de las células excitables [88]. Como la actividad de los tejidos es dinámica, el dipolo es asimismo una magnitud dinámica y su variación temporal puede caracterizarse mediante la descripción de la variación de sus componentes. Por su sencillez, el dipolo cardíaco es un modelo clínico ampliamente utilizado en electrofisiología cardíaca. En vectorcardiografía, por ejemplo, el dipolo bioeléctrico es el modelo bioeléctrico en el que se basa el concepto de vector cardíaco [119].

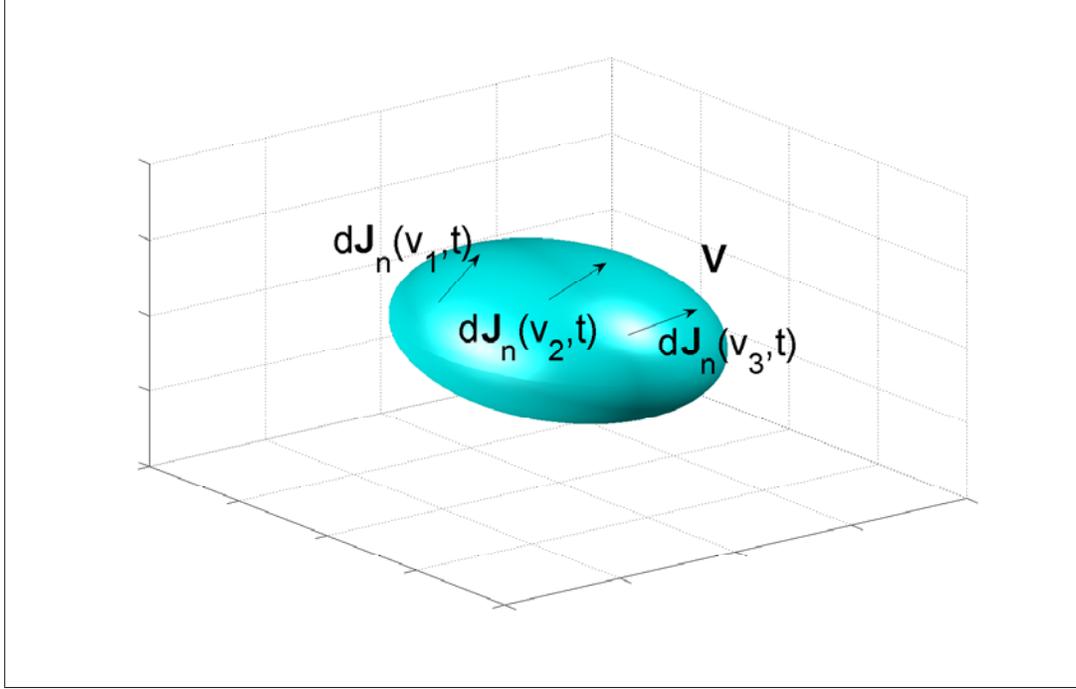


Figura 4.5: Una fuente bioeléctrica V es una región del espacio \mathbb{R}^3 sobre la que se distribuyen dipolos bioeléctricos.

De la extensión de la noción de dipolo bioeléctrico para describir sistemas bioeléctricos extensos surge el concepto de distribución espacial de dipolos. Una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}(v, t) = \{dJ_1(v, t), dJ_2(v, t), dJ_3(v, t)\}$ es un campo vectorial que describe la densidad de corriente impresa para cada punto de una región V del espacio \mathbb{R}^3 en cada instante de tiempo (Figura 4.5). Formalmente, una distribución espacial de dipolos en una fuente bioeléctrica $V \subseteq \mathbb{R}^3$ es una aplicación $d\mathbf{J}_n$ tal que:

$$\begin{aligned} d\mathbf{J}_n : V \times \mathbb{R} &\longrightarrow \mathbb{R}^3 \\ (v, t) &\longrightarrow d\mathbf{J}_n(v, t) . \end{aligned} \tag{4.1}$$

Abusando de notación, en la presente exposición tanto la fuente como la región del espacio que la fuente ocupa se denotarán indistintamente mediante V . Esta región del espacio podrá ser un volumen, una superficie, una línea o un conjunto numerable de puntos.

La dinámica de una fuente V es equivalente, pues, a la dinámica de la distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ que la definen. Cada dipolo de la fuente, lejos de actuar individualmente, interacciona con el resto de los dipolos dando lugar a patrones espacio-temporales complejos. Por lo tanto, para realizar una descripción matemática de la dinámica de la fuente sería necesario aplicar operadores que describieran las interacciones temporales entre dipolos individuales de la fuente. Con este fin, en la Sección 4.4 introducimos los estadísticos de segundo distribuidos, que extienden las nociones habituales de correlación y espectro en potencia para procesos escalares y vectoriales, a campos vectoriales dinámicos.

4.3. Colecciones finitas de procesos

Los métodos estocásticos constituyen una estructura conceptual ampliamente extendida para abordar problemas en física [46] [53], química [153] e ingeniería [113] [120]. Los métodos estocásticos se asientan axiomáticamente sobre la rama de las matemáticas dedicada a los espacios de medida [151], de los cuales los espacios de probabilidad son un caso particular a través de la noción fundamental de modelo, señal o proceso estocástico, junto con la noción de evento, observación o realización del proceso estocástico. Un proceso estocástico es, en este sentido, un modelo que, basado en la definición de espacios de probabilidad, describe el mecanismo físico mediante el cual se genera una observación consistente en un conjunto de magnitudes variantes en el tiempo. El ejemplo clásico de proceso estocástico es el movimiento Browniano, a cuya concepción se le atribuyen algunas de las grandes revoluciones científicas ocurridas durante el siglo XX [29].

Un proceso estocástico puede ser descrito mediante medidas, o estadísticos, definidos sobre el espacio de probabilidad. Dichos estadísticos pueden ser calculados a partir de la propia definición del proceso estocástico en el espacio de probabilidad, o bien estimados a partir de conjuntos de realizaciones del proceso estocástico. Los estadísticos de segundo orden, esto es, la correlación y el espectro en potencia, son medidas definidas sobre pares de procesos estocásticos en dos instantes de tiempo

distintos, con las cuales es posible describir patrones en la dinámica temporal tales como la periodicidad y la coherencia. Dado que gran parte de las leyes físicas son lineales, y que las autofunciones de dichas leyes son periódicas, la correlación y el espectro en potencia son, posiblemente, los estadísticos más utilizados para describir procesos estocásticos. En esta sección introducimos la correlación y el espectro en potencia de procesos escalares y vectoriales, mediante los cuales es posible describir la dinámica temporal de señales electrofisiológicas y de dipolos bioeléctricos, respectivamente. En la Sección 4.4, a partir de los conceptos expuestos en esta sección, extenderemos la noción de estadísticos de segundo orden a sistemas distribuidos.

4.3.1. Procesos escalares

Dados dos procesos reales $z_1(t)$ y $z_2(t)$ estacionarias en sentido amplio, se define la correlación cruzada $R_{z_1 z_2}(\tau)$ como [113]:

$$R_{z_1 z_2}(\tau) = \langle z_1(t + \tau) z_2(t) \rangle_t \quad (4.2)$$

donde $\langle \cdot \rangle_t$ denota media estadística. Cuando $z_1(t) = z_2(t)$ se habla de autocorrelación y se denota como $R_{z_1 z_1}(\tau)$ o, simplemente, $R_{z_1}(\tau)$. A partir de la definición de correlación, se define el espectro cruzado en potencia $S_{z_1 z_2}(\omega)$ como la transformación de $R_{z_1 z_2}(\tau)$ a través del operador \mathcal{F} correspondiente a la integral de Fourier [113]:

$$\begin{aligned} S_{z_1 z_2}(\omega) &= \mathcal{F}\{R_{z_1 z_2}(\tau)\} \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} R_{z_1 z_2}(\tau) \exp(-j\omega\tau) d\tau \end{aligned} \quad (4.3)$$

Si $z_1(t) = z_2(t)$, se habla de *espectro en potencia* de $z_1(t)$, y se denota como $S_{z_1 z_2}(\omega)$ o, simplemente $S_{z_1}(\omega)$.

Uno de los tipos de procesos estocásticos más importantes es el de ruido blanco $W(t)$, definido como aquel proceso estocástico cuya función de autocorrelación es

$R_W(\tau) = \delta(\tau)$, donde $\delta(\tau)$ es la función de distribución delta de Dirac [113]. De las propiedades del operador \mathcal{F} , correspondiente a la integral de Fourier, se puede deducir que su espectro, $S_W(\omega)$, es plano, motivo por el cual se denomina blanco, en oposición a coloreado, término reservado para procesos que muestran correlaciones entre instantes de tiempo distintos. En un proceso de ruido blanco, por lo tanto, todo par de realizaciones en instantes de tiempo distintos está incorrelacionado. Los procesos de ruido blanco constituyen una importante herramienta conceptual. Como consecuencia de la observación, realizada por primera vez por George U. Yule en 1927, según la cual un sistema lineal e invariante en el tiempo (LTI, *Linear Time Invariant*) actúa como un correlacionador de procesos de ruido blanco [47], es habitual modelar procesos coloreados como procesos de ruido blanco filtrados por un sistema LTI, responsable de las correlaciones observadas.

A partir del esquema de generación de procesos coloreados propuesto por Yule, seguidamente ilustramos en dos ejemplos la descripción de las relaciones de segundo orden entre procesos estocásticos mediante la estimación de las funciones de correlación. En ambos ejemplos, se modelan dos señales $z_1(t)$ y $z_2(t)$ como procesos coloreados generados por dos procesos idénticamente distribuidos de ruido blanco $x_1(t)$ y $x_2(t)$ filtrados a través de dos sistemas LTI. Dichos sistemas LTI están caracterizados por la misma respuesta al impulso $h(t)$ con función de autocorrelación asociada $R_{hh}(\tau)$ (Figuras 4.6 y 4.9). En el primer ejemplo, los procesos de ruido blanco $x_1(t)$ y $x_2(t)$ están incorrelacionados, mientras que en el segundo constituyen versiones del mismo proceso desplazadas un retardo ζ en el tiempo, que denominamos diferencia de tiempos de activación. Los ejemplos presentados están basados en la generación por ordenador de secuencias pseudo-aleatorias de 10000 muestras de distribución gaussiana e independientes, para la simulación de los procesos de ruido blanco $x_1(t)$ y $x_2(t)$. Los procesos coloreados $z_1(t)$ y $z_2(t)$ se obtienen filtrando digitalmente $x_1(t)$ y $x_2(t)$ a través de un sistema LTI cuya respuesta al impulso $h(t)$ corresponde a un filtro de Chebyshev paso bajo de orden 10 y frecuencia de corte de 6% de la mitad de la frecuencia de muestro. En cada ejemplo, las autocorrelaciones y correlaciones cruzadas de cada par de procesos es-

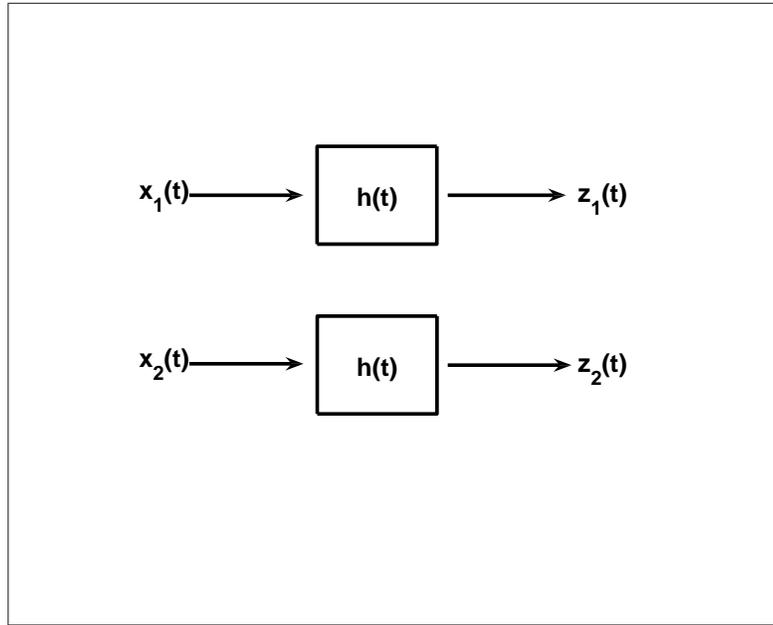


Figura 4.6: Modelo de señal del Ejemplo 1.

tocásticos $x_1(t)$ y $x_2(t)$, y $z_1(t)$ y $z_2(t)$, son calculadas digitalmente y comparadas. Mediante estos ejemplos, introduciremos los conceptos de procesos perfectamente incorrelacionados y perfectamente correlacionados, sobre los cuales se asentará el análisis de la dinámica espacio-temporal de fuentes bioeléctricas.

Ejemplo 1 (Figura 4.6). Sean dos procesos de ruido blanco y mutuamente incorrelacionados $x_1(t)$ y $x_2(t)$, de potencia media unidad. Por definición, las funciones de autocorrelación y correlación cruzada satisfacen $R_{x_1x_1}(\tau) = R_{x_2x_2}(\tau) = \delta(\tau)$ y $R_{x_1x_2}(\tau) = R_{x_2x_1}(\tau) = 0$. En la Figura 4.7 se muestran las funciones de autocorrelación y correlación cruzada calculadas para dos secuencias generadas independientemente. Si ambos procesos estocásticos son filtrados por un sistema LTI caracterizado por una respuesta al impulso $h(t)$ con autocorrelación asociada $R_{hh}(\tau)$, los procesos coloreados resultantes $z_1(t)$ y $z_2(t)$ satisfarán $R_{z_1z_1}(\tau) = R_{z_2z_2}(\tau) = R_{hh}(\tau)$, $R_{z_1z_2}(\tau) = R_{z_2z_1}(\tau) = 0$. Dichas propiedades se muestran en la Figura 4.8 para los procesos simulados. Como se puede observar, $z_1(t)$ y $z_2(t)$ están mutuamente incorrelacionados y tienen la misma autocorrelación. Por ello, diremos que los procesos estocásticos $z_1(t)$ y $z_2(t)$ tienen la misma estadística de segundo orden y están perfectamente incorrelacionados.

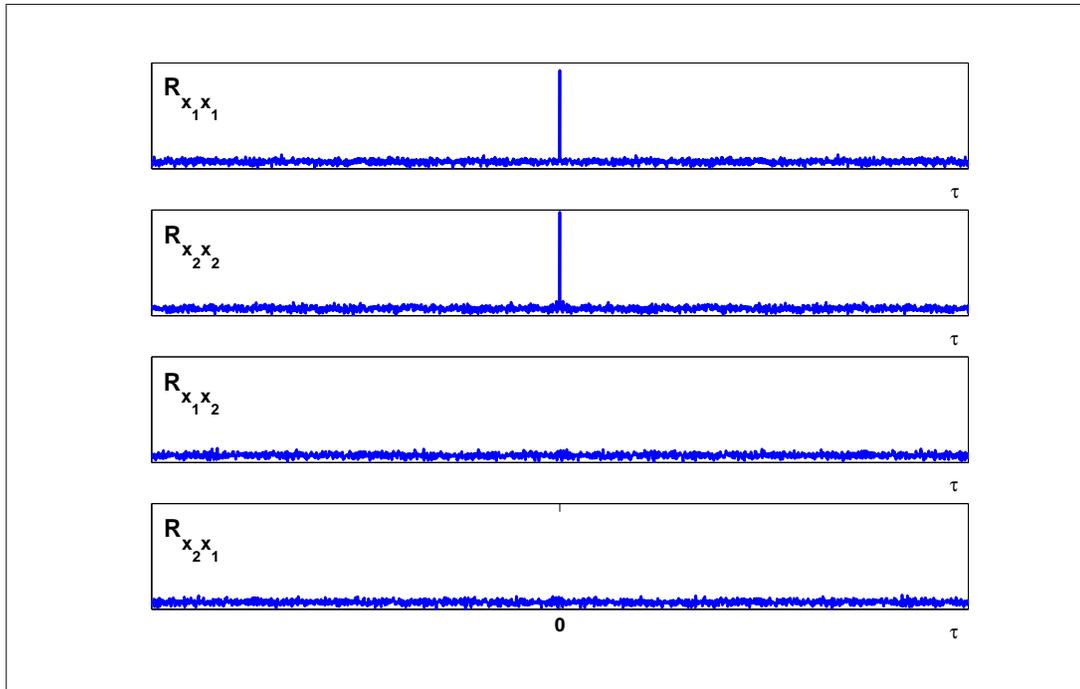


Figura 4.7: Funciones de correlación de los procesos incorrelacionados x_1 y x_2 del Ejemplo 1.

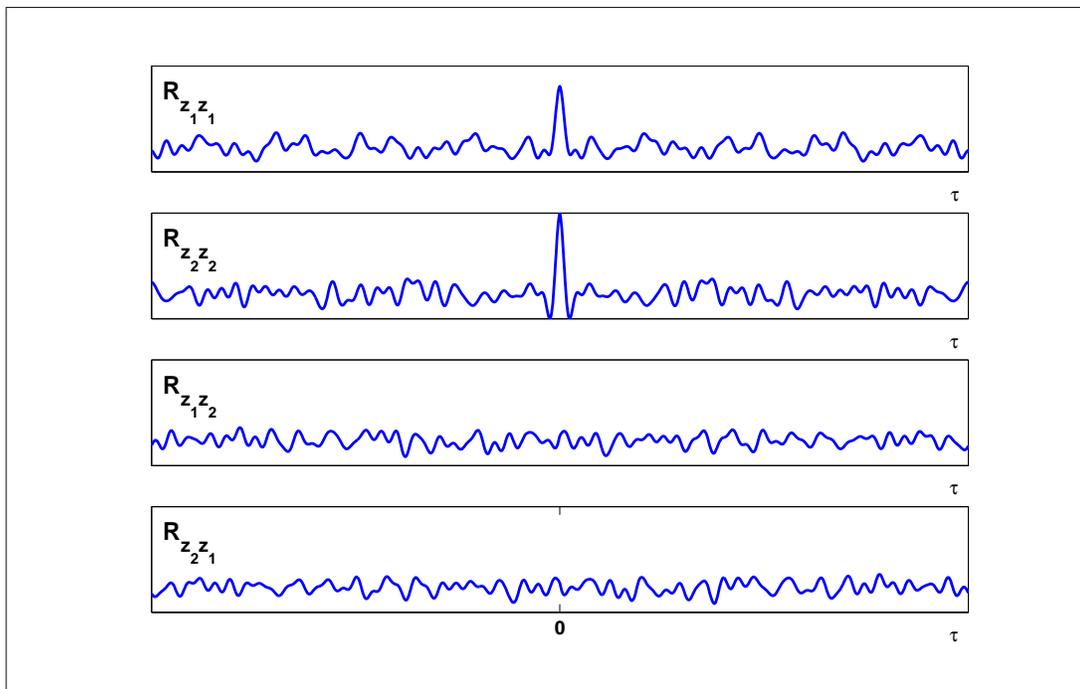


Figura 4.8: Funciones de correlación de los procesos incorrelacionados z_1 y z_2 del Ejemplo 1.

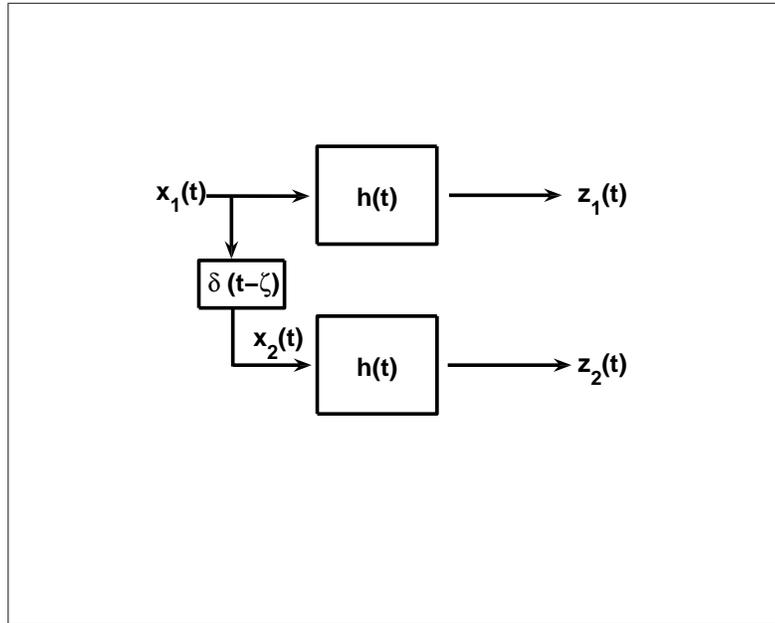


Figura 4.9: Modelo de señal del Ejemplo 2.

Ejemplo 2 (Figura 4.9). Sea un proceso de ruido blanco y potencia media unidad $x_2(t)$ generado cuando un proceso de ruido blanco y potencia media unidad $x_1(t)$ es retardado ζ unidades de tiempo. Por definición, las funciones de autocorrelación y correlación cruzada de $x_1(t)$ y $x_2(t)$ satisfacen $R_{x_1x_1}(\tau) = R_{x_2x_2}(\tau) = \delta(\tau)$, y $R_{x_1x_2}(\tau) = \delta(\tau - \zeta)$ y $R_{x_2x_1}(\tau) = \delta(\tau + \zeta)$. En la Figura 4.10 se muestran las autocorrelaciones y correlaciones cruzadas para los procesos de ruido blanco simulados. Si ambos procesos estocásticos son filtrados a través de un sistema LTI caracterizado por una respuesta al impulso $h(t)$ y una autocorrelación asociada $R_{hh}(\tau)$, los procesos coloreados de salida $z_1(t)$ y $z_2(t)$ satisfarán $R_{z_1z_1}(\tau) = R_{z_2z_2}(\tau) = R_{hh}(\tau)$, $R_{z_1z_2}(\tau) = \delta(\tau - \zeta) * R_{hh}(\tau)$ y $R_{z_2z_1}(\tau) = \delta(\tau + \zeta) * R_{hh}(\tau)$. En la Figura 4.11 se observa que los procesos estocásticos $z_1(t)$ y $z_2(t)$ tienen la misma autocorrelación y que las correlaciones cruzadas son idéntica a las autocorrelaciones, si bien están desplazadas ζ unidades de tiempo. Como consecuencia de esta característica, en este caso decimos que los procesos estocásticos $z_1(t)$ y $z_2(t)$ tienen la misma estadística de segundo orden y están perfectamente correlacionadas. Para el caso particular de $\zeta = 0$, decimos que, además, los procesos estocásticos $z_1(t)$ y $z_2(t)$ están en fase.

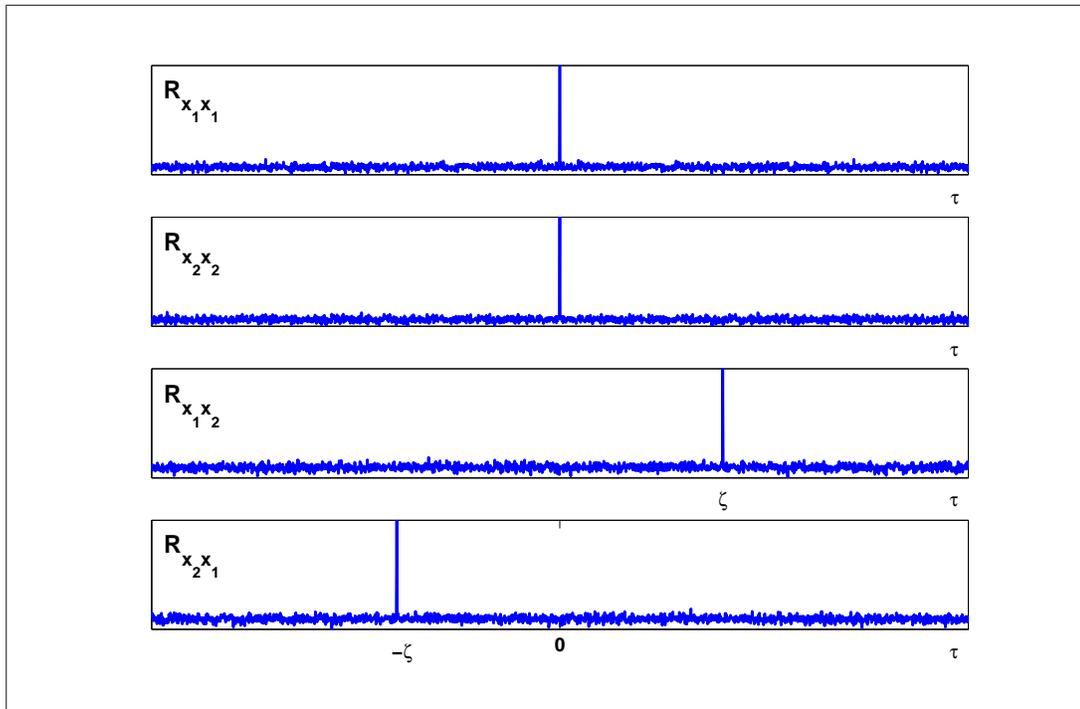


Figura 4.10: Funciones de correlación de los procesos correlacionados x_1 y x_2 del Ejemplo 2.

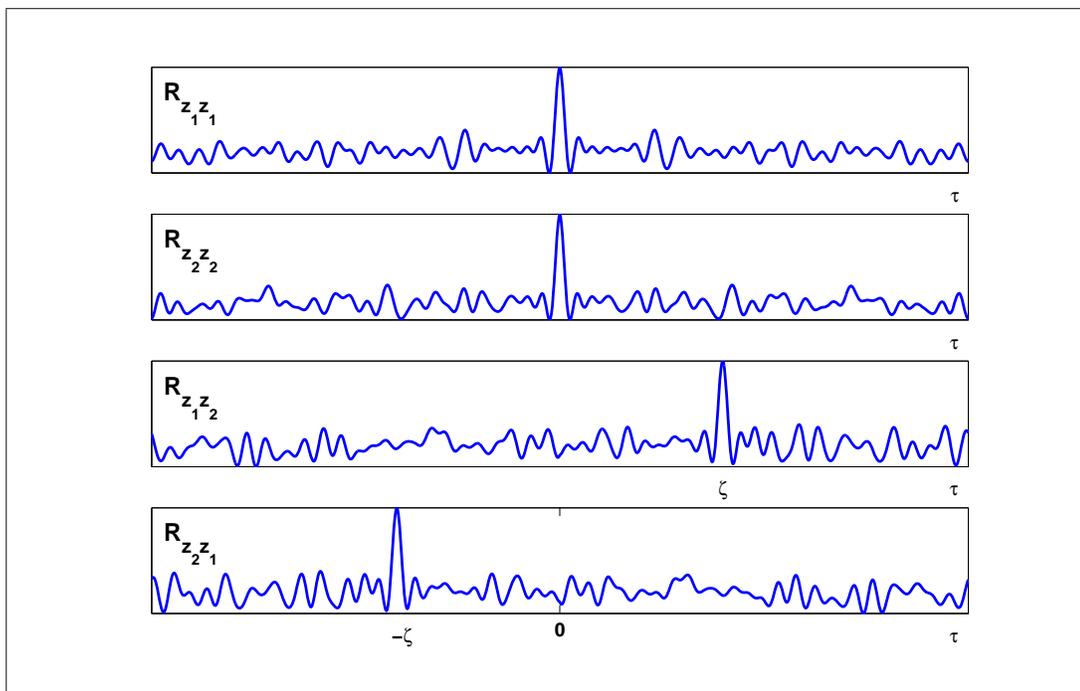


Figura 4.11: Funciones de correlación de los procesos correlacionados z_1 y z_2 del Ejemplo 1.

Los Ejemplos 1 y 2 ilustran el uso de las funciones de correlación para describir relaciones de segundo orden entre procesos estocásticos. En el Ejemplo 1, los procesos estocásticos coloreados tienen la misma autocorrelación, si bien su correlación cruzada es nula. Esta característica es debida a que los procesos estocásticos coloreados son generados a partir de procesos de ruido blanco independientes filtrados por sendos sistemas LTI caracterizados por la misma respuesta al impulso. Consecuentemente, hemos denominado este tipo de procesos *perfectamente incorrelacionados*. En el Ejemplo 2, los procesos estocásticos coloreados tienen la misma autocorrelación y sus correlaciones cruzadas son distintas de cero e iguales a versiones desplazadas de las autocorrelaciones. Esta relación es consecuencia del modelo de generación, según el cual ambos procesos son generados a partir del mismo proceso de ruido blanco filtrado, si bien en un caso existe un retardo temporal entre ambos procesos. Consiguientemente, hemos denominado este segundo tipo de procesos *perfectamente correlacionados*. Por tanto, sobre la base de la observación de la correlación cruzada es posible identificar relaciones entre procesos estocásticos que, aisladamente, son idénticos.

4.3.2. Procesos vectoriales

Un proceso estocástico vectorial $\mathbf{Z}_n(t)$ es un vector cuyas componentes son procesos estocásticos escalares. Los estadísticos de segundo orden para procesos estocásticos escalares, esto es, correlación y espectro en potencia, pueden ser extendidos para describir la dinámica de procesos estocásticos vectoriales, sin más que calcular la correlación y espectro en potencia de los pares de procesos escalares definidos por el producto vectorial de dos procesos vectoriales [113]. Como resultado se obtienen las matrices de correlación cruzada, o coherencia, y espectro cruzado. El dipolo bioeléctrico, elemento fundamental de una fuente bioeléctrica, es un ente vectorial que varía en el tiempo y que, por lo tanto, admite un modelo estocástico (Figura 4.4). En esta sección, introducimos los estadísticos de segundo orden para dipolos bioeléctricos, a saber, la matriz de correlación, la matriz de

potencia media y la matriz de espectro, poniendo énfasis en las propiedades más importantes de cara al modelado de fuentes bioeléctricas.

Correlación

Dados dos dipolos, $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$, se define la matriz de correlación $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$:

$$\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \langle \mathbf{J}_n^T(t + \tau) \cdot \mathbf{J}_m(t) \rangle_t \quad (4.4)$$

donde $(\cdot)^T$ denota transposición. La matriz de correlación $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es, pues, un ente matemático que describe la correlación cruzada entre cada par de componentes de los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$:

$$\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \begin{pmatrix} \rho_{11}(\tau) & \rho_{12}(\tau) & \rho_{13}(\tau) \\ \rho_{21}(\tau) & \rho_{22}(\tau) & \rho_{23}(\tau) \\ \rho_{31}(\tau) & \rho_{32}(\tau) & \rho_{33}(\tau) \end{pmatrix} \quad (4.5)$$

Si $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \mathbf{0}_{nm}$, donde $\mathbf{0}_{nm}$ es una matriz nula de dimensiones 3×3 , decimos que los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$ están incorrelacionados. Cuando $\mathbf{J}_n(t) = \mathbf{J}_m(t)$, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es la matriz de autocorrelación del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ y describe las correlaciones cruzadas entre sus componentes; los elementos de la diagonal son, pues, las autocorrelaciones de cada componente de $\mathbf{J}_n(t)$. Adicionalmente, cuando el rango de la matriz de autocorrelación de $\mathbf{J}_n(t)$, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$, es 3, se puede encontrar una matriz de rotación \mathbf{T} tal que:

$$\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}^2(\tau) \cdot \mathbf{T}^{-1} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}^2(\tau) \cdot \mathbf{T}^T \quad (4.6)$$

donde $(\cdot)^{-1}$ denota inversión y $\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)$ es una matriz diagonal. En (4.6) se ha utilizado la igualdad $\mathbf{T}^{-1} = \mathbf{T}^T$, propiedad compartida por las matrices de rotación. Por lo tanto, la matriz $\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)$ contiene en su diagonal las autocorrelaciones para el retardo τ de tres procesos incorrelacionados que, a través de la rotación \mathbf{T} , generan el dipolo $\mathbf{J}_n(t)$, y podremos escribir $\mathbf{D}_{nm}^2(\tau) = \mathbf{D}_{nm}(\tau) \cdot \mathbf{D}_{nm}(\tau)$ donde, nuevamente, $\mathbf{D}_{nm}(\tau)$ es una matriz diagonal.

Potencia media

Dados dos dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$, se define la matriz de potencia media \mathbf{q}_{nm} :

$$\mathbf{q}_{nm} = \langle \mathbf{J}_n^T(t) \cdot \mathbf{J}_m(t) \rangle_t = \boldsymbol{\rho}_{nm}(0) \quad (4.7)$$

La matriz de potencia media \mathbf{q}_{nm} es, pues, un ente matemático que describe la potencia media cruzada entre cada par de componentes de los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$:

$$\mathbf{q}_{nm} = \begin{pmatrix} q_{11} & q_{12} & q_{13} \\ q_{21} & q_{22} & q_{23} \\ q_{31} & q_{32} & q_{33} \end{pmatrix} \quad (4.8)$$

donde q_{nm} describe la potencia media cruzada entre la componente n -ésima de $\mathbf{J}_n(t)$ y la componente m -ésima de $\mathbf{J}_m(t)$. Como la matriz de potencia media es un caso particular de la matriz de correlación $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ evaluado en $\tau = 0$, si los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$ están incorrelacionados, $\mathbf{q}_{nm} = \mathbf{0}_{nm}$. Adicionalmente, cuando $\mathbf{J}_n(t) = \mathbf{J}_m(t)$, \mathbf{q}_{nm} describe las potencias medias cruzadas entre las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$. Los elementos de la diagonal son, pues, las potencias medias de cada componente de $\mathbf{J}_n(t)$.

Nuevamente, si \mathbf{q}_{nm} es una matriz de rango 3, podemos descomponer el dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ en tres componentes incorrelacionadas mediante una matriz de rotación \mathbf{T} , de manera que $\mathbf{q}_{nm} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}^2(0) \cdot \mathbf{T}^T$. Entonces $\mathbf{D}_{nm}^2(0) = \mathbf{D}_{nm}(0) \cdot \mathbf{D}_{nm}(0)$ contiene en su diagonal las potencias medias de cada una de las componentes incorrelacionadas. Esta descomposición nos permite hacer una interpretación física sencilla de la traza de la matriz de potencias medias, \mathbf{q}_{nm} . Dado que en la diagonal de $\mathbf{D}_{nm}^2(0)$ están las potencias medias de tres procesos incorrelacionados, $tr(\mathbf{D}_{nm}^2(0))$ será la suma de dichas potencias medias. Ahora bien, como $tr(\mathbf{q}_{nm}) = tr(\mathbf{D}_{nm}^2(0))$, el cálculo de $tr(\mathbf{q}_{nm})$ nos proporciona la suma de las potencias medias de las tres componentes incorrelacionadas que generan las componentes de $\mathbf{J}_n(v, t)$. Podemos distinguir dos casos particulares de dipolos en función de su matriz de potencia media: dipolos esféricos y dipolos elípticos.

Definición 4.1 Sea un dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ cuya matriz de potencia es diagonal, es decir, $\mathbf{q}_{nm} = \mathbf{D}_{nm}^2(0)$. Diremos que $\mathbf{J}_n(t)$ es esférico cuando $D_{11}^2(0) = D_{22}^2(0) = D_{33}^2(0) = D^2$; en caso contrario, diremos que es elíptico.

Espectro

Dados dos dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$, se define la matriz de espectro $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$:

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) &= \mathcal{F}\{\langle \mathbf{J}_n^T(t+\tau) \cdot \mathbf{J}_m(t) \rangle_t\} \\ &= \mathcal{F}\{\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)\}\end{aligned}\quad (4.9)$$

donde el operador \mathcal{F} actúa elemento a elemento en la matriz de correlación $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$. La matriz de espectro $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ es, pues, un ente matemático que describe el espectro cruzado de cada par de componentes de los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$:

$$\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) = \begin{pmatrix} \sigma_{11}(\omega) & \sigma_{12}(\omega) & \sigma_{13}(\omega) \\ \sigma_{21}(\omega) & \sigma_{22}(\omega) & \sigma_{23}(\omega) \\ \sigma_{31}(\omega) & \sigma_{32}(\omega) & \sigma_{33}(\omega) \end{pmatrix} \quad (4.10)$$

donde $\sigma_{nm}(\omega)$ describe el espectro cruzado entre la componente n -ésima de $\mathbf{J}_n(t)$ y la componente m -ésima de $\mathbf{J}_m(t)$. Cuando los dipolos $\mathbf{J}_n(t)$ y $\mathbf{J}_m(t)$ están incorrelacionados, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \mathbf{0}_{nm}$ y, por lo tanto, $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) = \mathbf{0}_{nm}$. Por otro lado, si $\mathbf{J}_n(t) = \mathbf{J}_m(t)$, $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ describe los espectros cruzados entre las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$. Los elementos de la diagonal de $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ son, pues, los espectros habituales de cada componente de $\mathbf{J}_n(t)$. Finalmente, si el rango de la matriz de correlación, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$, es 3 y, por lo tanto, se puede diagonalizar a una matriz $\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)$ mediante una matriz de rotación \mathbf{T} , la matriz de espectro $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ es a su vez diagonalizable a través de la matriz de rotación \mathbf{T} a $\mathcal{F}\{\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)\}$, esto es:

$$\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) = \mathbf{T} \cdot \mathcal{F}\{\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)\} \cdot \mathbf{T}^T \quad (4.11)$$

Además, si $\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)$ es diagonal, $\mathcal{F}\{\mathbf{D}_{nm}^2(\tau)\}$ también lo es.

4.4. Distribuciones de procesos

En esta sección proponemos los estadísticos de segundo orden distribuidos, operaciones matemáticas definidas sobre sistemas distribuidos para describir su dinámica espacio-temporal. Concretamente, los estadísticos de segundo orden distribuidos miden la similitud en instantes de tiempo distintos de procesos estocásticos distribuidos ubicados en puntos del espacio distintos. La exposición de los estadísticos de segundo orden distribuidos que se presenta en esta sección parte de la asunción de que el sistema estudiado es una distribución espacial de dipolos, es decir, un sistema de procesos estocásticos vectoriales tridimensionales distribuidos, aunque la formulación puede extenderse a sistemas de dimensiones arbitrarias. Los estadísticos de segundo orden para procesos estocásticos escalares y vectoriales son extendidos a distribuciones espaciales de dipolos mediante la propuesta de la función de correlación distribuida, la función de potencia media distribuida y la función de espectro distribuido. Las principales propiedades de los objetos matemáticos introducidos en esta sección se enunciarán y demostrarán, y se discutirá detalladamente su sentido físico. Este conjunto de propiedades conforman la base sobre la cual se demuestran las características de segundo orden de señales electrofisiológicas registradas mediante sistemas de electrodos, tales como la resolución y el espectro en potencia, tratadas detalladamente en el Capítulo 5.

Partiendo de la función de correlación distribuida, en esta sección definimos tres modelos sencillos de distribuciones espaciales de dipolos, a saber, las distribuciones perfectamente incorrelacionadas, las distribuciones disociadas y las distribuciones perfectamente correlacionadas. Además, la definición de distribuciones perfectamente correlacionadas se apoya sobre la función de diferencia de tiempos de activación. Las idealizaciones introducidas en esta sección presentan varias ventajas. En primer lugar, estos modelos son subceptibles de manipulación simbólica, lo cual facilita los procedimientos prácticos de cálculo. En segundo lugar, como consecuencia de su sencillez, estos modelos son potentes herramientas conceptuales para comprender la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas. Final-

mente, a pesar de constituir idealizaciones, en algunos casos pueden constituir modelos válidos de fuentes bioeléctricas reales.

4.4.1. Correlación

La definición de matriz de correlación para dos dipolos, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$, puede extenderse a una distribución espacial de dipolos, $d\mathbf{J}_n(v, t)$, donde $v \in V$ y V es la fuente bioeléctrica. Abusando de notación, dicha extensión se denotará $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, \tau)$.

Definición 4.2 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ sobre $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de correlación distribuida $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, \tau)$ es un tensor matricial de rango 2 y dimensiones 3×3 definida sobre el producto cartesiano $V \times V \times \mathbb{R}$ que satisface:*

$$\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, \tau)dvdw = \langle d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t \quad (4.12)$$

donde $v, w \in V$ y $t, \tau \in \mathbb{R}$.

La función de correlación distribuida describe, por lo tanto, la correlación entre cada par de dipolos de la distribución espacial $d\mathbf{J}_n(v, t)$. Además, por definición, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, v, \tau)$ es la función de autocorrelación distribuida, y describe la autocorrelación de cada dipolo de la distribución espacial $d\mathbf{J}_n(v, t)$. A continuación se enuncia y demuestra la propiedad de paridad de la función de correlación distribuida.

Proposición 4.1 *La función de correlación distribuida, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, \tau)$, es par respecto a τ bajo permutación de v y w , es decir, $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, \tau) = \boldsymbol{\rho}_{nm}(w, v, -\tau)$. Específicamente, la función de autocorrelación distribuida es par respecto a τ y satisface $\boldsymbol{\rho}_{nm}(v, v, \tau) = \boldsymbol{\rho}_{nm}(v, v, -\tau)$.*

Demostración: Aplicando el operador transposición sobre el producto $d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t)$ se obtiene $d\mathbf{J}_m^T(w, t) \cdot d\mathbf{J}_n(v, t + \tau)$. Como el operador $\langle \cdot \rangle_t$ es invariante frente a traslaciones en t , mediante la sustitución de t por $t - \tau$, se llega a $\langle d\mathbf{J}_m^T(w, t - \tau) \cdot d\mathbf{J}_n(v, t) \rangle_t$, que corresponde a la definición de $\boldsymbol{\rho}_{nm}(w, v, -\tau)$. \square

4.4.2. Modelos de dinámica de segundo orden

La definición de modelos de fuentes bioeléctricas basados en la descripción de segundo orden de su dinámica espacio-temporal nos permitiría crear un esquema conceptual dentro del cual podríamos clasificar fuentes bioeléctricas, estudiar sus propiedades y, a partir de la determinación de dichas propiedades, establecer criterios objetivos de comparación y distinción. Las propiedades de las fuentes bioeléctricas pueden reflejarse indirectamente en la dinámica de señales electrofisiológicas, por lo que la observación de estas señales podría proporcionar evidencia indirecta con la cual estimar el modelo de fuente bioeléctrica subyacente. Consecuentemente, este procedimiento constituye, de manera implícita, una herramienta de análisis de señales electrofisiológicas basada en el estudio de los fenómenos electrofisiológicos y físicos subyacentes, es decir, basada en modelado.

En esta disertación proponemos tres modelos simples de fuentes bioeléctricas definidos a partir de la función de correlación distribuida, tal como ha sido introducida en la Sección 4.4.1. Estos modelos son las distribuciones espaciales de dipolos perfectamente incorrelacionadas, las distribuciones espaciales de dipolos disociadas y las distribuciones espaciales de dipolos perfectamente correlacionadas. Intuitivamente, en las distribuciones espaciales de dipolos perfectamente incorrelacionadas no hay interacción entre cada par de dipolos, por lo que su dinámica se atribuye exclusivamente a mecanismos intrínsecos, de manera que los mecanismos de naturaleza cooperativa entre dipolos quedan excluidos. En las distribuciones espaciales de dipolos disociadas, sin embargo, existe interacción entre dipolos, si bien solamente entre dipolos pertenecientes a la misma región, a la que denominaremos sincitio de la fuente. Por último, en las distribuciones espaciales de dipolos perfectamente correlacionadas la relación entre dipolos es máxima, por lo que, a excepción de retardos temporales entre pares de dipolos, la dinámica de segundo orden de todos los dipolos es idéntica. Seguidamente, introducimos cada uno de los modelos simples mencionados y enunciamos, demostramos e ilustramos sus principales propiedades.

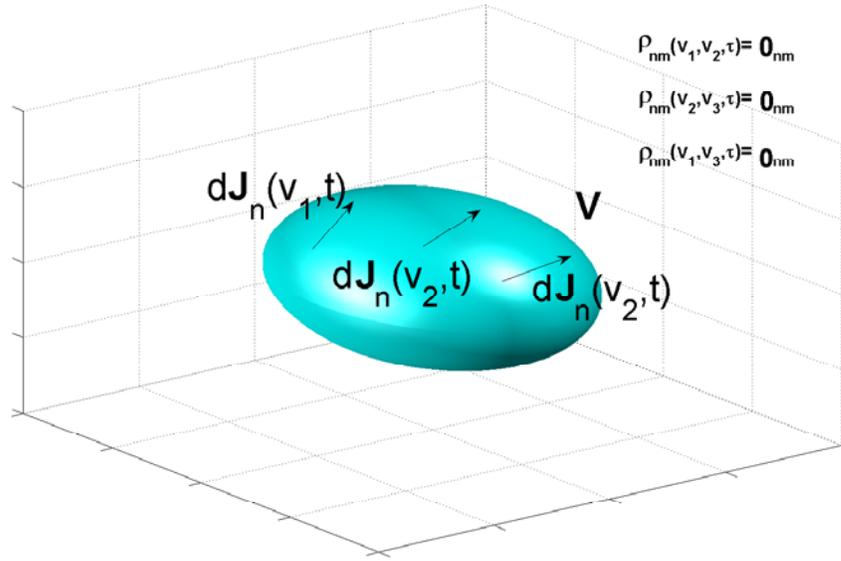


Figura 4.12: Fuente perfectamente incorrelacionada. Cada par de dipolos pertenecientes a una fuente perfectamente incorrelacionada están mutuamente incorrelacionados, es decir, la función de correlación distribuida es nula excepto cuando se evalúa en un mismo dipolo.

Fuente perfectamente incorrelacionada

Definición 4.3 (Figura 4.12) Diremos que una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ está perfectamente incorrelacionada en la fuente V cuando para cada $v, w \in V$:

$$\rho_{nm}(v, w, \tau) dv dw = \delta_{nm}(v, w, \tau) dv \quad (4.13)$$

donde $\delta_{nm}(v, w, \tau)$ es un tensor delta de Dirac sobre v y w .

El ente matemático $\delta_{nm}(v, w, \tau)$ es una matriz tensorial de rango 2 y dimensiones 3×3 que satisface:

$$\delta_{nm}(v, w, \tau) = \begin{cases} \Delta_{nm}^2(v, \tau) & \text{si } v = w \\ \mathbf{0}_{nm} & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4.14)$$

donde $\Delta_{nm}^2(v, \tau)$ es una matriz tensorial sin especificar de rango 2 y dimensio-

nes 3×3 , que describe la autocorrelación de $d\mathbf{J}_n(t)$. Por lo tanto, en una distribución espacial de dipolos perfectamente incorrelacionada todo par de dipolos $d\mathbf{J}_n(t)$ y $d\mathbf{J}_m(t)$ está incorrelacionado. En general, decimos que dos regiones de la fuente bioeléctrica $V_A, V_B \subseteq V$ están incorrelacionadas si, para cada par de puntos $v_A \in V_A$ y $v_B \in V_B$ se cumple que $\rho_{nm}(v_A, v_B, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$ y lo expresamos $\rho_{nm}(V_A, V_B, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$. Podemos demostrar fácilmente que, si dos regiones de la fuente están incorrelacionadas y en la fuente no hay dipolos nulos $d\mathbf{J}_n(t) = \mathbf{0}_n$, entonces también son mutuamente disjuntas.

Proposición 4.2 *Sea V una fuente bioeléctrica que no contiene dipolos nulos $d\mathbf{J}_n(t) = \mathbf{0}_n$. Si dos regiones $V_A, V_B \subset V$ están incorrelacionadas, esto es, si $\rho_{nm}(V_A, V_B, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$, entonces son mutuamente disjuntas, es decir, $V_A \cap V_B = \emptyset$, donde \emptyset es el conjunto vacío.*

Demostración: Procederemos por reducción al absurdo. Si V_A y V_B no fuesen disjuntas, entonces compartirían al menos un punto $v_A \in V_A$, $v_B \in V_B$, donde $v_A = v_B$. Pero entonces, para dicho punto, $\rho_{nm}(v_A, v_B, \tau) = \rho_{nm}(v_A, v_A, \tau) \neq \mathbf{0}_{nm}$, por lo que se violaría el requisito de incorrelación. \square

La extensión de la noción de incorrelación a regiones de la fuente bioeléctrica constituye la base sobre la que se definen las distribuciones espaciales de dipolos disociadas.

Fuente disociada

Definición 4.4 (Figura 4.13) *Diremos que una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ está disociada en la fuente V si existen N regiones $V_i \subseteq V$ tales que $V = \bigcup_i V_i$ y $\rho_{nm}(V_i, V_j, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$ para $i \neq j$ y $\tau \in \mathbb{R}$. Llamaremos a las regiones V_i sincitios de la fuente V .*

En vista de la Definición 4.4, para que una región de una fuente bioeléctrica sea considerada un sincitio, todo dipolo de dicha región debe estar incorrelacionado con cualquier otro dipolo ubicado fuera de la misma. Como consecuencia,

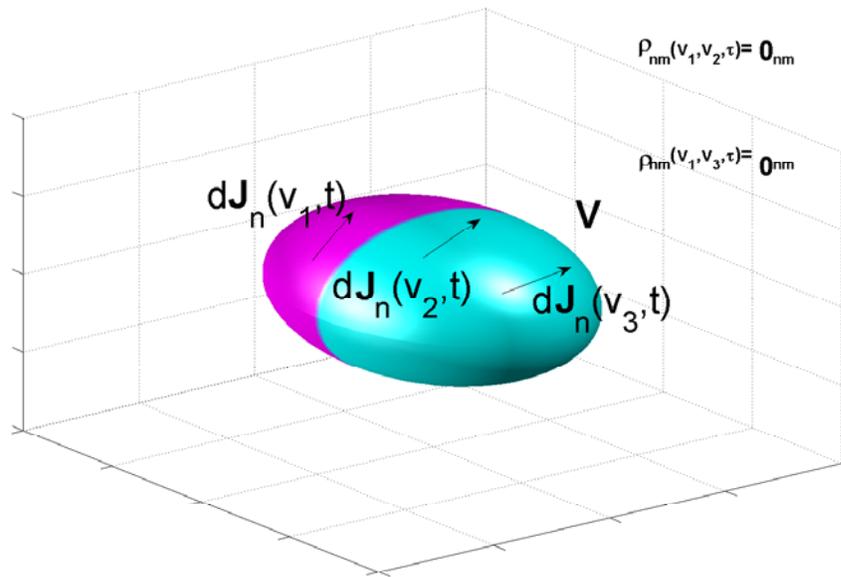


Figura 4.13: Fuente disociada. En verde y lila se representan dos sincitios de una fuente bioeléctrica. Los dipolos pertenecientes a sincitios distintos están incorrelacionados, mientras que los dipolos pertenecientes al mismo sincitio pueden tener una correlación distinta de cero.

cualquier región de una fuente perfectamente incorrelacionada es un sincitio; específicamente, se puede considerar que cada punto de la fuente $v \in V$ constituye un sincitio en sí mismo, ya que, por definición, la función de correlación distribuida es nula en cada par de puntos de la fuente, excepto cuando son el mismo punto. En el extremo opuesto, la fuente bioeléctrica V consistente en la unión de todas las fuentes bioeléctricas de \mathbb{R}^3 es un sincitio de sí misma.

Cualquier sincitio puede, en principio, volver a disociarse en regiones más pequeñas que satisfacen la Definición 4.4. Aquellos sincitios que no puedan volver a disociarse, es decir, que no puedan descomponerse en regiones incorrelacionadas, se llamarán átomos de la fuente V . Un ejemplo de átomo es una fuente bioeléctrica en la que hay una distribución de dipolos perfectamente correlacionada ya que, por definición, todo par de regiones estarán correlacionadas. En una fuente perfectamente incorrelacionada, cada dipolo es un átomo de la fuente.

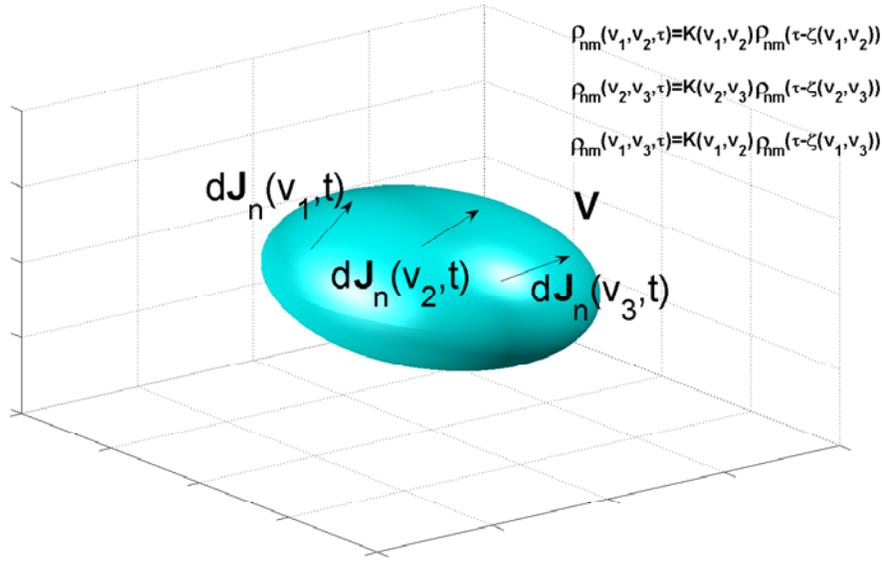


Figura 4.14: Fuente perfectamente correlacionada. La función de correlación distribuida evaluada en cada par de dipolos es una versión desplazada de la autocorrelación de cada dipolo.

Fuente perfectamente correlacionada

Definición 4.5 (Figura 4.14) Diremos que una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ está perfectamente correlacionada en la fuente V cuando para cada $v, w \in V$:

$$\begin{aligned}
 \rho_{nm}(v, w, \tau) &= K(v, w) \cdot \rho_{nm}(v, v, \tau) \star \delta(\tau - \zeta(v, o) + \zeta(w, o)) \quad (4.15) \\
 &= K(v, w) \cdot \rho_{nm}(v, v, \tau) \star \delta(\tau - \zeta(v, w)) \\
 &= K(v, w) \cdot \rho_{nm}(\tau) \star \delta(\tau - \zeta(v, w)) \\
 &= K(v, w) \cdot \rho_{nm}(\tau - \zeta(v, w)) ,
 \end{aligned}$$

donde $K(v, w) > 0$, $\zeta(v, w)$ es la función de diferencia de tiempos de activación entre los dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y $d\mathbf{J}_m(w, t)$, y $d\mathbf{J}_n(o, t)$ es un dipolo de referencia.

En una descripción de segundo orden, una distribución espacial de dipolos perfectamente correlacionada está, por lo tanto, completamente caracterizada por

$K(v, w)$, por la función de correlación distribuida $\rho_{nm}(\tau)$ y por la función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$. Adicionalmente, la función de diferencia de tiempos de activación debe satisfacer $\zeta(o, o) = 0$ y $\zeta(v, w) = \zeta(v, o) - \zeta(w, o)$, donde $\zeta(v, o)$ y $\zeta(w, o)$ son, respectivamente, sus tiempos de activación absolutos respecto a un dipolo de referencia $d\mathbf{J}_n(o, t)$. A continuación, enunciamos la propiedad de antisimetría de la función de diferencias de tiempos de activación $\zeta(v, w)$.

Proposición 4.3 *La función de diferencias de tiempos de activación, $\zeta(v, w)$, es antisimétrica, es decir, $\zeta(v, w) = -\zeta(w, v)$. Específicamente, $\zeta(v, v) = 0$.*

Demostración: Se sigue inmediatamente de su definición en función de los tiempos de activación absolutos. \square

Una propiedad trivial, si bien fundamental, de las distribuciones espaciales de dipolos perfectamente correlacionados es la igualdad de la función de autocorrelación distribuida para todo $v \in V$. Su enunciación y demostración se exponen seguidamente.

Proposición 4.4 *En una distribución espacial de dipolos perfectamente correlacionados, la función de autocorrelación distribuida satisface $\rho_{nm}(v, v, \tau) = \rho_{nm}(w, w, \tau) = \Delta_{nm}^2(\tau)$.*

Demostración: Se sigue inmediatamente de la propiedad de paridad en τ bajo permutación de v y w de la función de correlación distribuida, $\rho_{nm}(v, w, \tau)$, expresada en la Propiedad 4.1, y de la propiedad de antisimetría de la función de diferencias de tiempos de activación, $\zeta(v, w)$, contenida en la Propiedad 4.3. \square

A modo de ejemplo, dos dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y $d\mathbf{J}_m(w, t)$ cuyas componentes son sinusoides de la misma frecuencia siempre están perfectamente correlacionados. La diferencia de fases, θ , puede obtenerse a partir de la diferencia de tiempos de activación a partir del periodo T de la oscilación, mediante la transformación $\theta = 2\pi\zeta/T$. Por tanto, cuando la diferencia de tiempos de activación de ambos dipolos sinusoides es distinta de cero, $\zeta(v, w) \neq 0$, decimos que ambos dipolos

están desfasados. Por el contrario, cuando $\zeta(v, w) = 0$ decimos que están en fase. Una fuente V está, por lo tanto, en fase cuando $\zeta(v, w) = 0$ para todo $v, w \in V$.

Observación 4.1 *Si bien propiedad enunciada en la Propiedad 4.4 es una condición necesaria que debe satisfacer la función de correlación distribuida en fuentes bioeléctricas perfectamente correlacionadas, no es una condición suficiente. En efecto, siempre es posible construir una fuente cuyos dipolos están perfectamente incorrelacionados, esto es, $\rho_{nm}(v, w, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$ cuando $v \neq w$, y, sin embargo, comparten la misma función de autocorrelación distribuida, $\rho_{nm}(v, v, \tau) = \Delta_{nm}^2(v, \tau) = \Delta_{nm}^2(\tau)$. En el Ejemplo 1 los procesos estocásticos coloreados constituyen, en un escenario escalar, un caso particular de procesos de idéntica función de autocorrelación, si bien son mutuamente incorrelacionados.*

Dados $\zeta(v, w)$ y una fuente bioeléctrica V podemos definir una medida de Lebesgue dF_ζ , es decir, una función de distribución de ζ . En general, diremos que $\zeta(v, w)$ genera dF_ζ sobre V . A continuación, se enuncia y demuestra la propiedad de paridad de la función de distribución dF_ζ .

Proposición 4.5 *La función de distribución de ζ , dF_ζ , es una función par.*

Demostración: La función de diferencias de tiempos de activación $\zeta(v, w)$ está definida sobre el producto cartesiano $V \times V$. Por tanto, la medida del subconjunto $V_A \times V_B$ será igual a la de $V_B \times V_A$. En virtud de la antisimetría de la función de diferencias de tiempos de activación, $S^+ = \zeta(V_A, V_B)$ y $S^- = \zeta(V_B, V_A)$, satisfacen $S^+ = -S^-$. Como la medida de $V_A \times V_B$ es igual a la de $V_B \times V_A$, la medida de S^+ es igual a la de S^- . \square

Existe otra vía para demostrar la paridad de la función de distribución de ζ , dF_ζ , a través de su propia definición, implícitamente enunciada en la Definición 4.5. Según dicha definición, $\zeta(v, w) = \zeta(v, o) - \zeta(w, o)$, donde $\zeta(v, o)$ se define como la función de tiempos de activación absolutos respecto a un dipolo arbitrario de referencia $d\mathbf{J}_n(o, t)$. Como consecuencia, la función de distribución de $\zeta(v, w)$, dF_ζ , se puede obtener mediante la autoconvolución de la función de distribución de la

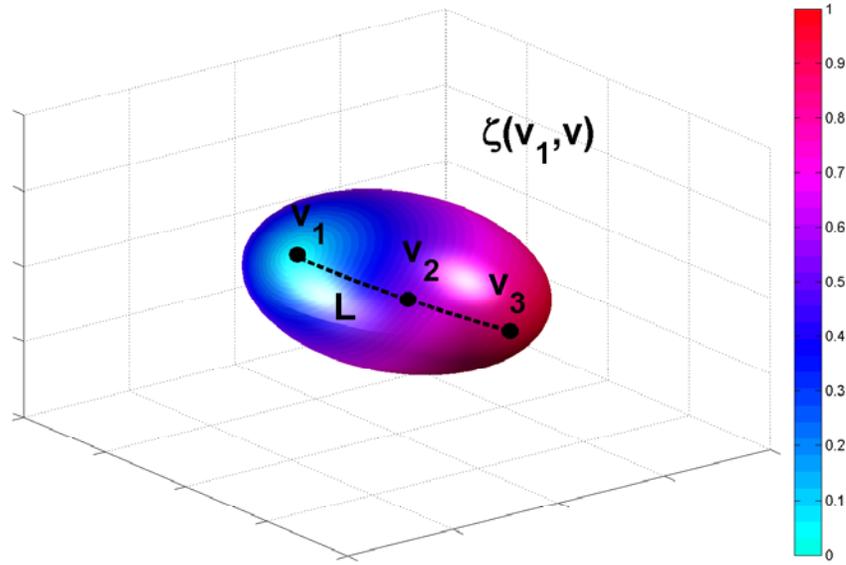


Figura 4.15: Función de diferencia de tiempos de activación entre $v_1 \in V$ y el resto de puntos de la fuente bioeléctrica, $v \in V$, es decir, $\zeta(v_1, v)$.

función de instantes activación absolutos $\zeta(v, o)$, que denotaremos $dF_{o\zeta}$, es decir:

$$dF_{\zeta} = dF_{o\zeta} * dF_{o\zeta} \quad (4.16)$$

y, por tanto, dF_{ζ} es una función par. Además, a partir de esta propiedad, podemos deducir trivialmente que la función característica de dF_{ζ} , $M_{\zeta}(\omega)$, definida mediante [113] [30]:

$$M_{\zeta}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\zeta) dF_{\zeta} \quad (4.17)$$

es siempre una función no negativa.

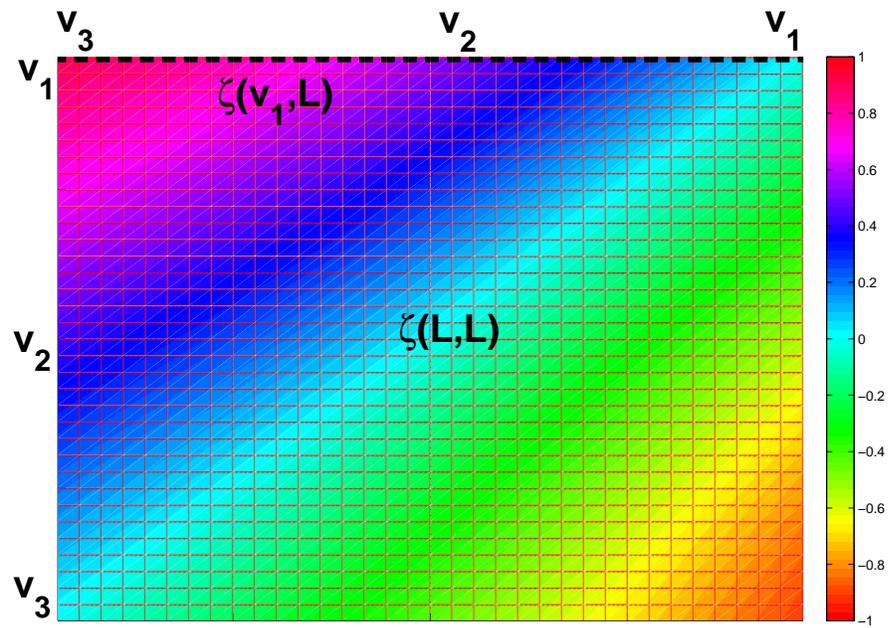
Seguidamente se ilustra en el Ejemplo 3 la descripción de fuentes perfectamente correlacionadas a través de la función de diferencia de tiempos de activación, junto a las propiedades enunciadas en las Propiedades 4.3 y 4.5.

Ejemplo 3. Sea V una fuente bioeléctrica de geometría tridimensional como la ilustrada en la Figura 4.5. Si la fuente V está perfectamente correlacionada, su dinámica está completamente caracterizada por $K(v, w)$, por la función de corre-

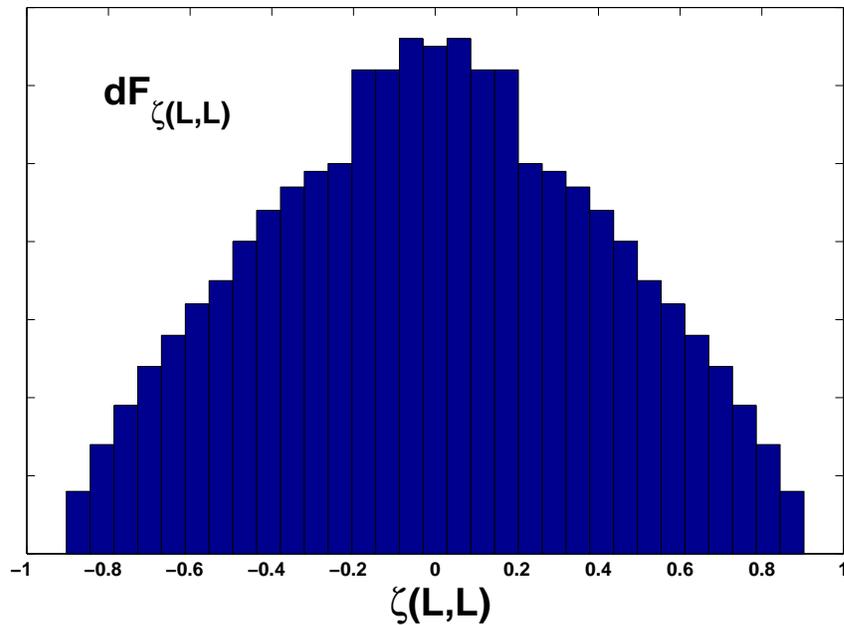
lación distribuida $\rho_{nm}(\tau)$ y por la función de diferencia de tiempos de activación, $\zeta(v, w)$, ésta última de naturaleza escalar y definida sobre el producto cartesiano $V \times V$. La función $\zeta(v_1, v)$, definida cuando se fija el primer argumento de la función de diferencia de tiempos de activación, representa la diferencia de tiempos de activación entre el punto $v_1 \in V$ de la fuente bioeléctrica y cualquier otro punto $v \in V$, y por tanto es una función escalar definida sobre V . Para facilitar la representación de $\zeta(v, w)$, en la Figura 4.15 se ilustra $\zeta(v_1, v)$. Debido a que $\zeta(v_1, v) > 0$, se puede considerar que el punto v_1 es un foco de activación de la fuente. Específicamente, la diferencia de tiempos de activación con los dipolos ubicados en v_2 y v_3 es $\zeta(v_1, v_2) = 0.6$ y $\zeta(v_1, v_3) = 0.9$.

Adicionalmente, con el objetivo de ilustrar las propiedades de antisimetría de $\zeta(u, w)$ y paridad de dF_ζ , estudiemos una región monodimensional de la fuente bioeléctrica. Dicha región, denominada L , es un segmento y está representado mediante una línea discontinua en la Figura 4.15. Denotemos mediante $\zeta(L, L,)$ la función de diferencia de tiempos de activación que describe $L \subset V$. Su dominio es, consecuentemente, $L \times L$, característica que nos permite representarla en un plano. En la Figura 4.16 (a) se puede observar que $\zeta(L, L,)$ satisface la propiedad de antisimetría, enunciada en la Propiedad 4.3. Además, la línea discontinua representada en 4.16 (a) corresponde a $\zeta(v_1, v)$, y coincide con los valores de $\zeta(v, w)$ representados bajo la línea discontinua en la Figura 4.15. Finalmente, obteniendo la función de distribución $dF_{\zeta(L,L)}$, podemos observar que satisface la propiedad de paridad, enunciada en la Propiedad 4.5. La función de distribución $dF_{\zeta(L,L)}$ para el ejemplo mostrado en la Figura 4.15 se muestra en la Figura 4.16 (b).

La función de distribución dF_ζ constituye una descripción de toda distribución espacial de dipolos perfectamente correlacionada. En general, dada una función de distribución dF_ζ para las diferencias de tiempos de activación en V , llamaremos *patrón* a cualquier función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$ que genere dF_ζ sobre V . Si bien para cada función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$ y fuente V existe una sola función de distribución dF_ζ , no podemos asumir que para cada función de distribución dF_ζ exista un solo patrón $\zeta(v, w)$.



(a)



(b)

Figura 4.16: Función de diferencias de tiempos de activación sobre el segmento L , $\zeta(L, L,)$ (a), y distribución de diferencias de tiempos de activación del segmento L , $dF_{\zeta(L,L)}$ (b).

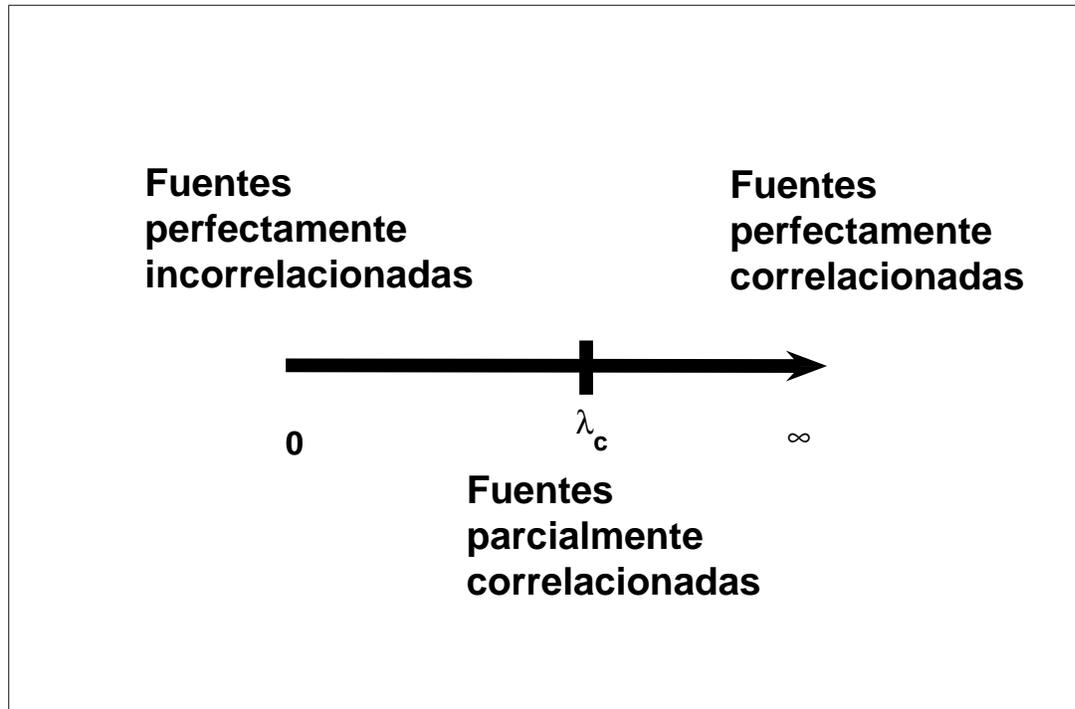


Figura 4.17: Clasificación general de fuentes bioeléctricas en función de la longitud de correlación λ_c . Las fuentes perfectamente incorrelacionadas y perfectamente correlacionadas son casos extremos donde $\lambda_c = 0$ y $\lambda_c = \infty$, respectivamente.

Clasificación de fuentes bioeléctricas: longitud de correlación

La cuantificación del grado de correlación en una distribución de dipolos bioeléctricos nos permite definir una longitud de correlación, λ_c , para caracterizar fuentes parcialmente correlacionadas. Como se ilustra en la Figura 4.17, la longitud de correlación puede servir como parámetro para clasificar la dinámica de segundo orden de fuentes bioeléctricas. En un extremo, cuando $\lambda_c = 0$, hablaremos de fuentes perfectamente incorrelacionadas. En el otro extremo, cuando $\lambda_c = \infty$, hablaremos de fuentes perfectamente correlacionadas. Si λ_c es finita y no nula, hablaremos de distribuciones de dipolos parcialmente correlacionadas.

Observación 4.2 *El concepto de función de correlación distribuida, sus propiedades y los tipos estudiados pueden aplicarse a distribuciones espaciales de procesos escalares, $dx(v, t)$, sin más que definir $\rho(v, w, \tau)dvdw = \langle dx(v, t + \tau) \cdot dx(w, t) \rangle_t$. En este caso, $\rho(v, w, \tau)$ es un tensor escalar definido sobre $V \times V \times \mathbb{R}$.*

4.4.3. Potencia media

La definición de matriz de potencia media para dos dipolos, \mathbf{q}_{nm} puede extenderse a distribuciones espaciales de dipolos, $d\mathbf{J}_n(v, t)$, donde $v \in V$ y V es la fuente bioeléctrica. A continuación, abusando de notación, dicha extensión se denotará $\mathbf{q}_{nm}(v, w)$ y se denominará función de potencia media distribuida.

Definición 4.6 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ en $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de potencia media distribuida $\mathbf{q}_{nm}(v, w)$ es un tensor matricial de rango 2 y dimensiones 3×3 definida sobre el producto cartesiano $V \times V$ que satisface:*

$$\begin{aligned} \mathbf{q}_{nm}(v, w)dvdw &= \langle d\mathbf{J}_n^T(v, t) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t \\ &= \boldsymbol{\rho}_{nm}(v, w, 0)dvdw \end{aligned} \quad (4.18)$$

donde $v, w \in V$ y $t \in \mathbb{R}$.

Específicamente, $\mathbf{q}_{nm}(v, v)$ es la matriz de potencia media de cada dipolo del campo vectorial $d\mathbf{J}_n(v, t)$. Además, cuando dos dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y $d\mathbf{J}_m(w, t)$ están perfectamente incorrelacionados, se cumple que $\mathbf{q}_{nm}(v, w) = \mathbf{0}_{nm}$. Finalmente, cuando dos dipolos están perfectamente correlacionados, se puede obtener fácilmente la siguiente expresión para la función de potencia media distribuida:

$$\mathbf{q}_{nm}(v, w) = \boldsymbol{\rho}_{nm}(0) \star \delta(0 - \zeta(v, w)) = \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w)). \quad (4.19)$$

Observación 4.3 *El concepto de función de potencia media distribuida y sus propiedades pueden aplicarse a distribuciones espaciales de procesos escalares, $dx(v, t)$, sin más que definir $q(v, w, \tau)dvdw = \langle dx(v, t) \cdot dx(w, t) \rangle_t$. En este caso, $q(v, w, \tau)$ es un tensor escalar definido sobre $V \times V \times \mathbb{R}$.*

4.4.4. Espectro

La definición de matriz de espectro para dos dipolos, $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\tau)$, puede extenderse a una distribución espacial de dipolos, $d\mathbf{J}_n(v, t)$, donde $v \in V$ y V es la fuente

bioeléctrica. Abusando de notación, dicha extensión se denotará $\sigma_{nm}(v, w, \tau)$.

Definición 4.7 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ sobre $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de espectro distribuido $\sigma_{nm}(v, w, \omega)$ es un tensor matricial de rango 2 y dimensiones 3×3 definido sobre el producto cartesiano $V \times V$ que satisface:*

$$\begin{aligned} \sigma_{nm}(v, w, \omega)dvdw &= \mathcal{F}\{\langle d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t\} \\ &= \mathcal{F}\{\rho_{nm}(v, w, \tau)\}dvdw \end{aligned} \quad (4.20)$$

donde $v, w \in V$ y $t \in \mathbb{R}$.

Por definición, $\sigma_{nm}(v, v, \omega)$ es la matriz de espectro de la distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, y describe el espectro cruzado entre cada componente del dipolo $d\mathbf{J}_n(v, t)$. Además, cuando dos dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y $d\mathbf{J}_m(w, t)$ están perfectamente incorrelacionados, se cumple que $\sigma_{nm}(v, w, \omega) = \mathbf{0}_{nm}$. Finalmente, en una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ perfectamente correlacionada se puede obtener la siguiente expresión para la función de espectro distribuido:

$$\begin{aligned} \sigma_{nm}(v, w, \omega) &= \mathcal{F}\{\rho_{nm}(v, w, \tau)\} \\ &= \mathcal{F}\{\rho_{nm}(\tau) \star \delta(\tau - \zeta(v, w))\} \\ &= \mathcal{F}\{\rho_{nm}(\tau)\}\mathcal{F}\{\delta(\tau - \zeta(v, w))\} \\ &= \sigma_{nm}(\omega) \exp(-j\omega\zeta(v, w)) \end{aligned} \quad (4.21)$$

y, por consiguiente, queda completamente descrita mediante $\sigma_{nm}(\omega)$ y la función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$.

Observación 4.4 *El concepto de función de espectro distribuido y sus propiedades pueden aplicarse a distribuciones espaciales de procesos escalares, $dx(v, t)$, sin más que definir $\sigma(v, w, \omega) = \mathcal{F}\{\rho(v, w, \tau)\}$, donde $\rho(v, w, \tau)$ es la función de correlación distribuida definida en la Observación 4.2. En este caso, $\sigma(v, w, \tau)$ es un tensor escalar definido sobre $V \times V \times \mathbb{R}$.*

4.5. Conclusiones

En este capítulo hemos propuesto un formalismo matemático para describir la dinámica de segundo orden de sistemas constituidos por procesos distribuidos en el espacio, entre los cuales se encuentran las fuentes bioeléctricas. El objetivo que perseguimos mediante este formalismo es doble. Por un lado, este formalismo nos permitiría describir la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas. Por otro lado, este formalismo proporciona un marco conceptual riguroso para analizar la correlación y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas en función de la dinámica de las fuentes bioeléctricas que las inducen.

Con esta finalidad, en primer lugar hemos expuesto el modelo habitual de fuente bioeléctrica como una distribución espacial de dipolos bioeléctricos. A través de la definición de la función de correlación distribuida, hemos construido una extensión del concepto habitual de correlación de procesos escalares y vectoriales que permite describir la dinámica de segundo orden de distribuciones espaciales de dipolos bioeléctricos. Seguidamente, a partir de la función de correlación distribuida hemos propuesto y estudiado tres modelos sencillos de dinámica de segundo orden para fuentes bioeléctricas. Estos tres modelos son, en primer lugar, el modelo de fuente perfectamente incorrelacionada, el modelo de fuente disociada y, finalmente, el modelo de fuente perfectamente correlacionada. Estos modelos, si bien constituyen idealizaciones de la dinámica espacio-temporales de fuentes bioeléctricas reales, podrían resultar de gran importancia para el estudio de las fuentes bioeléctricas. En primer lugar, estos modelos son susceptibles de manipulación simbólica, lo cual facilita los procedimientos prácticos de cálculo. En segundo lugar, como consecuencia de su sencillez, estos modelos son potentes herramientas conceptuales para comprender la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas. Finalmente, a pesar de constituir idealizaciones, en algunos casos pueden constituir modelos válidos de fuentes bioeléctricas reales.

La definición de la función de correlación distribuida nos ha permitido, adicionalmente, proponer una clasificación de la dinámica de las fuentes bioeléctricas

basada en la cuantificación de su grado de organización. Esta clasificación se apoya sobre el concepto de longitud de correlación espacial, λ_c . Según la longitud de correlación espacial, las fuentes bioeléctricas serán perfectamente incorrelacionadas, cuando $\lambda_c = 0$, perfectamente correlacionadas, cuando $\lambda_c = \infty$, y finalmente parcialmente correlacionadas cuando la longitud de correlación sea finita y no nula. Por lo tanto, a partir de la estimación de la longitud de la correlación, es posible cuantificar el grado de organización espacial de la dinámica de las fuentes bioeléctricas. Esta medida de organización puede ser asociada a la medida que Botteron y Smith propusieron para estudiar la organización durante FA, basada en la cuantificación de correlación entre EGM locales registrados en distintas ubicaciones del endocardio auricular [18] [17].

Finalmente, a partir de la función de correlación distribuida hemos definido la función de potencia media distribuida y la función de espectro distribuido. Estas funciones serán fundamentales para establecer, en el Capítulo 5, una relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas registradas, de un lado, y la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas que las generan, por otro. Los tres modelos de dinámica espacio-temporal propuestos en este capítulo se caracterizan, asimismo, por distintas funciones de potencia media distribuida y de espectro distribuido. Como consecuencia, dichas discrepancias se reflejarán de distinta manera en la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas registradas. Este formalismo es la base sobre la cual, más adelante, estimaremos la resolución y espectro en sistemas de electrodos en DAI e interpretaremos los resultados del análisis espectral de EGM almacenados en DAI, que fueron obtenidos en el Capítulo 3.

Capítulo 5

Resolución y espectro de señales electrofisiológicas

En este capítulo establecemos una relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica de la fuente bioeléctrica que las genera, de otro. El formalismo que desarrollamos se asienta sobre la ecuación de síntesis de la electrofisiología, que describe la conexión entre las señales electrofisiológicas, la actividad de las fuentes bioeléctricas y las propiedades de captación de los sistemas de electrodos. Nuestro análisis parte de una descripción de la dinámica de las fuentes bioeléctricas basada en estadísticos de segundo orden distribuidos, que fueron introducidos en el Capítulo 4. La ecuación de síntesis de la electrofisiología nos permite enlazar la autocorrelación y el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas, con la dinámica de las fuentes bioeléctricas subyacentes. A partir de este formalismo, en esta capítulo estudiamos, para varios casos simples, el efecto de las propiedades de captación del sistema de electrodos sobre la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas. La conexión entre la dinámica de las fuentes bioeléctricas y la dinámica de señales electrofisiológicas establecida en este capítulo es la base teórica sobre la que se asientan los métodos de análisis de resolución y espectro en desfibrilador automático implantable (DAI), desarrollados en el Capítulo 6.

5.1. Introducción

Una señal electrofisiológica describe la variación temporal de la diferencia de potencial eléctrico inducida entre dos puntos del cuerpo humano por la actividad de fuentes bioeléctricas, es decir, órganos y tejidos que generan actividad eléctrica para regular sus funciones. Desde un punto de vista conceptual, las señales electrofisiológicas se pueden considerar observaciones indirectas de la actividad de las fuentes bioeléctricas. Por tanto, desde esta perspectiva, uno de los principales objetivos de la electrofisiología consiste en inferir propiedades de las fuentes bioeléctricas a partir del análisis de las señales que éstas inducen. Las principales divisiones de la electrofisiología, a saber, la cardiaca y la neuronal, abundan en procedimientos de análisis de la actividad de los órganos y tejidos eléctricos basados en este enfoque. A modo de ejemplo, en electrofisiología cardiaca los procedimientos básicos de evaluación de la función cardiaca se basan en el análisis de patrones morfológicos y temporales del electrocardiograma (ECG). Análogamente, en electrofisiología neuronal es habitual evaluar la actividad del sistema nervioso a partir del análisis de los potenciales espontáneos y evocados que se manifiestan en el electroencefalograma (EEG). En ambos casos, las señales electrofisiológicas analizadas reflejan propiedades fundamentales de la actividad de las fuentes bioeléctricas que las originan. Entre las propiedades más importantes de las fuentes bioeléctricas destacan dos, a saber, la organización espacial y la ritmicidad. Su descripción se basa, generalmente, en el análisis de la resolución espacial y del espectro en potencia de las señales electrofisiológicas generadas, conceptos sobre los que versa el presente capítulo.

El estudio de la organización espacial de las fuentes bioeléctricas es de gran importancia en electrofisiología, ya que la actividad patológica de los órganos eléctricos está frecuentemente asociada a la aparición de regiones eléctricamente activas de dinámica anormal. Ejemplos de tales dinámicas anormales son los circuitos de reentrada e infartos en el miocardio en el corazón [166] y los focos epilépticos en la corteza cerebral [69]. La precisión en la localización de regiones de dinámica

anormal dentro de la fuente bioeléctrica depende de la capacidad del sistema de electrodos de concentrar su sensibilidad en regiones delimitadas del espacio, es decir, de sus propiedades de resolución. El análisis de las propiedades de resolución ha sido abordado en la literatura desde distintos puntos de vista [83]. Uno de los procedimientos más habituales consiste en evaluar la capacidad del sistema de electrodos de separar dos dipolos bioeléctricos espacialmente próximos [149]. Por lo tanto, para la cuantificación de la resolución es necesario determinar cuál es la región del espacio dentro de la cual el sistema de electrodos no es capaz de distinguir dos dipolos bioeléctricos. Esta noción de resolución ha sido explorada en el contexto del llamado problema inverso de la electrofisiología, en el cual se persigue reconstruir la actividad eléctrica en los tejidos a partir de potenciales registrados en múltiples sitios de la anatomía humana. Desde este punto de vista, la resolución se ha estudiado mediante la evaluación de la capacidad de separar dos dipolos discretos próximos a partir del conjunto total de potenciales eléctricos medidos. Este enfoque presenta varios inconvenientes. En primer lugar, no tiene en consideración la naturaleza distribuida de las fuentes bioeléctricas. En segundo lugar, suele restringirse a planteamientos estáticos en los que las fuentes bioeléctricas están fijas en el tiempo y, como consecuencia, los efectos que las correlaciones temporales entre dichas fuentes tienen sobre la dinámica de las señales registradas no se toman en consideración. Finalmente, en este planteamiento queda excluido el análisis de señales electrofisiológicas obtenidas mediante el registro de los potenciales eléctricos entre dos puntos fijos del cuerpo humano.

Para incorporar la naturaleza distribuida de las fuentes bioeléctricas y extender el análisis a señales obtenidas mediante el registro de potenciales entre dos puntos del cuerpo humano, el estudio de la resolución ha sido abordado desde el concepto de función de sensibilidad de un sistema de electrodos. La función de sensibilidad describe la capacidad de un sistema de electrodos de captar fuentes distribuidas por el volumen conductor. El concepto de sensibilidad fue introducido por McFee y Johnston bajo la denominación de *lead field* [94] [95] [96] y fue posteriormente interpretada por Schmitt como una función de transferencia [140]. A partir de la

estimación de la función de sensibilidad, Arzbaeher estudió cualitativamente las propiedades de captación en ECG esofágico [6]. Más tarde, Malmivuo y colaboradores desarrollaron el concepto de *Half Sensitivity Volume* (HSV) [87]. El HSV es un concepto análogo al ancho de haz a $3dB$ en teoría de antenas [8], y se define como la región del volumen conductor delimitada por una superficie en la cual la magnitud de la sensibilidad cae a la mitad del máximo. Más adelante, Väisänen y colaboradores extendieron el análisis basado en la función de sensibilidad comparando la sensibilidad acumulada en regiones de la fuente bioeléctrica y estableciendo un umbral para la resolución [154]. No obstante, dichos planteamientos por un lado aún adolecen de un criterio cuantitativo para medir la resolución, lo cual dificulta la comparación entre distintos sistemas de electrodos y, por otro, no incluyen en el análisis la naturaleza dinámica de las fuentes bioeléctricas.

La ritmicidad es una de las propiedades más importantes de los sistemas biológicos [162] y puede observarse en los órganos eléctricos, como el cerebro y el corazón. En electrofisiología cardiaca, el análisis del ritmo cardiaco es un importante indicador de la función cardiaca, y la clasificación de la actividad del corazón partiendo de la cuantificación del ritmo cardiaco es un elemento diagnóstico básico [42]. Por ello, en electrofisiología cardiaca es común analizar las señales cardiacas a partir de su espectro en potencia [56] [146] [26] [9] [37] [39] [139]. No obstante, a pesar del gran número de publicaciones existentes en torno al análisis espectral de señales electrofisiológicas, el espectro de dichas señales sigue adoleciendo de un explicación rigurosa, por lo que su interpretación suele ser poco clara y polémica. La relación entre las señales electrofisiológicas y la actividad de las fuentes bioeléctricas ha sido, sin embargo, rigurosamente establecida desde los trabajos de McFee y Johnston [94] [95] [96], y por este motivo sería posible establecer una relación entre los patrones de segundo orden de la señal captada y de la fuente bioeléctrica, según las definimos en el Capítulo 4. El establecimiento de dicha relación podría proporcionar una sólida base para analizar e interpretar señales electrofisiológicas, así como para investigar los límites teóricos del análisis basado en la estimación del espectro en potencia.

En este capítulo proponemos un marco teórico general para analizar la resolución y la ritmicidad en señales electrofisiológicas. Este marco teórico se asienta sobre dos pilares. El primer pilar hace uso de la relación entre las señales electrofisiológicas y las fuentes bioeléctricas, expresada en la ecuación de síntesis de la electrofisiología. Dado que la ecuación de síntesis de la electrofisiología constituye un modelo de señal electrofisiológica, el primer pilar sobre el que se asienta nuestro enfoque es el modelado de las señales electrofisiológicas y de cualquier índice obtenido de las mismas. El segundo pilar sobre el que se asienta nuestro marco teórico es la descripción de la dinámica basada en estadísticos de segundo orden. La dinámica de las fuentes bioeléctricas se realiza a partir de los estadísticos de segundo orden que propusimos en el Capítulo 4, mientras que la dinámica de las señales electrofisiológicas se realiza a partir de los estadísticos de segundo orden habituales definidos para procesos estocásticos escalares. En primer lugar, en la Sección 5.2 exponemos desde un punto de vista metodológico nuestra aproximación al estudio de fuentes bioeléctricas a partir de señales electrofisiológicas. Dentro de este planteamiento general, definimos el problema directo y el problema inverso en electrofisiología en función de propiedades de las fuentes bioeléctricas y de propiedades de las señales electrofisiológicas. En la Sección 5.3 desarrollamos el modelo de señal electrofisiológica basada en la ecuación de síntesis de la electrofisiología y describimos tres modelos de captación simplificados. Seguidamente, en la Sección 5.4 proponemos una definición de resolución en sistemas de electrodos a partir del análisis de la potencia media captada. Las principales propiedades de la potencia media captada son estudiadas para dinámicas simples en la fuente bioeléctrica y, mediante simulaciones numéricas, comparamos nuestra medida de resolución con el HSV en un modelo armónico esférico. En la Sección 5.5 enlazamos el espectro de señales electrofisiológicas con la dinámica de segundo orden de la fuente bioeléctrica. Además, mostramos la relación entre la resolución y la envolvente espectral de la señal electrofisiológica captada para dinámicas simples en la fuente bioeléctrica. Finalmente, en la Sección 5.6 recopilamos las aportaciones originales presentadas en este capítulo.

5.2. Planteamiento general

Uno de los principales métodos de la electrofisiología consiste en la estimación de propiedades de la dinámica de las fuentes bioeléctricas, tales como la organización espacial y la ritmicidad, a partir del análisis de las señales electrofisiológicas que inducen. Posiblemente la primera cuestión que surge en este contexto es cómo definir una propiedad de la dinámica de una fuente bioeléctrica. Desde un punto de vista formal, podemos decir que una propiedad Γ de la dinámica de una fuente bioeléctrica V es una medida o índice que se obtiene de la aplicación de un operador matemático sobre la distribución espacial de dipolos bioeléctricos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ que definen V . Por otro lado, desde un punto de vista físico, podemos decir que una propiedad Γ de la dinámica de una fuente bioeléctrica V es una magnitud obtenida mediante la aplicación de un equipo de medida que interacciona con la distribución espacial de dipolos bioeléctricos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ que definen V . Ambos puntos de vista convergen cuando consideramos que un operador matemático es un modelo matemático del equipo físico de medida o, análogamente, cuando consideramos que el equipo de medida es la materialización física de un operador matemático abstracto.

La estimación numérica de una propiedad de una fuente bioeléctrica proporciona una descripción cuantitativa de aspectos concretos de su dinámica espacio-temporal. Debido a que la actividad de una fuente bioeléctrica puede manifestarse en el registro de señales electrofisiológicas, es concebible, en principio, establecer una relación entre la propiedad Γ de la fuente bioeléctrica V y una propiedad γ de una señal electrofisiológica, $z(t)$, inducida por la fuente V . Cuando exista una relación entre Γ y γ , diremos que la propiedad Γ de la fuente se proyecta sobre la propiedad γ de la señal. En este sentido, de la misma manera que la señal electrofisiológica, $z(t)$, constituye una observación indirecta de la distribución espacial de dipolos, $d\mathbf{J}_n(v, t)$, la propiedad γ de la señal electrofisiológica $z(t)$ constituye una observación indirecta de la propiedad Γ de la fuente bioeléctrica. La interpretación de la señal electrofisiológica $z(t)$ y de su correspondiente propiedad γ como ob-

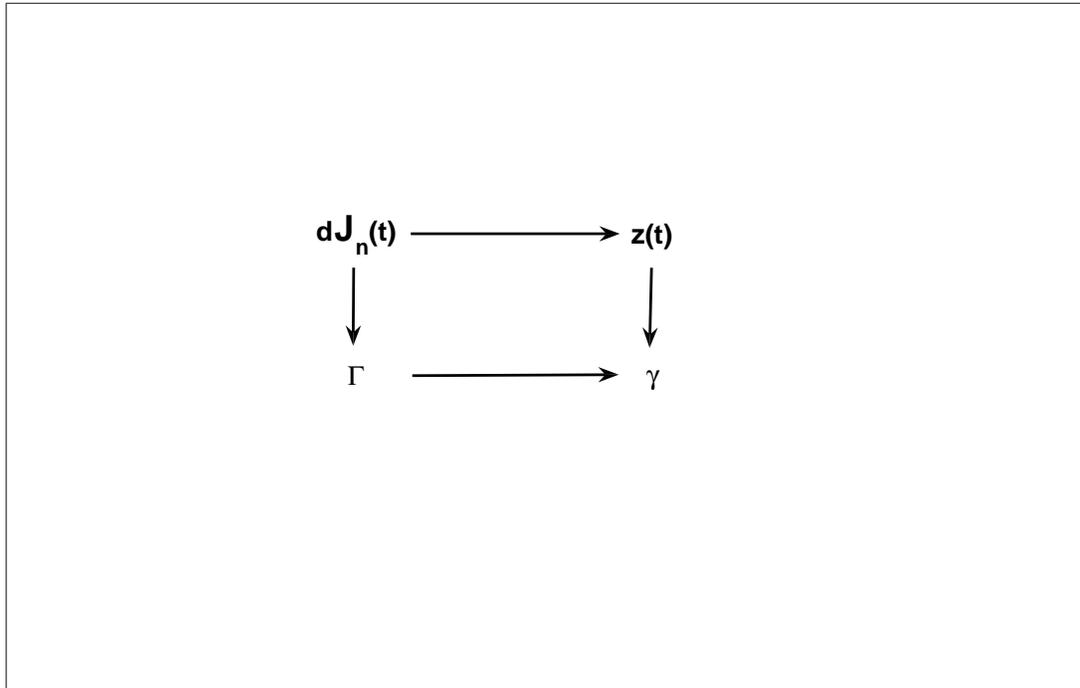


Figura 5.1: En un problema directo, la propiedad Γ de una fuente bioeléctrica definida por una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, se proyecta sobre la propiedad γ de una señal electrofisiológica $z(t)$ inducida por la fuente.

servaciones indirectas, respectivamente, de la distribución de dipolos bioeléctricos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y de su propiedad Γ , se puede enmarcar conceptualmente dentro del problema directo en filosofía de la ciencia, ilustrado en la Figura 5.1. En un problema directo, el objetivo es encontrar una fórmula general para una variable matemática o magnitud física observable a partir de un marco teórico general y un modelo de sistema físico específico [21]. Por lo tanto, en la formulación del problema directo en filosofía de la ciencia destacan dos elementos fundamentales que no pueden ser disociados, a saber, el modelo de sistema físico y el modelo de observación. Según este enfoque, el primero puede considerarse como una explicación del segundo, o bien el segundo puede interpretarse como evidencia de la existencia del primero. En cualquiera de los casos, como sostiene Mario Bunge, la ciencia no es posible sin la creación de modelos o teorías [21] o, como sostienen otros filósofos de la ciencia, el hecho de la observación científica siempre presupone una teoría sobre su naturaleza [24].

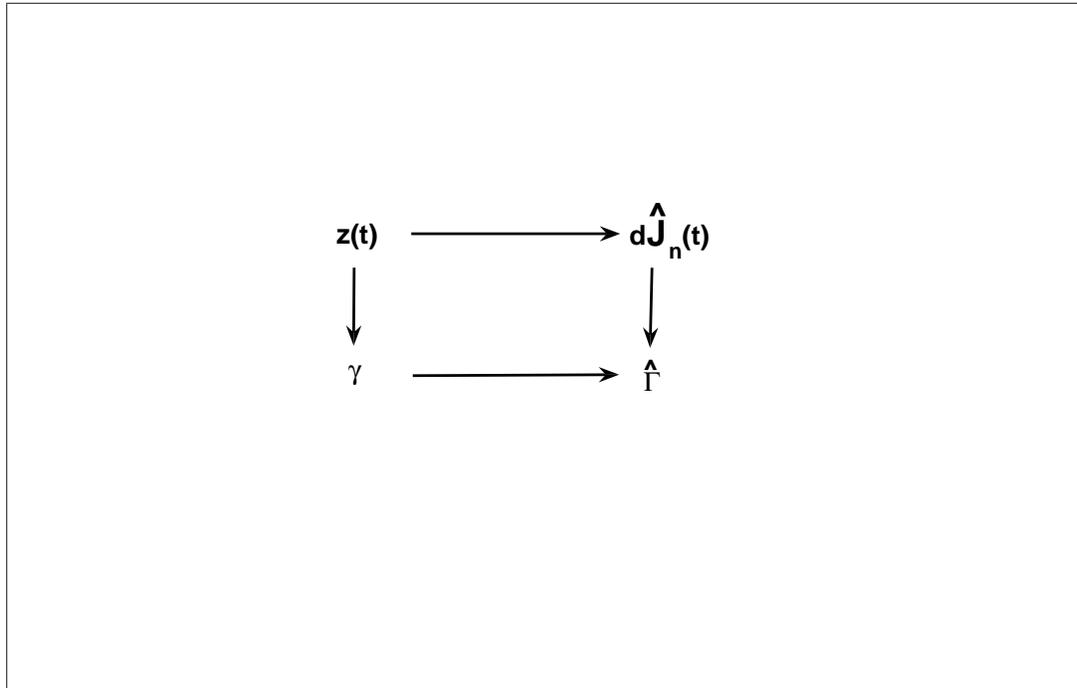


Figura 5.2: En un problema inverso, la propiedad Γ de una fuente bioeléctrica definida por una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, es estimada a partir de la observación de la propiedad γ de una señal electrofisiológica $z(t)$ inducida por la fuente.

La formulación del problema directo lleva inevitablemente a la formulación del problema inverso en filosofía de la ciencia, ilustrado en la Figura 5.2. En el problema inverso, dada una observación y un marco teórico general, el objetivo es encontrar el modelo específico de sistema físico que mejor cuadre con ellos [21]. Dentro de este esquema conceptual, uno de los principales retos de la electrofisiología es, pues, la inferencia de la actividad dinámica de los órganos eléctricos a partir del análisis de señales electrofisiológicas asociadas a su actividad. Dicha dinámica puede estar descrita mediante la definición de una propiedad Γ , en cuyo caso el objetivo general es encontrar una propiedad γ de la señal sobre la cual se proyecte la propiedad Γ . Entonces, a partir de la propiedad γ de la señal electrofisiológica, el siguiente reto es construir un estimador inverso para la propiedad Γ , al que denotaremos $\hat{\Gamma}$.

En electrofisiología, es habitual plantear el problema inverso como la estimación de un modelo de fuente bioeléctrica completo a partir de registros multidimensional.

mensionales de señales electrofisiológicas. Entre los principales modelos de fuentes bioeléctricas que se utilizan se encuentran el dipolo bioeléctrico, los dipolos bioeléctricos múltiples, las distribuciones espaciales de dipolos y los potenciales eléctricos sobre superficies cerradas, como las del endocardio y el epicardio [88]. No obstante, es posible plantear el problema inverso de manera más general, contemplando pares de propiedades arbitrarias, (Γ, γ) , de la fuente bioeléctrica y la señal electrofisiológica, entre las cuales se encuentran como caso particular el par consistente en la distribución espacial de dipolos y el registro de múltiples señales electrofisiológicas, $(d\mathbf{J}_n(v, t), \mathbf{z}(t))$. A modo de ejemplo, en electrofisiología cardíaca la fibrilación ventricular (FV) se ha caracterizado mediante la cuantificación de la frecuencia de pico (FP) en la señal del ECG [56] [146] [26]. Por tanto, desde el enfoque expuesto en esta sección, se puede considerar que la FP es una propiedad del ECG mediante la cual se estima el tipo de dinámica espacio-temporal del tejido cardíaco subyacente, en este caso, una dinámica de tipo fibrilatoria.

5.3. Modelo de señal electrofisiológica

Una señal electrofisiológica es una medida de la variación temporal de los potenciales eléctricos que se inducen en el cuerpo humano por la actividad de los órganos y tejidos eléctricos. Dichos potenciales eléctricos se establecen como consecuencia de las propiedades conductoras del cuerpo humano. Por lo tanto, un modelo de señal electrofisiológica que se base en las propiedades bioeléctricas del cuerpo humano debe incorporar tanto una descripción de las fuentes bioeléctricas subyacente, como una descripción de las propiedades conductoras del cuerpo humano. Los principios físicos fundamentales que rigen los sistemas bioeléctricos, si bien están implícitos en las ecuaciones de Maxwell, fueron enunciados por primera vez por von Helmholtz en 1853 [85]. Éstos son el principio de superposición, el principio de reciprocidad y el principio de fuente de doble capa equivalente [158]. Los dos primeros son una propiedad general de todo sistema lineal, y el tercero constituye el elemento básico no conservativo de una fuente bioeléctrica. En esta

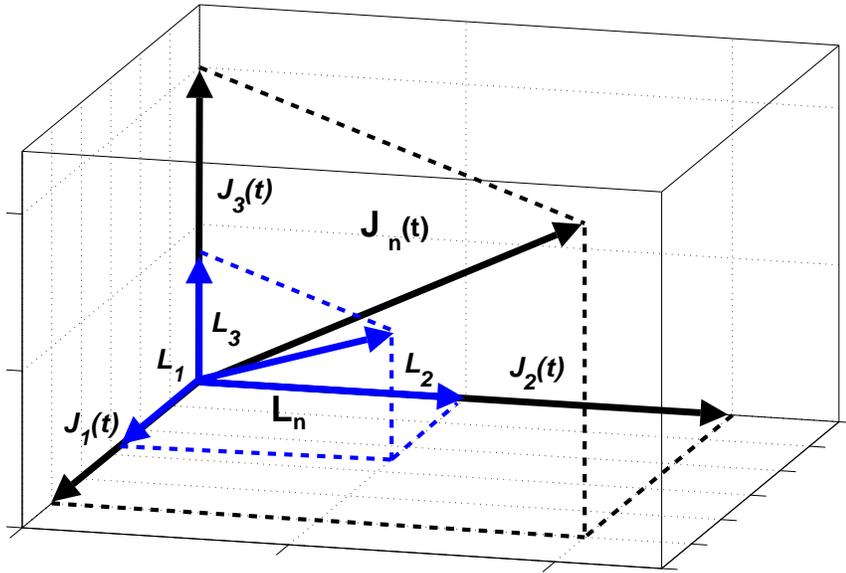


Figura 5.3: El vector de sensibilidad \mathbf{L}_n es un ente vectorial que describe la sensibilidad con la que un sistema de electrodos capta cada una de las componentes de un dipolo bioeléctrico $\mathbf{J}_n(t)$.

sección, presentamos un modelo de señal electrofisiológica basado en dichos principios, a la que convendremos en llamar la ecuación de síntesis de la electrofisiología.

5.3.1. Función de sensibilidad

Un dipolo individual $\mathbf{J}_n(t) = \{J_1(t), J_2(t), J_3(t)\}$ impreso sobre un medio conductor induce un potencial eléctrico en cada punto del medio. Como los medios conductores son lineales, la diferencia de potencial $z(t)$ inducida por $\mathbf{J}_n(t)$ entre cada par de puntos A y B del medio puede descomponerse en las diferencias de potencial inducidas por cada una de las componentes $J_1(t)$, $J_2(t)$ y $J_3(t)$ [88]:

$$z(t) = L_1 \cdot J_1(t) + L_2 \cdot J_2(t) + L_3 \cdot J_3(t) , \quad (5.1)$$

donde $\mathbf{L}_n = \{L_1, L_2, L_3\}$ es el vector de sensibilidad asociado al dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ cuando éste es registrado desde los puntos A y B (Figura 5.3). El vector de sensibilidad

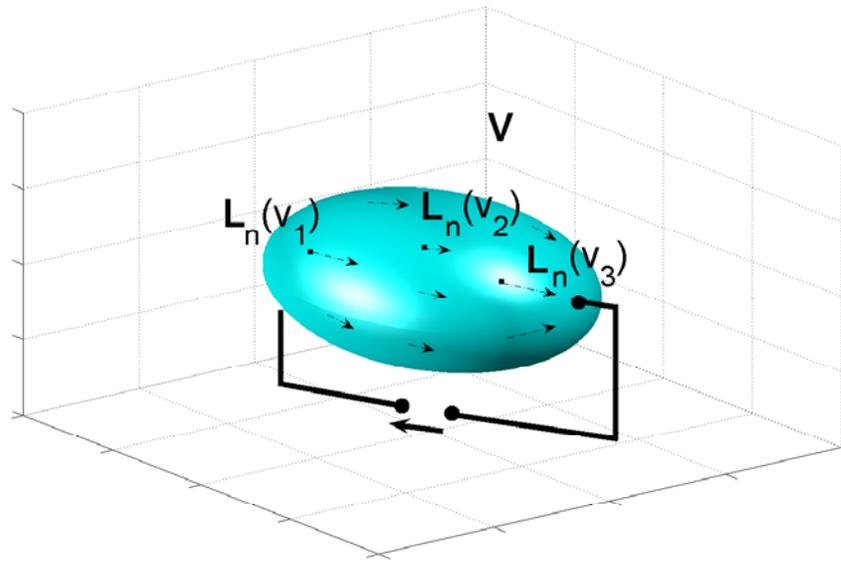


Figura 5.4: La función de sensibilidad de un sistema de electrodos es un campo vectorial que cuantifica la sensibilidad a dipolos bioeléctricos ubicados en el volumen fuente.

fue propuesto por primera vez por Burger y van Milaan en 1948 para describir las propiedades de captación de las derivaciones electrocardiográficas, bajo la asunción de que el corazón se comportaba como un dipolo único [22]. Dicho modelo de actividad eléctrica del corazón se conoce con el nombre de vector cardiaco [88] [119].

Una extensión del concepto de vector de sensibilidad es necesaria cuando, en lugar de dipolos individuales, la fuente bioeléctrica está descrita mediante una distribución espacial de dipolos. Esta extensión fue llevada a cabo por McFee y Johnston en 1953 y 1954 [94] [95] [96] y, posteriormente, por Schmitt en 1957 [140], quienes introdujeron el concepto de función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v) = \{L_1(v), L_2(v), L_3(v)\}$, también conocido como *lead field* o función de transferencia. La función de sensibilidad es un campo vectorial definido sobre el medio conductor, en nuestro caso el cuerpo humano, que describe la capacidad de un sistema de electrodos ubicado en dos puntos A y B de medir las componentes de un dipolo individual en cada punto del medio. En la Figura 5.4 ilustramos el concepto de función de sensibilidad de un sistema de electrodos sobre una fuente bioeléctrica. Formalmente, la función

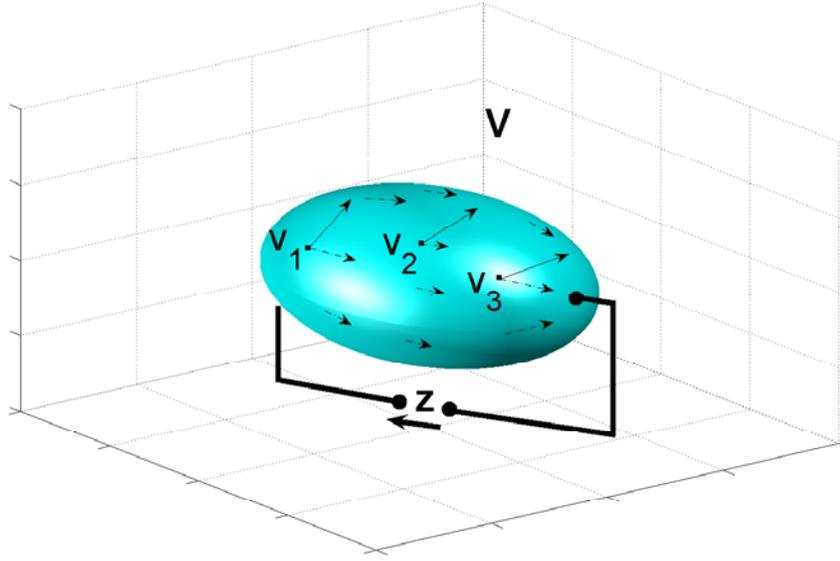


Figura 5.5: Una señal electrofisiológica $z(t)$ se sintetiza a partir de la suma de las contribuciones de los dipolos de la fuente bioeléctrica ponderados por la función de sensibilidad.

de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$ es, pues, una aplicación tal que:

$$\begin{aligned} \mathbf{L}_n : \mathbb{R}^3 &\longrightarrow \mathbb{R}^3 \\ v &\longrightarrow \mathbf{L}_n(v) \end{aligned} \quad (5.2)$$

Como consecuencia de la aplicación del principio de superposición, propuesto por von Helmholtz en 1853 [158], cuando la fuente bioeléctrica V consta de una distribución espacial de dipolos, $d\mathbf{J}_n^T(v, t)$, la señal $z(t)$ captada mediante un sistema de electrodos caracterizado por una función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$ será la suma de las captaciones individuales, esto es [119] [88]:

$$z(t) = \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) . \quad (5.3)$$

Esta ecuación, ilustrada en la Figura 5.5, se puede denominar ecuación de síntesis de la electrofisiología, ya que describe la síntesis de señales electrofisiológicas a

partir de los elementos físicos que las originan, representados por la distribución espacial de dipolos. Matemáticamente, la ecuación de síntesis de la electrofisiología es una integral de Fredholm vectorial definida sobre una fuente V , caracterizada por un núcleo $\mathbf{L}_n(v)$ [128].

Es importante enfatizar que, según (5.3), las señales electrofisiológicas se inducen de manera instantánea desde la fuente bioeléctrica $d\mathbf{J}_n(v, t)$. Esta característica surge, en electrofisiología, como consecuencia de la aproximación cuasi-estática del comportamiento de los sistemas bioeléctricos [118]. Además, la independencia temporal de la función de sensibilidad $\mathbf{L}(v)$ se traduce implícitamente en la ausencia de variaciones temporales del sistema de electrodos o del medio conductor. La función de sensibilidad es, pues, una propiedad determinada por el diseño del sistema de electrodos, y por la geometría y las propiedades conductoras del medio.

5.3.2. El principio de reciprocidad

El principio de reciprocidad establece una relación sencilla entre la función de sensibilidad propia de un sistema de electrodos, cuando registra una diferencia de potencial entre dos puntos de un medio conductor, y la distribución de corriente que se induce en el medio conductor cuando dicho sistema de electrodos inyecta una unidad de corriente eléctrica en el medio conductor, es decir, cuando el sistema de electrodos excita recíprocamente al medio conductor [88]. Según el principio de reciprocidad, la función de sensibilidad y la distribución de corriente recíproca normalizada por la conductividad del medio son idénticas y de signo opuesto.

Desde el punto de vista de la computación de la función de sensibilidad de un sistema de electrodos, el principio de reciprocidad proporciona un método sencillo para determinar el valor de la función de sensibilidad. Dado un modelo del cuerpo humano como un medio conductor, y definidas las características físicas del sistema de electrodos y su emplazamiento, la función de sensibilidad se puede obtener calculando la corriente inducida en el cuerpo humano mediante la aplicación de una corriente recíproca en el sistema de electrodos.

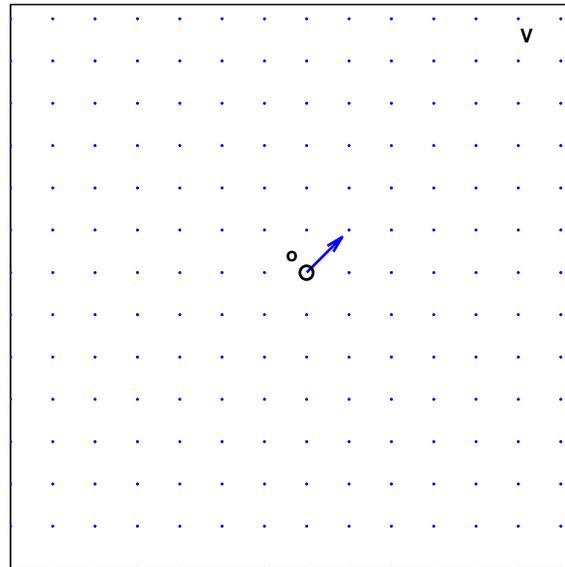


Figura 5.6: En la función de sensibilidad impulsiva, $\delta_n(v)$, la captación es nula en cada punto del espacio, excepto en el origen de coordenadas, $v = o$.

5.3.3. Modelos de captación

Los modelos simples de función de sensibilidad de sistemas de electrodos proporcionan varias ventajas sobre modelos más realistas y complejos. En primer lugar, un modelo simple permite en muchos casos resolver mediante manipulación simbólica cuestiones formuladas matemáticamente, lo cual aporta claridad a la interpretación de los resultados y facilita su comprensión. En segundo lugar, los modelos simples permiten construir soluciones conceptualmente potentes mediante la simplificación del problema a unos pocos parámetros libres. Por último, mediante modelos simples es posible formular de manera estándar enfoques dentro de los cuales se pueden realizar comparaciones justas de soluciones, interpretaciones y técnicas.

En esta sección introducimos tres modelos simples de función de sensibilidad: la función de sensibilidad impulso, $\delta_n(v)$, la función de sensibilidad pulso, $\mathbf{\Pi}_n(v, V_O)$, y la función de sensibilidad armónica esférica, $\mathbf{H}_n(v)$. Estos modelos son utilizados

en el resto de secciones de este capítulo para estudiar la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas.

Modelo impulsivo. La función de sensibilidad impulso es el modelo de captación para un sistema de electrodos ideal capaz de detectar un solo elemento de una distribución espacial de dipolos. Su formulación matemática es:

$$\boldsymbol{\delta}_n(v) = \begin{cases} \delta(v) \cdot \mathbf{u}_n & \text{si } v = o \\ \mathbf{0}_n & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5.4)$$

donde $v \in V$ y V es la fuente bioeléctrica, o es el origen de coordenadas, $\mathbf{u}_n = \{1, 1, 1\}$ es un vector unitario, y $\mathbf{0}_n = \{0, 0, 0\}$ un vector nulo. Esta función de sensibilidad se representa en la Figura 5.6. Como consecuencia, la señal captada por dicho sistema de electrodos es:

$$\begin{aligned} z(t) &= \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\ &= \int_V \boldsymbol{\delta}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\ &= \mathbf{u}_n \cdot d\mathbf{J}_n^T(o, t) \\ &= dJ_1(o, t) + dJ_2(o, t) + dJ_3(o, t) \end{aligned} \quad (5.5)$$

y, por lo tanto, la señal captada registra la variación temporal de las componentes de un dipolo eléctrico localizado en el origen de coordenadas del espacio.

Modelo de pulso. La función de sensibilidad pulso, ilustrada en la Figura 5.7, es el modelo de captación para un sistema de electrodos ideal capaz de detectar con la misma sensibilidad todos los elementos de una distribución espacial de dipolos localizados dentro de una región $V_O \subseteq V$. Su formulación matemática es:

$$\boldsymbol{\Pi}_n(v, V_O) = \begin{cases} \mathbf{u}_n & \text{si } v \in V_O \\ \mathbf{0}_n & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5.6)$$

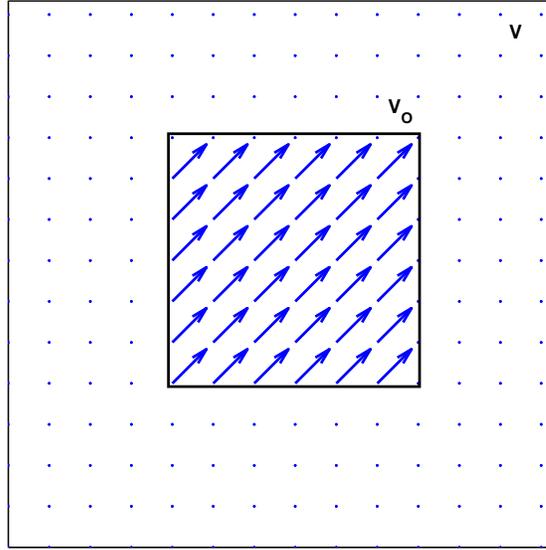


Figura 5.7: En la función de sensibilidad pulso, $\mathbf{\Pi}_n(v, V_O)$, la captación es nula en todo punto del espacio, excepto en una región acotada V_O , donde es uniforme.

por lo que la señal captada es:

$$\begin{aligned}
 z(t) &= \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) & (5.7) \\
 &= \int_V \mathbf{\Pi}_n(v, V_O) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\
 &= \int_{V_O} \mathbf{u}_n \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\
 &= \int_{V_O} dJ_1^T(v, t) + \int_{V_O} dJ_n^T(v, t) + \int_{V_O} dJ_n^T(v, t)
 \end{aligned}$$

y registra las variaciones temporales de las componentes de todos los dipolos emplazados dentro de la región V_O .

Modelo armónico esférico. La función de sensibilidad armónica esférica es propia de medios conductores caracterizados por una geometría con simetría esférica. A pesar de su sencillez, la geometría esférica ha sido ampliamente utilizada para modelar las propiedades de captación en el cráneo [135] [87], el corazón [19] y el tórax [73] [133] [134]. La función de sensibilidad armónica esférica puede calcularse

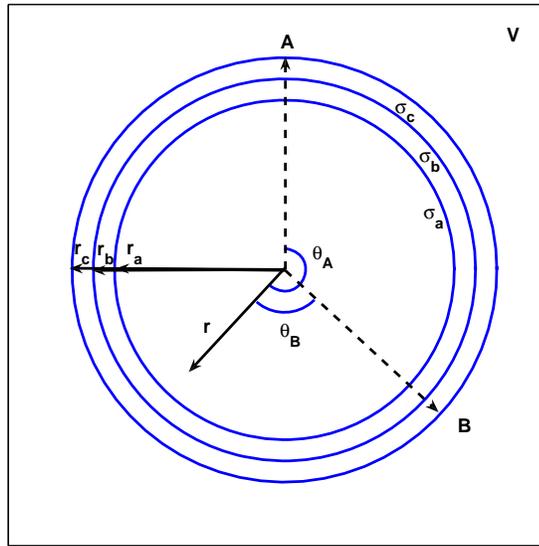


Figura 5.8: Modelo de conductor esférico y sistema de coordenadas biaxial.

a través del principio de reciprocidad, tal y como fue introducido en la Sección 5.3.2. En esta sección, presentamos la función de sensibilidad obtenida por Rush y Driscoll para modelar las propiedades de captación de sistemas de electrodos situados sobre el cráneo [135].

Asumiendo que el medio conductor consta de tres capas concéntricas de radios r_a , r_b y r_c , y conductividades σ_a , σ_b and σ_c (Figura 5.8), el potencial eléctrico $\Phi(v)$ inducido en la esfera más interna cuando el sistema de electrodos en A y B inyecta una corriente recíproca I_r es:

$$\Phi(v) = \frac{I_r}{2\pi} \sum_{n=1}^{\infty} A_n r^n (P_n(\cos(\theta_A)) - P_n(\cos(\theta_B))) \quad (5.8)$$

donde θ_A y θ_B son los ángulos formados por un sistema de coordenadas biaxial cuyos ejes son perpendiculares a la esfera en A y B , r es la distancia al centro de la esfera (Figura 5.8), P_n son los polinomios ordinarios de Legendre y, finalmente, el factor A_n es una constante que se determina a partir de las condiciones de contorno.

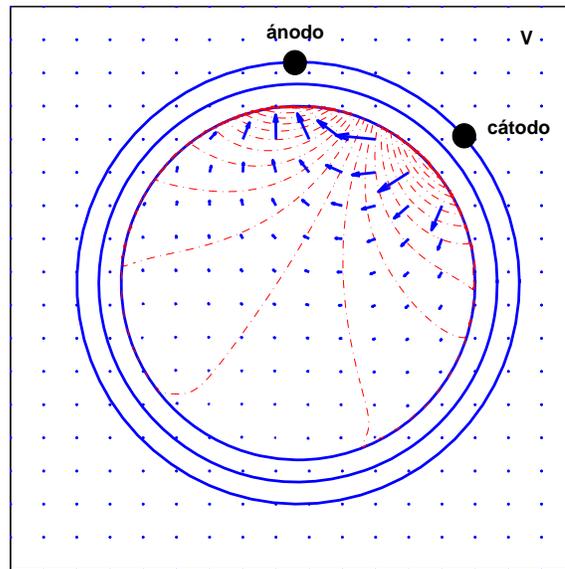


Figura 5.9: Función de sensibilidad en un modelo de medio conductor consistente en tres capas esféricas y electrodos situados formando un ángulo de 45° .

A partir del cálculo del gradiente del potencial recíproco, se obtiene la densidad de corriente recíproca, por lo que la función de sensibilidad armónica esférica $\mathbf{H}_n(v)$ es:

$$\mathbf{H}_n(v) = -\nabla\Phi(v)/I_r \quad (5.9)$$

A modo de ejemplo, en las Figuras 5.9, 5.10 y 5.11 mostramos las funciones de sensibilidad armónica esférica cuando el medio conductor consta de tres esferas concéntricas y los electrodos forman un ángulo de 45° , 120° y 180° , respectivamente.

5.4. Resolución de sistemas de electrodos

El objetivo del análisis de la resolución de sistemas de electrodos es estimar la región de la fuente bioeléctrica que induce las señales electrofisiológicas captadas. Según la ecuación de síntesis, toda región de la fuente bioeléctrica en la cual la función de sensibilidad del sistema de electrodos es distinta de cero contribuye al

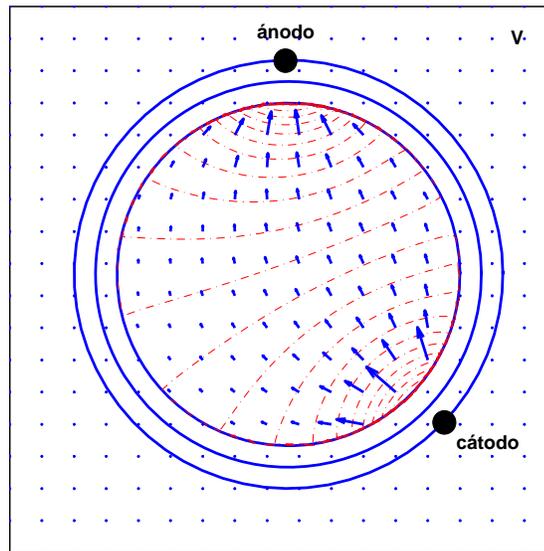


Figura 5.10: Función de sensibilidad en un modelo de medio conductor consistente en tres capas esféricas y electrodos situados formando un ángulo de 120° .

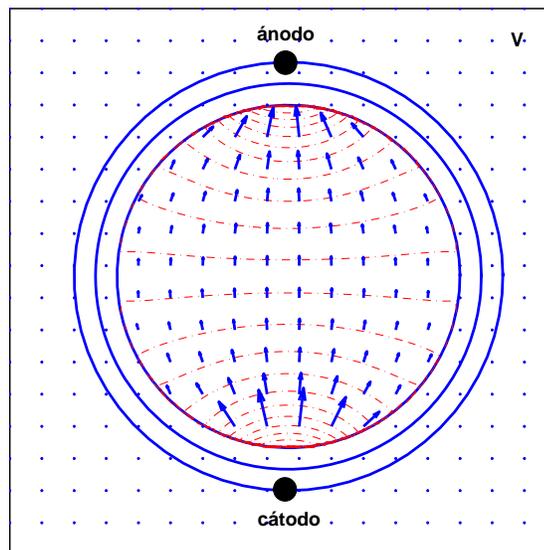


Figura 5.11: Función de sensibilidad en un modelo de medio conductor consistente en tres capas esféricas y electrodos situados formando un ángulo de 180° .

registro de señales electrofisiológicas. No obstante, excepto casos no realistas, la función de sensibilidad puede ser distinta de cero en toda la fuente, por lo que toda la fuente se definiría como la resolución. Por otro lado, la función de sensibilidad no es uniforme y, como consecuencia, la contribución de la distribución de dipolos en unas regiones será mayor que en otras. Por ello, con el objetivo de mantener el significado del concepto físico de resolución espacial, el análisis de resolución de sistemas de electrodos se suele reformular como la determinación de la región bioeléctrica que más contribuye a la señal captada [87]. Es importante enfatizar que para que esta definición sea operativa es necesario proponer una medida de la contribución independiente del problema, de manera que sea posible comparar objetivamente escenarios distintos. Los métodos de estimación de la resolución de sistemas de electrodos basados en este planteamiento adolecen de una definición cuantitativa de contribución, por lo que los resultados del análisis de la resolución de un sistema de electrodos es incommensurable con el análisis de la resolución de otro sistema de electrodos.

En esta sección proponemos una medida de la resolución de sistemas de electrodos basada en la ecuación de síntesis de la electrofisiología y en la cuantificación de la contribución de regiones de la fuente bioeléctrica. La contribución de una región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada se define en función de la diferencia cuadrática media (DCM) entre la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica y la señal inducida exclusivamente por dicha región. En primer lugar, exploramos la conexión entre la potencia media de la señal electrofisiológica captada y la función de potencia media distribuida, que fue introducida en la Definición 4.6 a través de la definición de un nuevo ente matemático de sentido físico preciso, a saber, la función de potencia media distribuida espacialmente filtrada. Seguidamente, proponemos una definición de la contribución de regiones dentro de la fuente bioeléctrica basada en el cálculo de la DCM y formulamos matemáticamente el concepto de resolución. Finalmente, estudiamos la resolución de dos sistemas de electrodos con una función de sensibilidad asociada de tipo armónico esférico para varios casos de modelos de fuentes bioeléctricas.

5.4.1. Potencia media captada

Dipolos individuales

Dada una fuente bioeléctrica consistente en un dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ y un sistema de electrodos caracterizado por un vector de sensibilidad a dicho electrodo \mathbf{L}_n , la señal captada $z(t)$ es:

$$z(t) = \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{J}^T(t) \quad (5.10)$$

por lo que su potencia media, P_{zz} , es una forma cuadrática:

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \langle z(t)^2 \rangle_t \\ &= \langle \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{J}_n^T(t) \cdot \mathbf{L}_m \cdot \mathbf{J}_m^T(t) \rangle_t \\ &= \mathbf{L}_n \cdot \langle d\mathbf{J}_n^T(t) \cdot d\mathbf{J}_m(t) \rangle_t \cdot \mathbf{L}_m^T \\ &= \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{q}_{nm} \cdot \mathbf{L}_m^T \end{aligned} \quad (5.11)$$

donde \mathbf{q}_{nm} es la matriz de potencia media del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$.

En el caso particular de un dipolo cuyas componentes están mutuamente incorrelacionadas, la matriz de potencia media \mathbf{q}_{nm} es diagonal, esto es:

$$\mathbf{q}_{nm} = \begin{pmatrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & q_{33} \end{pmatrix} \quad (5.12)$$

y, por tanto, la potencia media de la señal captada es la suma de las potencias medias de las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$ ponderadas por el cuadrado de las componentes del vector de sensibilidad \mathbf{L}_n :

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{q}_{nm} \cdot \mathbf{L}_m^T \\ &= L_1^2 \cdot q_{11} + L_2^2 \cdot q_{22} + L_3^2 \cdot q_{33} \\ &= L_1^2 \cdot \langle J_1(t)^2 \rangle_t + L_2^2 \cdot \langle J_2(t)^2 \rangle_t + L_3^2 \cdot \langle J_3(t)^2 \rangle_t \end{aligned} \quad (5.13)$$

Si las componentes del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ no están mutuamente incorrelacionadas, entonces es necesario añadir los términos de potencia cruzada. Por otro lado, si el vector de sensibilidad es unitario, esto es, $\mathbf{L}_n = \mathbf{u}_n$, la potencia media de $z(t)$, P_{zz} , es igual a la suma de las potencias medias cruzadas de las componentes del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$. En este caso, la señal electrofisiológica captada es:

$$P_{JJ} = \mathbf{u}_n \cdot \mathbf{q}_{nm} \cdot \mathbf{u}_m^T = \sum_n \sum_m q_{nm} \quad (5.14)$$

y la denotamos $P_{JJ}(\tau)$ para enfatizar que es el resultado de la suma de las potencias medias cruzadas del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$.

Distribuciones espaciales de dipolos

Cuando la señal captada $z(t)$ es inducida por una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, el sistema de electrodos está caracterizado completamente por la función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$ y la potencia media captada es, a través de la ecuación de síntesis (5.3):

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \langle z(t)^2 \rangle_t \quad (5.15) \\ &= \left\langle \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \int_V \mathbf{L}_m(w) \cdot d\mathbf{J}_m^T(w, t) \right\rangle_t \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \langle d\mathbf{J}_n^T(v, t) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{q}_{nm}(v, w) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) dv dw \end{aligned}$$

donde $\mathbf{q}_{nm}(v, w)$ es la función de potencia media distribuida, introducida en la Definición 4.6. La forma cuadrática del integrando de (5.15) revela que el sistema de electrodos puede tratarse, formalmente, como un filtro lineal espacial cuyas propiedades están determinadas por la función de sensibilidad \mathbf{L}_n .

A partir de (5.15) puede definirse un nuevo ente que engloba la dinámica de la fuente bioeléctrica y las propiedades de captación del sistema de electrodos, y de cuya integración resulta P_{zz} .

Definición 5.1 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ sobre $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada $p(v, w)$ es un tensor escalar definido sobre el producto cartesiano $V \times V$ que satisface:*

$$p(v, w)dvdw = \mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{q}_{nm}(v, w) \cdot \mathbf{L}_m^T(w)dvdw \quad (5.16)$$

donde $v, w \in V$.

Por lo tanto, la potencia media captada se puede calcular a través de la integración sobre el producto cartesiano $V \times V$ de la función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada $p(v, w)$:

$$P_{zz} = \int_V \int_V p(v, w)dvdw \quad (5.17)$$

A continuación, analizamos la potencia media captada en tres tipos de fuentes bioeléctricas. En la primera fuente, la distribución espacial de dipolos está perfectamente incorrelacionada, tal y como se define en la Definición 4.3. En la segunda, la distribución espacial está disociada, siguiendo la Definición 4.4. Por último, en la tercera fuente la distribución espacial de dipolos está perfectamente correlacionada, según se define en la Definición 4.5.

Caso de estudio 1 (fuentes perfectamente incorrelacionadas). Cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente incorrelacionada en la fuente bioeléctrica V , la función de correlación distribuida satisface la Definición 4.3 y, por lo tanto, la función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada es:

$$\begin{aligned} p(v, w)dvdw &= \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\delta}_{nm}(v, w, 0)dv \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \\ &= \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\Delta}_{nm}^2(v, 0) \cdot \mathbf{L}_m^T(v)dv \end{aligned} \quad (5.18)$$

Si, adicionalmente, $\boldsymbol{\Delta}_{nm}^2(v, 0)$ es una matriz de rango 3, mediante una matriz de

rotación \mathbf{T} podemos diagonalizarla, $\mathbf{\Delta}_{nm}^2(v, 0) = \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}^2(v, 0) \cdot \mathbf{T}^T$, y obtener:

$$\begin{aligned} p(v, w)dvdw &= \mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0) \cdot \mathbf{D}_{nm}^T(v, 0) \cdot \mathbf{T}^T \cdot \mathbf{L}_m^T(v)dv \quad (5.19) \\ &= \|\mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0)\|^2 dv \end{aligned}$$

por lo que la potencia media captada es:

$$P_{zz} = \int_V \|\mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{T} \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0)\|^2 dv \quad (5.20)$$

esto es, es la suma de las potencias medias, agrupadas en $\mathbf{D}_{nm}(v, 0)$, de los procesos estocásticos incorrelacionados que generan las componentes del dipolo mediante la rotación \mathbf{T} , ponderadas por la función de sensibilidad.

Se puede suponer adicionalmente que las componentes de cada dipolo en la fuente bioeléctrica están incorrelacionados, esto es, $\mathbf{\Delta}_{nm}^2(v, 0) = \mathbf{D}_{nm}^2(v, 0)$, y, como consecuencia, la matriz de rotación \mathbf{T} será la identidad, $\mathbf{T} = \mathbf{I}$. En el caso más general, la distribución de dipolos será elíptica, es decir, $D_{11}(v, 0) \neq D_{22}(v, 0) \neq D_{33}(v, 0)$. La función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada es:

$$p(v, w)dvdw = \|\mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0)\|^2 dv \quad (5.21)$$

Si la distribución espacial de dipolos es esférica, esto es, $D_{11}(v, 0) = D_{22}(v, 0) = D_{33}(v, 0) = D$, entonces $\mathbf{D}_{nm}^2(v, 0) = D^2 \cdot \mathbf{I}$, por lo que la función de potencia media distribuida y espacialmente distribuida será:

$$p(v, w)dvdw = D(v, 0)^2 \|\mathbf{L}_n(v)\|^2 dv \quad (5.22)$$

Finalmente, cuando la distribución espacial de dipolos es espacialmente idéntica, $D(v, 0) = D$, y la potencia media captada adquiere la siguiente forma:

$$P_{zz} = D^2 \cdot \int_V \|\mathbf{L}_n(v)\|^2 dv \quad (5.23)$$

Por tanto, si la fuente bioeléctrica está perfectamente incorrelacionada, las componentes de cada dipolo están mutuamente incorrelacionadas y los dipolos son esféricos, la potencia media captada es el producto de la potencia media D^2 de cada una de las componentes de los dipolos, por la integral del módulo al cuadrado de la función de sensibilidad en el volumen de la fuente.

Caso de estudio 2 (fuentes perfectamente correlacionadas). Cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente correlacionada en la fuente bioeléctrica V , la función de correlación distribuida está completamente descrita mediante una matriz única $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ y un patrón de diferencias de tiempos de activación $\zeta(v, w)$. Siguiendo (4.19), la función de potencia media distribuida es $\mathbf{q}_{nm}(v, w) = \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w))$ y, por lo tanto, la función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada es:

$$p(v, w)dvdw = \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{L}_m^T(w)dvdw \quad (5.24)$$

con lo que se obtiene la siguiente expresión para la potencia media captada:

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \int_V \int_V p(v, w)dvdw \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{L}_m^T(w)dvdw \end{aligned} \quad (5.25)$$

Si $\mathbf{L}_n(v)$ es una función de sensibilidad pulso para la región V_O , $\mathbf{\Pi}_n(v, V_O)$, la potencia media captada es:

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \int_V \int_V \mathbf{\Pi}_n(v, V_O) \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{\Pi}_m^T(w, V_O)dvdw \\ &= \int_{V_O} \int_{V_O} \mathbf{u}_n \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{u}_m^T dvdw \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \left\{ \int_{V_O} \int_{V_O} \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w))dvdw \right\} \cdot \mathbf{u}_m^T \end{aligned} \quad (5.26)$$

donde la última integral está definida para cada una de las componentes de $\boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta(v, w))$. Finalmente, si integramos respecto a la función de distribución

de $\zeta(v, w)$ generada en V_O , dF_ζ , la potencia media captada se puede expresar como:

$$P_{zz} = \mathbf{u}_n \cdot \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta) dF_\zeta \right\} \cdot \mathbf{u}_m^T \quad (5.27)$$

donde nuevamente la integral está definida para cada componente de $\boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta)$. Si $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es diagonal, es decir, si las componentes de cada dipolo están incorrelacionadas, P_{zz} será mayor cuanto mayor sea la concentración de $\zeta(v, w)$ en torno a 0, puesto que en $\tau = 0$ el valor de los elementos de la diagonal de $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es máximo. En otras palabras, cuanto mayor sea el sincronismo en la fuente bioeléctrica, mayor será la potencia captada por el sistema de electrodos.

Caso de estudio 3 (fuentes disociadas). Si una fuente bioeléctrica V está disociada en N regiones V_i , según la Definición 4.4, cuando $i \neq j$, la función de correlación distribuida satisface $\boldsymbol{\rho}(V_i, V_j, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$, por lo que $\mathbf{q}_{nm}(V_i, V_j) = \mathbf{0}_{nm}$ y, finalmente, $p(V_i, V_j) = 0$. Por lo tanto, la potencia media captada es:

$$\begin{aligned} P_{zz} &= \int_V \int_V p(v, w) dv dw \\ &= \sum_i^N \int_{V_i} \int_{V_i} p(v, w) dv dw \end{aligned} \quad (5.28)$$

de donde se deduce que la potencia media captada es la suma de las potencias medias inducidas por cada fragmento V_i de la fuente V . Si, adicionalmente, la función de sensibilidad es un pulso en una región $V_{O_i} \in V_i$, y cada uno de los fragmentos está perfectamente correlacionado, generando un función de distribución dF_{i_ζ} en V_{O_i} , la potencia media captada satisface, a través de (5.27), la siguiente expresión:

$$P_{zz} = \sum_i^N \mathbf{u}_n \cdot \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} \boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta) dF_{i_\zeta} \right\} \cdot \mathbf{u}_m^T \quad (5.29)$$

donde, nuevamente, la integral está definida sobre cada componente de la matriz $\boldsymbol{\rho}_{nm}(-\zeta)$. Al igual que en el caso perfectamente correlacionado, cuando cada fragmento está perfectamente correlacionado, la potencia captada será mayor cuanto mayor sea el sincronismo de la fuente.

5.4.2. Definición de resolución de sistemas de electrodos

Nuestra definición de resolución de sistemas de electrodos parte de la propuesta de una medida de la contribución de cada región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada. Según nuestro planteamiento, la medida de contribución debe estar definida mediante una operación sobre la señal electrofisiológica captada, ya que dicha medida es una propiedad de la señal. En esta sección proponemos una medida de contribución de cada región de la fuente bioeléctrica a la señal captada y, a partir de la misma, definimos una medida de resolución.

Medida de contribución

Sea V una fuente bioeléctrica, caracterizada por una distribución de dipolos bioeléctricos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, y sean $V_O \subseteq V$ y $V_C \subseteq V$ dos regiones disjuntas de la fuente V tales que $V = V_O \cup V_C$. Debido a que V_O y V_C pertenecen a V , ambas son, a su vez, fuentes bioeléctricas. Como consecuencia de las propiedades lineales de la ecuación de síntesis de la electrofisiología, enunciada en (5.3), la señal $z(t)$ inducida por la fuente bioeléctrica V en un sistema de electrodos caracterizado por una función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$, puede expresarse como la suma de dos señales $z_O(t)$ y $z_C(t)$, inducidas por las fuentes V_O y V_C , respectivamente:

$$\begin{aligned}
 z(t) &= \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\
 &= \int_{V_O} \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) + \int_{V_C} \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t) \\
 &= z_O(t) + z_C(t)
 \end{aligned} \tag{5.30}$$

En esta disertación, utilizamos la similitud entre las señales $z(t)$ y $z_O(t)$ para cuantificar la contribución de la fuente bioeléctrica V_O a la señal $z(t)$, inducida por toda la fuente bioeléctrica V . Dicha medida de similitud está basada en la estimación de la diferencia cuadrática media (DCM) entre las señales $z(t)$ y $z_O(t)$.

La contribución de la fuente V_O , $DCM\{V_O\}$, se define, pues, como sigue:

$$\begin{aligned} DCM\{V_O\} &= \langle (z(t) - z_O(t))^2 \rangle_t & (5.31) \\ &= \langle z_C(t)^2 \rangle_t \\ &= P_{z_C z_C} \end{aligned}$$

La DCM es una medida de similitud conveniente por dos motivos. Por un lado, es una medida de significado físico claro, ya que es de la misma naturaleza que la potencia media de una señal. Por otro lado, la DCM es una medida útil para describir sistemas cuasi-estáticos, puesto que establece una comparación entre señales en el mismo instante de tiempo sin tener en cuenta retardos en la transmisión de potencia desde la fuente al sistema de electrodos. Una medida más conveniente de similitud puede obtenerse normalizando por la potencia de $z(t)$, P_{zz} :

$$DCM_n\{V_o\} = \frac{P_{z_C z_C}}{P_{zz}} \quad (5.32)$$

La medida DCM_n puede interpretarse como el error de aproximar la señal inducida en el sistema de electrodos por la fuente bioeléctrica V mediante la señal inducida exclusivamente por la región V_O . Una similitud elevada entre las señales $z(t)$ y $z_O(t)$ indicaría que la mayor contribución a la señal $z(t)$ procede de V_O , mientras que el resto de la fuente bioeléctrica, es decir, V_C , tiene una contribución baja. Por tanto, podríamos afirmar que la resolución de la señal $z(t)$ es V_O .

Ejemplo 1. Sea $d\mathbf{J}_n(v, t)$ una distribución espacial de dipolos perfectamente incorrelacionada en la fuente bioeléctrica V de tipo esférico (véanse la Definición 4.1 y la Definición 4.3). Supongamos, además, que todos sus dipolos están idénticamente distribuidos en la fuente. Siguiendo (5.23), la potencia de la señal $z_O(t)$ inducida por una región $V_O \in V$ en un sistema de electrodos de función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$ es $P_{zz} = D^2 \cdot \int_V \|\mathbf{L}_n(v)\|^2 dv$, donde D^2 es la potencia media de las componentes de cada dipolo bioeléctrico. Por tanto, según (5.32), la medida

DCM_n para cada región V_O es:

$$\begin{aligned}
 DCM_n\{V_O\} &= \frac{P_{z_C z_C}}{P_{z z}} & (5.33) \\
 &= \frac{D^2 \cdot \int_{V_C} \|\mathbf{L}_n(v)\|^2 dv}{D^2 \cdot \int_V \|\mathbf{L}_n(v)\|^2 dv} \\
 &= \frac{\int_{V_C} \|\mathbf{L}(v)\|^2 dv}{\int_V \|\mathbf{L}(v)\|^2 dv}
 \end{aligned}$$

por lo que es independiente de la potencia de las componentes de los dipolos espacialmente distribuidos en la fuente. Además, se puede deducir que la fracción de potencia procedente de V_O equivale a $P_{z_O z_O}/P_{z z} = 1 - DCM_n\{V_O\}$, por lo que DCM_n puede interpretarse como la fracción de potencia inducida por la región de la fuente $V_C = V \setminus V_O$, que queda excluida cuando aproximamos $z(t)$ mediante $z_O(t)$. Esta propiedad es común a cualquier distribución espacial de dipolos perfectamente incorrelacionada y a distribuciones disociadas, siempre y cuando V_O sea una colección de regiones disociadas de V .

Medida de resolución

La cuantificación de la contribución de regiones dentro de la fuente bioeléctrica basada en la DCM es el punto de partida para determinar la resolución de un sistema de electrodos. La resolución, entendida intuitivamente como la región de la fuente bioeléctrica que más contribuye en el registro de $z(t)$, se define a continuación.

Definición 5.2 *Sea α un nivel aceptable de $DCM_n\{V_O\}$, donde $0 < \alpha < 1$. La resolución de un sistema de electrodos se define como la región de tamaño mínimo, V_R , que tiene una medida asociada $DCM_n\{V_R\} \leq \alpha$.*

En esta definición de resolución hay que subrayar varios aspectos. En primer lugar, el cálculo de la resolución se basa en una medida de contribución, la DCM, definida sobre la señal electrofisiológica captada. De esta manera, cualquier enunciado que se realice sobre DCM podrá ser usado lícitamente para construir otro

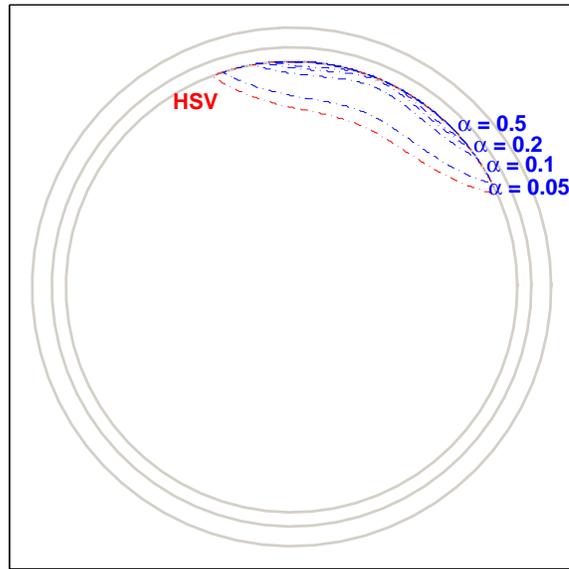
enunciado sobre la señal. Además, como la DCM es una medida definida sobre la señal captada, es válido comparar la resolución de distintos sistemas de electrodos, sin más que comparar las contribuciones de cada región de la fuente a las señales registradas por uno y por otro. En segundo lugar, es necesario establecer α , el nivel aceptable de $DCM_n\{V_O\}$. Dicho nivel debe ser fijado a priori y debe ser el mismo para poder comparar objetivamente distintos sistemas de electrodos. En tercer lugar, si bien pueden existir infinitas regiones que satisfacen $DCM_n\{V_O\} \leq \alpha$, de ellas se escoge la de menor tamaño. Finalmente, nuestra definición de resolución tiene un significado físico intuitivo y, además, tiene en cuenta tanto las características del sistema de electrodos como la dinámica de la distribución espacial de dipolos, a partir de las cuales se sintetizan las señales electrofisiológicas. A continuación ilustramos el concepto de resolución basado en la estimación de la medida DCM_n para un modelo de función de sensibilidad esférica y distribuciones de dipolos perfectamente incorrelacionadas.

5.4.3. Simulaciones

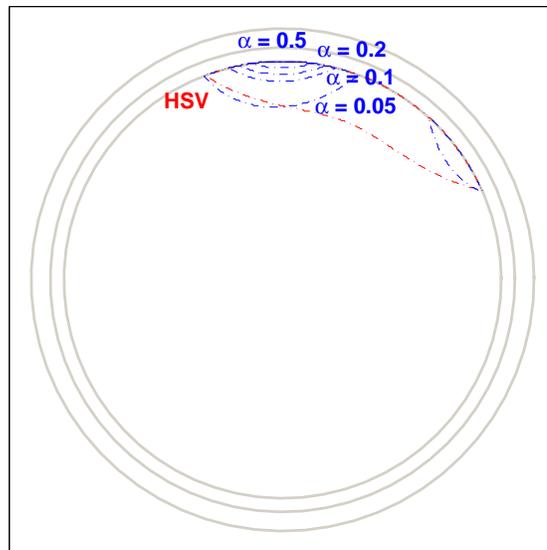
La definición de resolución presentada en la Definición 5.2 se ilustra aquí para una función de sensibilidad armónica esférica. El modelo de medio conductor implementado ha sido utilizado previamente en otros trabajos para describir las propiedades bioeléctricas del cráneo en EEG [135] [87] y consta de tres capas esféricas concéntricas de radios $r_a = 8.0cm$, $r_b = 8.5cm$ y $r_c = 9.2cm$, y conductividades $\sigma_a = 0.45(\Omega cm)^{-1}$, $\sigma_b = 0.0056(\Omega cm)^{-1}$ y $\sigma_c = 0.45(\Omega cm)^{-1}$. La función de sensibilidad en este modelo de geometría esférica se ha calculado para tres configuraciones de electrodos bipolares, separados un ángulo de 45° , 120° y 180° , respectivamente, tal y como se ilustró en las Figuras 5.9, 5.10 y 5.11. La serie de polinomios de Legendre (5.8) fue truncada a 10 términos para calcular el potencial eléctrico inducido en la esfera más interna por una corriente recíproca aplicada sobre los electrodos. El gradiente del potencial recíproco se obtuvo mediante procedimientos numéricos.

Para calcular la resolución de cada configuración, se han asumido dos distribuciones de dipolos perfectamente incorrelacionados, la primera esférica y la segunda elíptica, donde la potencia media de las componentes de los dipolos en el eje vertical es 100 veces mayor que la potencia media de las componentes en el eje horizontal. Como se vio en el caso de estudio 1 del Apartado 5.4.1, a partir de la propiedad de incorrelación se sigue que la función de potencia media distribuida y espacialmente filtrada carece de términos cruzados. Esta observación queda reflejada en la Ecuación 5.21. Como consecuencia, la contribución de una región de la fuente es la integral de volumen de $\|\mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0)\|^2$ y el gradiente de la contribución es, asimismo, $\|\mathbf{L}_n(v) \cdot \mathbf{D}_{nm}(v, 0)\|^2$. Por tanto, en la búsqueda de la región de menor tamaño que define la resolución es suficiente seguir dicho gradiente.

Para los casos esférico y elíptico se han calculado el HSV, tal y como fue definido por Malmivuo y colaboradores [87], y la resolución según la hemos definido en Definición 5.2 para niveles aceptables de DCM_n , $\alpha = 0.05; 0.1; 0.2; 0.5$. En las Figuras 5.12, 5.13 y 5.14 se muestran los resultados obtenidos. Como se puede observar, a valores crecientes de α les corresponden resoluciones de creciente tamaño en la fuente bioeléctrica. Además, según los resultados mostrados, las regiones de captación definidas mediante la resolución se sitúan próximamente a los electrodos. En los ejemplos mostrados, el HSV tiene asociado un DCM_n próximo a $DCM_n = 0.5$. No obstante, si bien para distribuciones esféricas el HSV sigue el mismo patrón que la resolución para distintos valores de α , cuando la distribución de dipolos subyacente es elíptica las regiones de resolución difieren considerablemente. Como es de esperar según la definición de resolución, la resolución de un sistema de electrodos no solamente depende de las propiedades de captación del sistema de electrodos, sino también del tipo de distribución de dipolos en la fuente bioeléctrica. La definición de resolución a través de la DCM_n presenta varias ventajas sobre el HSV. En primer lugar, tiene en cuenta la forma de la función de sensibilidad, no solamente el punto en el que el módulo de la función de sensibilidad cae a la mitad. En segundo lugar, tiene un sentido físico claro y, para distribuciones perfectamente incorrelacionadas se puede interpretar en términos de la fracción de

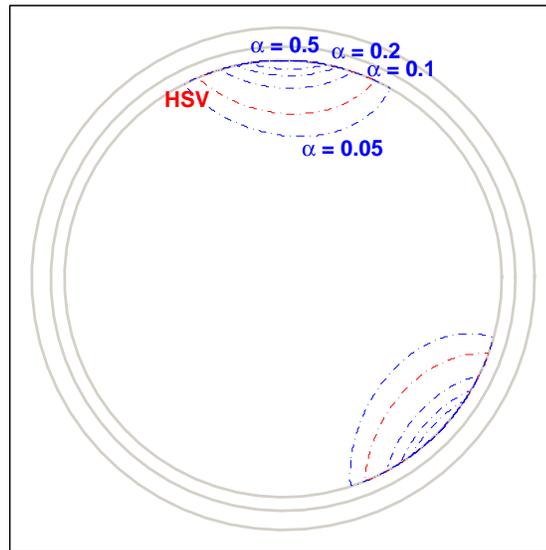


(a)

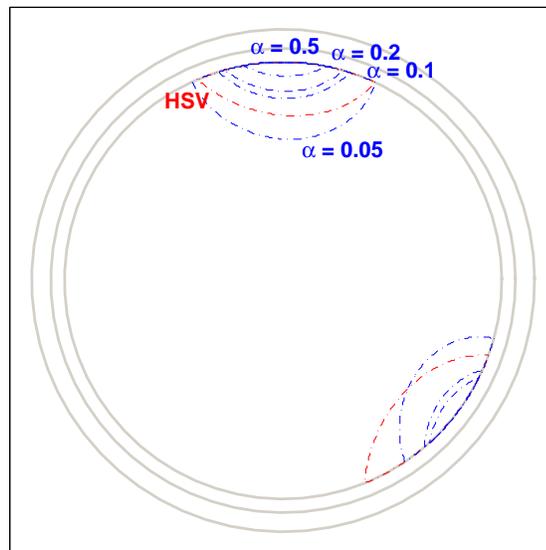


(b)

Figura 5.12: Regiones de resolución definidas por el HSV y la DCM_n para varios valores de α , cuando los electrodos forman un ángulo de 45° y la distribución de dipolos es esférica (a) y elíptica (b).

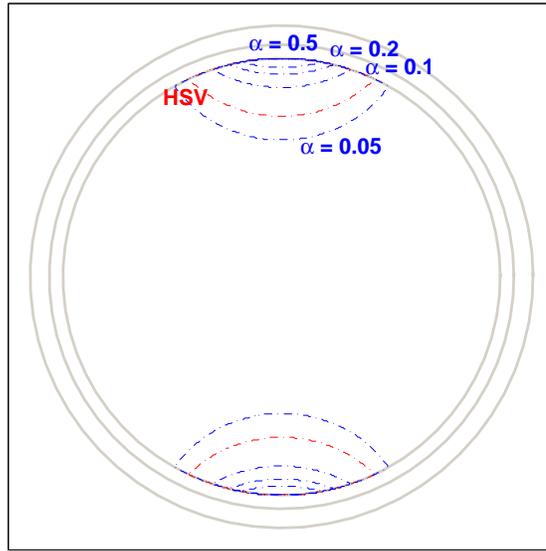


(a)

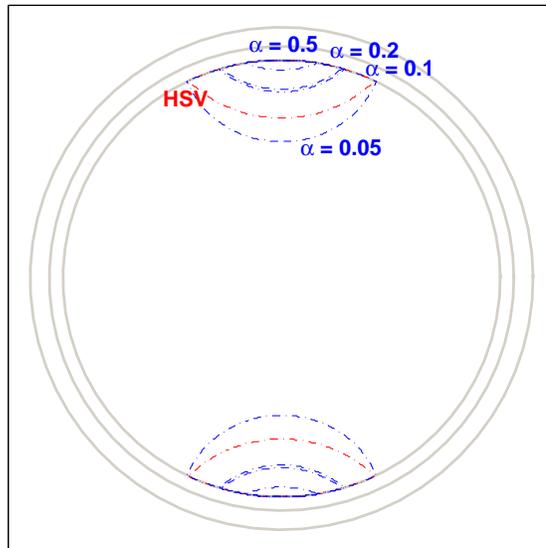


(b)

Figura 5.13: Regiones de resolución definidas por el HSV y la DCM_n para varios valores de α , cuando los electrodos forman un ángulo de 120° y la distribución de dipolos es esférica (a) y elíptica (b).



(a)



(b)

Figura 5.14: Regiones de resolución definidas por el HSV y la DCM_n para varios valores de α , cuando los electrodos forman un ángulo de 180° y la distribución de dipolos es esférica (a) y elíptica (b).

potencia captada que se descarta. Finalmente, puesto que está definido sobre la señal captada, la DCM_n puede utilizarse para realizar comparaciones justas entre configuraciones de electrodos distintas.

5.5. Espectro en señales electrofisiológicas

En esta sección establecemos una relación entre el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas y la dinámica de la fuente bioeléctrica que las induce. El formalismo que proponemos parte de una descripción de la fuente bioeléctrica basada en los estadísticos de segundo orden distribuidos, que fueron definidos en el Capítulo 4. La ecuación de síntesis de la electrofisiología (5.3), mediante la cual se describe la generación de señales electrofisiológicas a partir de distribuciones de dipolos bioeléctricos, constituye el puente matemático entre los estadísticos de segundo orden que caracterizan la fuente bioeléctrica y los estadísticos de segundo orden observados en las señales electrofisiológicas captadas. Siguiendo el planteamiento propuesto en la Sección 5.2, en esta sección obtenemos un modelo de contenido espectral de señales electrofisiológicas. Dicho modelo es una descripción de la naturaleza del espectro de las señales electrofisiológicas, que engloba los efectos de la dinámica de segundo orden de la fuente y los efectos del sistema de electrodos. El resultado del procedimiento descrito es un modelo espectral equivalente, que consiste en un sistema lineal y escalar caracterizado por una respuesta en frecuencia, un espectro de entrada al sistema lineal y un espectro de salida del sistema lineal.

En el primer apartado, sentamos los principios matemáticos del modelo espectral equivalente. Para ello, definimos una extensión del operador de Fourier-Stieltjes [164], que denotamos \mathcal{FS} , y mostramos su uso a través de la integración de dos tipos de procesos escalares idénticamente distribuidos en el espacio, el primero perfectamente correlacionado, y el segundo perfectamente incorrelacionado. En el segundo apartado, estudiamos la relación entre la autocorrelación de señales electrofisiológicas captadas y la función de correlación distribuida en la fuente

bioeléctrica que las induce. Seguidamente, en el tercer apartado estudiamos la relación entre el espectro de señales electrofisiológicas captadas y la función de espectro distribuido. A partir de dicha relación, obtenemos el modelo espectral equivalente de las señales captadas mediante sistemas de electrodos caracterizados por funciones de sensibilidad tipo pulso cuando las distribuciones de dipolos son, respectivamente, perfectamente incorrelacionadas, disociadas y perfectamente correlacionadas. En el caso de distribuciones perfectamente correlacionadas, estudiamos distintos tipos de función de diferencia de tiempos de activación, a saber, tipo impulsivo, tipo uniforme y tipo triangular. Finalmente, ilustramos el modelo espectral equivalente mediante la simulación de la captación de señales electrofisiológicas a partir de una porción cuadrada de tejido cardiaco que es excitada por un patrón de activación plano.

5.5.1. Operador de Fourier-Stieltjes

Definimos el operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} como la integral de Fourier sobre funciones $R_{xx}(\tau)$ respecto a una medida general dF_τ :

$$\mathcal{FS}\{R_{xx}(\tau)|dF_\tau\} = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\tau)R_{xx}(\tau)dF_\tau \quad (5.34)$$

Específicamente, cuando $dF_\tau = d\tau$, el operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} equivale al operador de Fourier \mathcal{F} habitual:

$$\begin{aligned} \mathcal{FS}\{R_{xx}(\tau)|d\tau\} &= \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\tau)R_{xx}(\tau)d\tau \\ &= \mathcal{F}\{R_{xx}(\tau)\} \end{aligned} \quad (5.35)$$

Además, cuando $R_{xx}(\tau) = 1$ el operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} equivale a la función característica de F_τ , $M_\tau(\omega)$ [113] y [30]:

$$\begin{aligned} \mathcal{FS}\{1|dF_\tau\} &= \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\tau)dF_\tau \\ &= M_\tau(\omega) \end{aligned} \quad (5.36)$$

A partir del operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} puede definirse el espectro en potencia respecto a la medida dF_τ de un proceso estocástico $x(\tau)$ como:

$$\begin{aligned} S_{xx}(\omega|dF_\tau) &= \mathcal{FS}\{R_{xx}(\tau)|dF_\tau\} \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\tau)R_{xx}(\tau)dF_\tau \end{aligned} \quad (5.37)$$

donde $R_{xx}(\tau)$ es la autocorrelación de $x(t)$, definida en (4.2), y dF_τ es la medida o función de distribución del parámetro τ . De (5.37) puede deducirse que el espectro en potencia convencional, definido en (4.3), es un caso particular del espectro en potencia respecto a la medida dF_τ cuando $dF_\tau = d\tau$, $S_{xx}(\omega|d\tau) = S_{xx}(\omega)$.

Nuestra extensión del operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} será útil para modelar el comportamiento en frecuencia de señales obtenidas mediante la integración de procesos estocásticos escalares y vectoriales distribuidos en el espacio. Para ello, partimos de una descripción de la dinámica de procesos estocásticos distribuidos basada en los estadísticos de segundo orden distribuidos, que fueron introducidos en la Sección 4.4. Seguidamente, ilustramos la aplicación del operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} para estudiar el espectro en potencia de una señal $y(t)$ obtenida por integración bajo el núcleo $L(v)$ de un sistema dinámico V consistente en una distribución espacial de procesos escalares $dx(v, t)$ perfectamente correlacionados.

Ejemplo 2. Sea una distribución espacial de procesos escalares $dx(v, t)$ perfectamente correlacionados. La función de correlación distribuida $\rho(v, w, \tau)$, definida en la Observación 4.2, satisface $\rho(v, w, \tau) = K(v, w) \cdot \rho(\tau) * \delta(\tau - \zeta(v, w))$, donde $v, w \in V$, $\tau \in \mathbb{R}$, y $\zeta(v, w)$ es la función de diferencia de tiempos de activación entre v y w (véase la Definición 4.5). Por lo tanto, la dinámica de segundo orden de la distribución espacial de procesos escalares $dx(v, t)$ está unívocamente caracterizada por $K(v, w)$, $\rho(\tau)$ y $\zeta(v, w)$. Supongamos que $K(v, w) = 1$ y definamos el espectro en potencia resultante de realizar la integral de Fourier sobre $\rho(\tau)$, $S_{xx}(\omega) = \mathcal{F}\{\rho(\tau)\}$. Si $y(t)$ es un proceso estocástico generado mediante la integración de $dx(v, t)$ bajo un núcleo $L(v)$, esto es, $y(t) = \int_V L(v) \cdot dx(v, t)$, entonces, su

espectro en potencia, $S_{yy}(\omega)$, es:

$$\begin{aligned}
S_{yy}(\omega) &= \mathcal{F}\{R_{yy}(\tau)\} & (5.38) \\
&= \mathcal{F}\left\{\left\langle \int_V L(v) \cdot dx(v, t + \tau) \cdot \int_V L(w) \cdot dx(w, t) \right\rangle_t\right\} \\
&= \int_V \int_V \mathcal{F}\{\langle dx(v, t + \tau) \cdot dx(w, t) \rangle_t\} \cdot L(v) \cdot L(w)
\end{aligned}$$

Como por definición $\langle dx(v, t + \tau) dx(w, t) \rangle_t = \rho(v, w, \tau) dv dw$, se sigue que:

$$\begin{aligned}
S_{yy}(\omega) &= \int_V \int_V \mathcal{F}\{\rho(v, w, \tau)\} \cdot L(v) \cdot L(w) dv dw & (5.39) \\
&= \int_V \int_V \mathcal{F}\{\rho(\tau) * \delta(\tau - \zeta(v, w))\} \cdot L(v) \cdot L(w) dv dw \\
&= \mathcal{F}\{\rho(\tau)\} \cdot \int_V \int_V \mathcal{F}\{\delta(\tau - \zeta(v, w))\} \cdot L(v) \cdot L(w) dv dw \\
&= S_{xx}(\omega) \cdot \int_V \int_V \exp(-j\omega\zeta(v, w)) \cdot L(v) \cdot L(w) dv dw
\end{aligned}$$

Si la integral definida en el último miembro de (5.38) se realiza en el espacio de medida de ζ , resulta:

$$\begin{aligned}
S_{yy}(\omega) &= S_{xx}(\omega) \cdot \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\zeta) R_{hh}(\zeta) dF_{\zeta} & (5.40) \\
&= S_{xx}(\omega) \cdot S_{hh}(\omega | dF_{\zeta}),
\end{aligned}$$

donde dF_{ζ} es la función de distribución de la diferencia de tiempos de activación ζ , y $R_{hh}(\zeta)$ es una función par que transforma al espacio de ζ el producto $L(v) \cdot L(w)$. La paridad de $R_{hh}(\zeta)$ puede deducirse de la paridad de la función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$, demostrada en la Propiedad 4.5. El espectro $S_{hh}(\omega | dF_{\zeta})$ es resultado de la aplicación del operador de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} sobre $R_{hh}(\zeta)$ respecto a dF_{ζ} .

Como consecuencia, el espectro de un proceso estocástico $y(t)$, que resulta de la integración de una distribución espacial de procesos estocásticos bajo el núcleo $L(v)$, puede modelarse como el resultado de filtrar un proceso estocástico caracterizado por un espectro en potencia S_{xx} con un sistema lineal e invariante

en el tiempo (LTI, del inglés *linear time-invariant*) caracterizado por una densidad espectral de energía $S_{hh}(\omega|dF_\zeta)$ definida por el operador de Fourier-Stieltjes $\mathcal{FS}\{\cdot|dF_\zeta\}$. Este sistema LTI depende tanto de la función de diferencia de tiempos de activación, $\zeta(v, w)$, como del núcleo espacial $L(v)$ y, por lo tanto, el espectro de $y(t)$ dependerá tanto de la forma del núcleo espacial $L(v)$ como de la función de diferencia de tiempos de activación $\zeta(v, w)$. En el siguiente ejemplo, estudiamos una distribución de procesos escalares perfectamente incorrelacionada.

Ejemplo 3. Sea una distribución espacial de procesos escalares $dx(v, t)$ perfectamente incorrelacionados. La función de correlación distribuida $\rho(v, w, \tau)$, definida en la Observación 4.2, satisface $\rho(v, w, \tau)dvdw = \rho(v, \tau)dv$, donde $v, w \in V$ y $\tau \in \mathbb{R}$ (véase la Definición 4.3). Si $dx(v, t)$ está idénticamente distribuida en el espacio, $\rho(v, \tau) = \rho(\tau)$. El espectro en potencia resultante de realizar la integral de Fourier sobre $\rho(\tau)$ es, por tanto, $S_{xx}(\omega) = \mathcal{F}\{\rho(\tau)\}$. Si $y(t)$ es un proceso estocástico generado mediante la integración de $dx(v, t)$ bajo un núcleo $L(v)$, esto es, $y(t) = \int_V L(v) \cdot dx(v, t)$, entonces, su espectro en potencia, $S_{yy}(\omega)$, es:

$$\begin{aligned} S_{yy}(\omega) &= \int_V \int_V \mathcal{F}\{\rho(v, w, \tau)\} \cdot L(v) \cdot L(w)dvdw & (5.41) \\ &= \int_V \mathcal{F}\{\rho(\tau)\} \cdot L(v) \cdot L(v)dv \\ &= \mathcal{F}\{\rho(\tau)\} \cdot \int_V L^2(v)dv \\ &= S_{xx}(\omega) \cdot S_{hh} , \end{aligned}$$

por lo que el contenido espectral de $y(t)$ y $dx(v, t)$ es el mismo y sólo difieren el uno del otro en el nivel de potencia, dado por la constante S_{hh} . Por lo tanto, la respuesta en frecuencia del equivalente lineal y escalar es plana, $S_{hh}(\omega) = S_{hh}$.

En los Ejemplos 2 y 3 hemos obtenido un modelo lineal y escalar equivalente del espectro de señales obtenidas mediante integración de procesos estocásticos escalares distribuidos. Este modelo enlaza linealmente el espectro de un proceso escalar distribuido $dx(v, t)$ y el espectro de una señal que se obtiene mediante integración por un núcleo $L(v)$. En la Figura 5.15 se muestra dicho modelo lineal

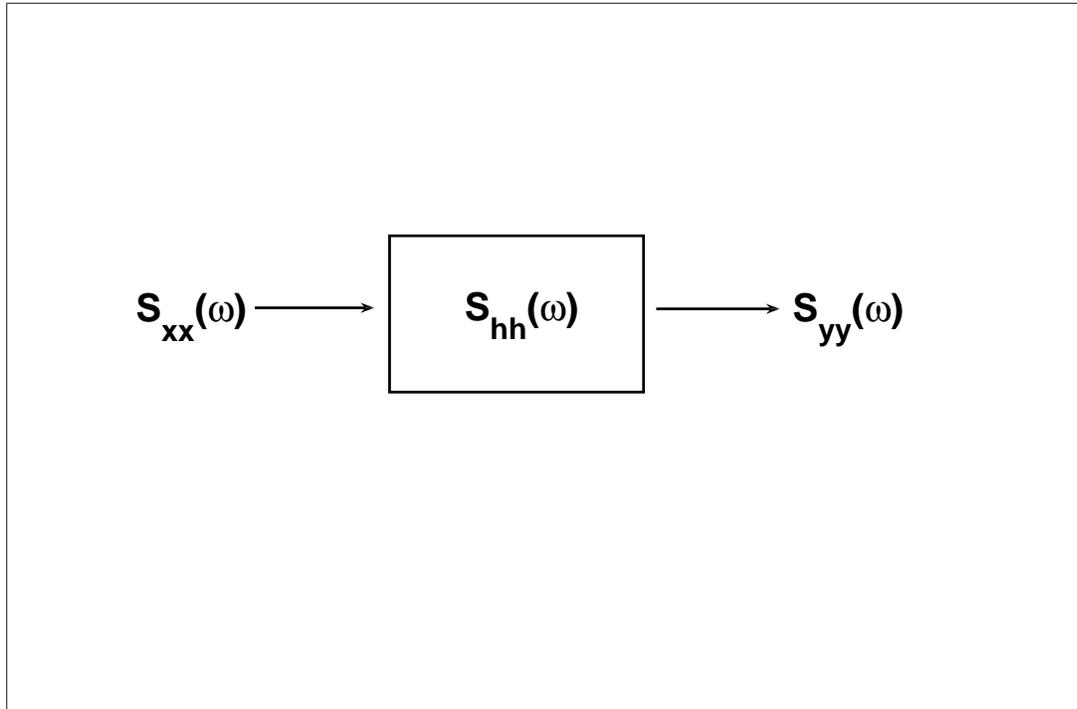


Figura 5.15: Modelo espectral equivalente basado en un sistema LTI.

y escalar equivalente. Cuando la distribución de procesos escalares está perfectamente incorrelacionada, el espectro de la señal integrada es idéntico al de los procesos escalares, si bien difieren en la magnitud de la potencia total (Ejemplo 3). No obstante, cuando los procesos distribuidos están perfectamente correlacionados, los espectros de la señal integrada y de los procesos distribuidos difieren, y se observa un efecto de filtrado que depende de la diferencia de los tiempos de activación y de la función de sensibilidad del sistema de electrodos (Ejemplo 2).

5.5.2. Autocorrelación captada

Dipolos individuales

Dada una fuente bioeléctrica consistente en un dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ y un sistema de electrodos caracterizado por un vector de sensibilidad hacia dicho dipolo \mathbf{L}_n , la señal captada $z(t)$ satisface (5.10). Por lo tanto, la autocorrelación de $z(t)$, $R_{zz}(\tau)$,

definida en (4.2), es:

$$\begin{aligned}
 R_{zz}(\tau) &= \langle z(t+\tau)z(t) \rangle_t & (5.42) \\
 &= \langle \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{J}_n^T(t+\tau) \cdot \mathbf{L}_m \cdot \mathbf{J}_m^T(t) \rangle_t \\
 &= \mathbf{L}_n \cdot \langle d\mathbf{J}_n^T(t+\tau) \cdot d\mathbf{J}_m(t) \rangle_t \cdot \mathbf{L}_m^T \\
 &= \mathbf{L}_n \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) \cdot \mathbf{L}_m^T
 \end{aligned}$$

donde $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es la matriz de autocorrelación del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$, definida en (4.4). En el caso particular de un dipolo cuyas componentes están incorrelacionadas, la matriz de correlación $\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)$ es diagonal, esto es:

$$\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) = \begin{pmatrix} \rho_{11}(\tau) & 0 & 0 \\ 0 & \rho_{22}(\tau) & 0 \\ 0 & 0 & \rho_{33}(\tau) \end{pmatrix} \quad (5.43)$$

y, por tanto, la autocorrelación de $z(t)$ es la suma de las autocorrelaciones de las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$ ponderadas por el vector de sensibilidad \mathbf{L}_n :

$$\begin{aligned}
 R_{zz}(\tau) &= \mathbf{L}_n \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) \cdot \mathbf{L}_m^T & (5.44) \\
 &= L_1^2 \cdot \rho_{11}(\tau) + L_2^2 \cdot \rho_{22}(\tau) + L_3^2 \cdot \rho_{33}(\tau) \\
 &= L_1^2 \cdot \langle J_1(t+\tau)J_1(t) \rangle_t + L_2^2 \cdot \langle J_2(t+\tau)J_2(t) \rangle_t + L_3^2 \cdot \langle J_3(t+\tau)J_3(t) \rangle_t \\
 &= L_1^2 \cdot R_{J_1J_1}(\tau) + L_2^2 \cdot R_{J_2J_2}(\tau) + L_3^2 \cdot R_{J_3J_3}(\tau)
 \end{aligned}$$

En caso contrario, es necesario incluir los términos de correlación cruzada. Por otro lado, si el vector de sensibilidad es unitario, esto es $\mathbf{L}_n = \mathbf{u}_n$, la autocorrelación de $z(t)$, $R_{zz}(\tau)$, es igual a la suma de las correlaciones cruzadas de las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$:

$$R_{JJ} = \sum_n \sum_m \rho_{nm}(\tau) \quad (5.45)$$

En este caso, para poner énfasis en la dependencia de la autocorrelación en la matriz de autocorrelación de $\mathbf{J}_n(t)$, la hemos denotado $R_{JJ}(\tau)$.

Distribuciones espaciales de dipolos

Cuando la señal captada $z(t)$ es inducida por una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$, $v \in V$, el sistema de electrodos está caracterizado completamente por la función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$. Por tanto, la autocorrelación de la señal captada es, a través de la ecuación de síntesis (5.3):

$$\begin{aligned}
 R_{zz}(\tau) &= \langle z(t + \tau) \cdot z(t) \rangle_t & (5.46) \\
 &= \left\langle \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \int_V \mathbf{L}_m(w) \cdot d\mathbf{J}_m^T(w, t) \right\rangle_t \\
 &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \langle d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \\
 &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \langle d\mathbf{J}_n^T(v, t + \tau) \cdot d\mathbf{J}_m(w, t) \rangle_t \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \\
 &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\rho}(v, w, \tau) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) dv dw
 \end{aligned}$$

A partir de (5.46), podemos definir un nuevo ente escalar distribuido en el espacio $V \times V$ que engloba tanto la dinámica de segundo orden de la fuente como las propiedades de captación del sistema de electrodos, y de cuya integración resulta $R_{zz}(\tau)$.

Definición 5.3 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ sobre $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de correlación distribuida y espacialmente filtrada $r(v, w, \tau)$ es un tensor escalar definido sobre el producto cartesiano $V \times V \times \mathbb{R}$ que satisface:*

$$r(v, w, \tau) = \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\rho}(v, w, \tau) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \quad (5.47)$$

donde $v, w \in V$.

Por lo tanto, la autocorrelación de la señal captada se puede calcular mediante la integración sobre el producto cartesiano $V \times V$ de la función de correlación distribuida y espacialmente filtrada $r(v, w)$:

$$R_{zz}(\tau) = \int_V \int_V r(v, w, \tau) dv dw \quad (5.48)$$

5.5.3. Espectro captado

Dipolos individuales

Dada una fuente bioeléctrica consistente en un dipolo $\mathbf{J}_n(t)$ y un sistema de electrodos caracterizado por un vector sensibilidad hacia dicho electrodo \mathbf{L}_n , la señal captada $z(t)$ satisface (5.10). El espectro de $z(t)$, $S_{zz}(\omega)$, definido en (4.3), se puede obtener mediante el operador \mathcal{F} aplicado sobre la autocorrelación $R_{zz}(\tau)$ obtenida en (5.42):

$$\begin{aligned}
 S_{zz}(\omega) &= \mathcal{F}\{R_{zz}(\tau)\} \\
 &= \mathcal{F}\{\mathbf{L}_n \cdot \boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau) \cdot \mathbf{L}_m^T\} \\
 &= \mathbf{L}_n \cdot \mathcal{F}\{\boldsymbol{\rho}_{nm}(\tau)\} \cdot \mathbf{L}_m^T \\
 &= \mathbf{L}_n \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{L}_m^T
 \end{aligned} \tag{5.49}$$

donde $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ es la matriz de espectro del dipolo $\mathbf{J}_n(t)$, definida en (4.9). En el caso particular de un dipolo cuyas componentes están incorrelacionadas, la matriz de espectro $\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega)$ es diagonal, esto es:

$$\boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) = \begin{pmatrix} \sigma_{11}(\omega) & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{22}(\omega) & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33}(\omega) \end{pmatrix} \tag{5.50}$$

y, por tanto, el espectro de la señal captada es la suma de los espectros de las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$ ponderadas por el vector de sensibilidad \mathbf{L}_n :

$$\begin{aligned}
 S_{zz}(\omega) &= \mathbf{L}_n \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{L}_m^T \\
 &= L_1^2 \cdot \sigma_{11}(\omega) + L_2^2 \cdot \sigma_{22}(\omega) + L_3^2 \cdot \sigma_{33}(\omega) \\
 &= L_1^2 \cdot \mathcal{F}\{\langle J_1(t+\tau)J_1(t) \rangle_t\} + L_2^2 \cdot \mathcal{F}\{\langle J_2(t+\tau)J_2(t) \rangle_t\} + L_3^2 \cdot \mathcal{F}\{\langle J_3(t+\tau)J_3(t) \rangle_t\} \\
 &= L_1^2 \cdot S_{J_1J_1}(\omega) + L_2^2 \cdot S_{J_2J_2}(\omega) + L_3^2 \cdot S_{J_3J_3}(\omega)
 \end{aligned} \tag{5.51}$$

Cuando la matriz de correlación no es diagonal, entonces la matriz de espectro tampoco lo es, y en $S_{zz}(\omega)$ es necesario incluir los términos de espectro cruzado.

Por otro lado, si el vector de sensibilidad es unitario, esto es, $\mathbf{L}_n = \mathbf{u}_n$, el espectro de $z(t)$, $S_{zz}(\omega)$, será igual a la suma de los espectros cruzados de las componentes de $\mathbf{J}_n(t)$:

$$S_{JJ}(\omega) = \sum_n \sum_m \sigma_{nm}(\omega) \quad (5.52)$$

En este caso, para poner énfasis en la dependencia de la autocorrelación en la matriz de autocorrelación de $\mathbf{J}_n(t)$, la hemos denotado $S_{JJ}(\omega)$.

Distribuciones espaciales de dipolos

Cuando la señal captada $z(t)$ es inducida por una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ en $v \in V$, el sistema de electrodos está completamente caracterizado por la función de sensibilidad $\mathbf{L}_n(v)$ y el espectro de la señal captada es, a través de la ecuación de síntesis (5.3):

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \mathcal{F}\{R_{zz}\} & (5.53) \\ &= \mathcal{F}\left\{\int_V \int_V \mathbf{L}(v) \cdot \boldsymbol{\rho}(v, w, \tau) \cdot \mathbf{L}^T(w) dv dw\right\} \\ &= \int_V \int_V \mathcal{F}\{\mathbf{L}(v) \cdot \boldsymbol{\rho}(v, w, \tau) \cdot \mathbf{L}^T(w)\} dv dw \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}(v) \cdot \mathcal{F}\{\boldsymbol{\rho}(v, w, \tau)\} \cdot \mathbf{L}^T(w) dv dw \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}(v) \cdot \boldsymbol{\sigma}(v, w, \omega) \cdot \mathbf{L}^T(w) dv dw \end{aligned}$$

A partir de (5.53), podemos definir un nuevo ente escalar distribuido en el espacio $V \times V$ que engloba tanto la dinámica de segundo orden de la fuente como las propiedades de captación del sistema de electrodos, y de cuya integración resulta $S_{zz}(\tau)$.

Definición 5.4 *Dada una distribución espacial de dipolos $d\mathbf{J}_n(v, t)$ sobre $V \subseteq \mathbb{R}^3$, la función de espectro distribuido y espacialmente filtrado $s(v, w, \omega)$ es un tensor*

escalar definido sobre el producto cartesiano $V \times V \times \mathbb{R}$ que satisface:

$$s(v, w, \omega) = \mathbf{L}(v) \cdot \boldsymbol{\sigma}(v, w, \omega) \cdot \mathbf{L}^T(w) \quad (5.54)$$

donde $v, w \in V$.

Por lo tanto, el espectro de la señal captada se puede calcular mediante de la integración sobre el producto cartesiano $V \times V$ de la función de espectro distribuido y espacialmente filtrado $s(v, w)$:

$$S_{zz}(\omega) = \int_V \int_V s(v, w, \omega) dv dw \quad (5.55)$$

Casos prácticos

Seguidamente, analizamos el espectro de la señal captada en tres casos de estudio que difieren en el modelo de fuente bioeléctrica. El modelo de fuente bioeléctrica está caracterizado por el tipo de distribución espacial de dipolos, según las tres categorías introducidas en las Definición 4.3, 4.4 y 4.5, a saber, distribución perfectamente incorrelacionada, disociada y perfectamente correlacionada. Para estudiar el efecto del sistema de electrodos, particularizamos la función de sensibilidad a un pulso, introducido en la Definición 5.6.

Caso de estudio 1 (fuente bioeléctrica perfectamente incorrelacionada) . Cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente incorrelacionada en la fuente bioeléctrica V , la función de correlación distribuida satisface la Definición 4.3 y, por lo tanto, la función de espectro distribuido y espacialmente filtrado cumple:

$$\begin{aligned} s(v, w, \omega) dv dw &= \mathcal{F}\{\mathbf{L}_n(v) \cdot \delta_{nm}(v, w, \tau) dv \cdot \mathbf{L}_m^T(w)\} \\ &= \mathcal{F}\{\mathbf{L}_n(v) \cdot \Delta_{nm}(v, \tau) \cdot \mathbf{L}_n^T(v) dv\} \\ &= \mathbf{L}_n(v) \cdot \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} \cdot \mathbf{L}_n^T(v) dv \end{aligned} \quad (5.56)$$

por lo que el espectro de la señal captada es:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \int_V \int_V s(v, w, \omega) dv dw & (5.57) \\ &= \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} \cdot \mathbf{L}_n^T(v) dv \end{aligned}$$

Si la función de sensibilidad es una función pulso en una región V_O de la fuente, $\mathbf{\Pi}_n(v, V_O)$, entonces podemos expresar el espectro de la señal captada como:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \int_V \mathbf{\Pi}_n(v, V_O) \cdot \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} \cdot \mathbf{\Pi}_n^T(v, V_O) dv & (5.58) \\ &= \int_{V_O} \mathbf{u}_n \cdot \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} \cdot \mathbf{u}_n^T dv \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \int_{V_O} \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} dv \cdot \mathbf{u}_n^T \end{aligned}$$

y si, adicionalmente, todos los dipolos de la fuente están idénticamente distribuidos, esto es, $\Delta_{nm}(v, \tau) = \Delta_{nm}(\tau)$, y $\sigma_{nm}(\omega) = \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(\tau)\}$, el espectro es:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \mathbf{u}_n \cdot \int_{V_O} \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(v, \tau)\} dv \cdot \mathbf{u}_n^T & (5.59) \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \int_{V_O} \mathcal{F}\{\Delta_{nm}(\tau)\} dv \cdot \mathbf{u}_n^T \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \int_{V_O} \sigma_{nm}(\omega) dv \cdot \mathbf{u}_n^T \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \sigma_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{u}_n^T \int_{V_O} dv \\ &= S_{JJ}(\omega) \cdot \int_{V_O} dv \\ &= S_{JJ}(\omega) \cdot m(V_O) \end{aligned}$$

donde $S_{JJ}(\omega)$ es la suma de los espectros cruzados de las componentes de cada dipolo $d\mathbf{J}_n(v, t)$ y $m(V_O)$ es la medida de V_O . Por lo tanto, los espectros en potencia $S_{z_1 z_1}(\omega)$ y $S_{z_2 z_2}(\omega)$ de las señales $z_1(t)$ y $z_2(t)$ registradas, respectivamente, por dos sistemas de electrodos caracterizados por una función de sensibilidad $\mathbf{\Pi}_n(v, V_1)$ y $\mathbf{\Pi}_n(v, V_2)$, difieren exclusivamente en una constante de proporcionalidad dada por

la razón de las medidas de los volúmenes V_1 y V_2 , $m(V_1)$ y $m(V_2)$, es decir:

$$S_{z_1 z_1}(\omega) = \frac{m(V_1)}{m(V_2)} S_{z_2 z_2}(\omega) \quad (5.60)$$

por lo que sólo se diferencian en el nivel de potencia media captada.

Caso de estudio 2 (fuente bioeléctrica disociada). Cuando una fuente bioeléctrica V está disociada en N regiones V_i , si $i \neq j$ la función de correlación distribuida satisface, según la Definición 4.4, $\rho(V_i, V_j, \tau) = \mathbf{0}_{nm}$ y, asimismo, $\sigma_{nm}(V_i, V_j, \omega) = \mathbf{0}_{nm}$. Por lo tanto, la expresión para el espectro de la señal captada es:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \int_V \int_V \sigma_{nm}(v, w, \omega) dv dw \\ &= \sum_i^N \int_{V_i} \int_{V_i} \sigma_{nm}(v, w, \omega) dv dw \end{aligned} \quad (5.61)$$

es decir, el espectro de la señal captada es la suma de los espectros inducidos por cada uno de las N regiones V_i en las que la fuente V está disociada.

Caso de estudio 3 (fuente bioeléctrica perfectamente correlacionada). Cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente correlacionada en la fuente bioeléctrica V , la función de correlación distribuida está completamente descrita mediante una matriz única $\rho_{mn}(\tau)$ o, equivalentemente una matriz de correlación única $\sigma_{mn}(\omega)$, y un patrón de diferencias de tiempos de activación $\zeta(v, w)$. Según la Definición 5.1 y la expresión para la función de correlación distribuida en sistemas perfectamente correlacionados desarrollada en el Apartado 4.4.4, la función de espectro distribuido y espacialmente filtrado es:

$$\begin{aligned} s(v, w, \omega) &= \mathbf{L}(v) \cdot \sigma_{nm}(v, w, \omega) \cdot \mathbf{L}^T(w) \\ &= \mathbf{L}(v) \cdot \sigma_{nm}(\omega) \cdot \exp(-j\omega\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{L}^T(w) \end{aligned} \quad (5.62)$$

y, según (5.55), el espectro de la señal captada es:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \exp(-j\omega\zeta(v, w)) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) dv dw \quad (5.63) \\ &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \exp(-j\omega\zeta(v, w)) dv dw \end{aligned}$$

Si $\mathbf{L}_n(v)$ es una función pulso generalizado para la región V_O , $\mathbf{L}_n(v, V_O)$, podemos deducir el siguiente espectro para la señal captada:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= \int_V \int_V \mathbf{L}_n(v) \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{L}_m^T(w) \cdot \exp(-j\omega\zeta(v, w)) dv dw \quad (5.64) \\ &= \int_{V_O} \int_{V_O} \mathbf{u}_n \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{u}_m^T \exp(-j\omega\zeta(v, w)) dv dw \\ &= \mathbf{u}_n \cdot \boldsymbol{\sigma}_{nm}(\omega) \cdot \mathbf{u}_m^T \int_{V_O} \int_{V_O} \exp(-j\omega\zeta(v, w)) dv dw \\ &= S_{JJ}(\omega) \int_{V_O} \int_{V_O} \exp(-j\omega\zeta(v, w)) dv dw \\ &= S_{JJ}(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\zeta) dF_\zeta \end{aligned}$$

donde $S_{JJ}(\omega)$ es la suma de los espectros cruzados de las componentes de cada dipolo y la integral es la función característica de dF_ζ . Más aún, por la Propiedad 4.5, dF_ζ es una función par, por lo que (5.64) se puede expresar como:

$$\begin{aligned} S_{zz}(\omega) &= S_{JJ}(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-j\omega\zeta) dF_\zeta \quad (5.65) \\ &= S_{JJ}(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \cos(\omega\zeta) dF_\zeta \end{aligned}$$

A continuación, estudiamos dos casos particulares de medidas dF_ζ , a saber, tipo delta de Dirac y tipo triangular.

Caso de estudio 3.1 (fuente bioeléctrica perfectamente correlacionada y distribución de tiempos de activación delta). Si la medida de la función de diferencia de tiempos de activación se distribuye según delta de Dirac, $dF_\zeta = m(V) \cdot \delta(\zeta) d\zeta$ (Figura 5.16), donde $m(V)$ es la medida de V , entonces toda la fuente está perfectamente correlacionada y sincronizada, ya que sólo existe una única fase. En este

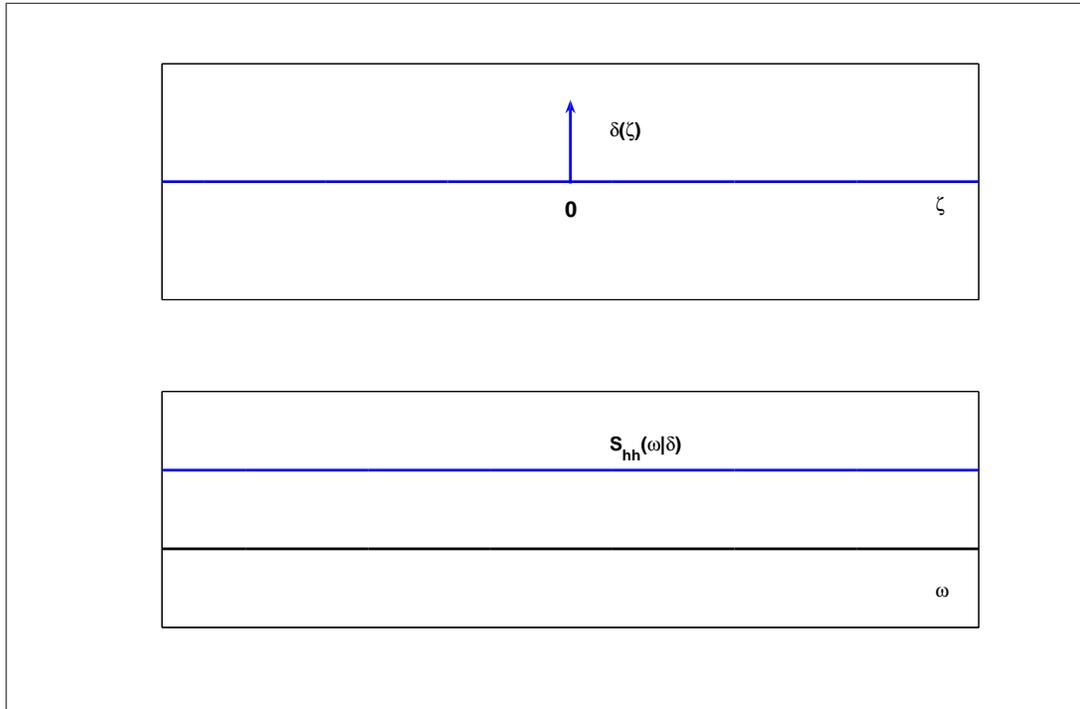


Figura 5.16: Distribución de la diferencia de tiempos de activación tipo delta, $\delta(\zeta)$, y su función característica asociada, $S_{hh}(\omega|\delta)$.

caso, el espectro de la señal captada es:

$$\begin{aligned}
 S_{zz}(\omega) &= S_{JJ}(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \cos(\omega\zeta) dF_{\zeta} & (5.66) \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot m(V) \cdot \cos(\omega 0) \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot m(V) \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot S_{hh}(\omega|\delta)
 \end{aligned}$$

Como consecuencia, la forma del espectro es idéntica a la del espectro de una señal captada cuando la fuente está perfectamente incorrelacionada y los dipolos son idénticos. La potencia media captada puede, sin embargo, diferir.

Caso de estudio 3.2 (fuente bioeléctrica perfectamente correlacionada y distribución de tiempos de activación triangular). Si la medida de la función de diferencia de fases está caracterizada por una distribución triangular con amplitud máxima A_{ζ} en $\zeta = 0$, y en el intervalo $[-\zeta_{max}, \zeta_{max}]$, $dF_{\zeta} = A_{\zeta} T(\zeta/\zeta_{max}) d\zeta$ (Figura 5.17),

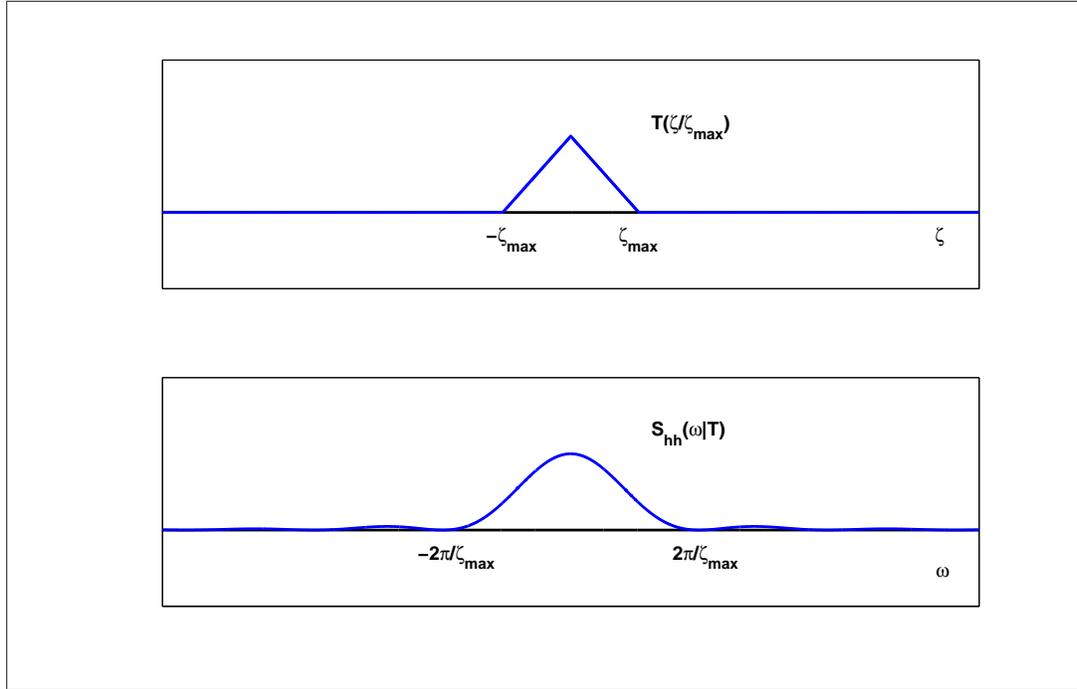


Figura 5.17: Distribución de la diferencia de tiempos de activación tipo triangular, $T(\zeta/\zeta_{max})$, y su función característica asociada, $S_{hh}(\omega|T)$.

el espectro de la señal captada es:

$$\begin{aligned}
 S_{zz}(\omega) &= S_{JJ}(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \cos(\omega\zeta) dF_{\zeta} & (5.67) \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot 2 \int_0^{\zeta_{max}} A_{\zeta} \left(1 - \frac{\zeta}{\zeta_{max}}\right) \cos(\omega\zeta) d\zeta \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot 2 \left\{ (\zeta_{max} - \zeta_{max}^2) \frac{\text{sen}(\omega\zeta_{max})}{(\omega\zeta_{max})} + \frac{\cos(\omega\zeta_{max})}{\omega^2} \right\} \\
 &= S_{JJ}(\omega) \cdot S_{hh}(\omega|T)
 \end{aligned}$$

El espectro en potencia de la señal captada es, pues, equivalente al espectro en potencia resultado de la suma de los espectros cruzados de las componentes de un dipolo $d\mathbf{J}_n(v, t)$, $S_{JJ}(\omega)$, filtrado por un sistema lineal con respuesta en frecuencia caracterizada por $S_{hh}(\omega|T)$. Es fácil demostrar que el sistema lineal equivalente tiene características paso bajo, determinadas por el parámetro ζ_{max} , de manera que cuanto mayor es ζ_{max} , menor es la anchura del filtro, como se muestra en la Figura 5.17.

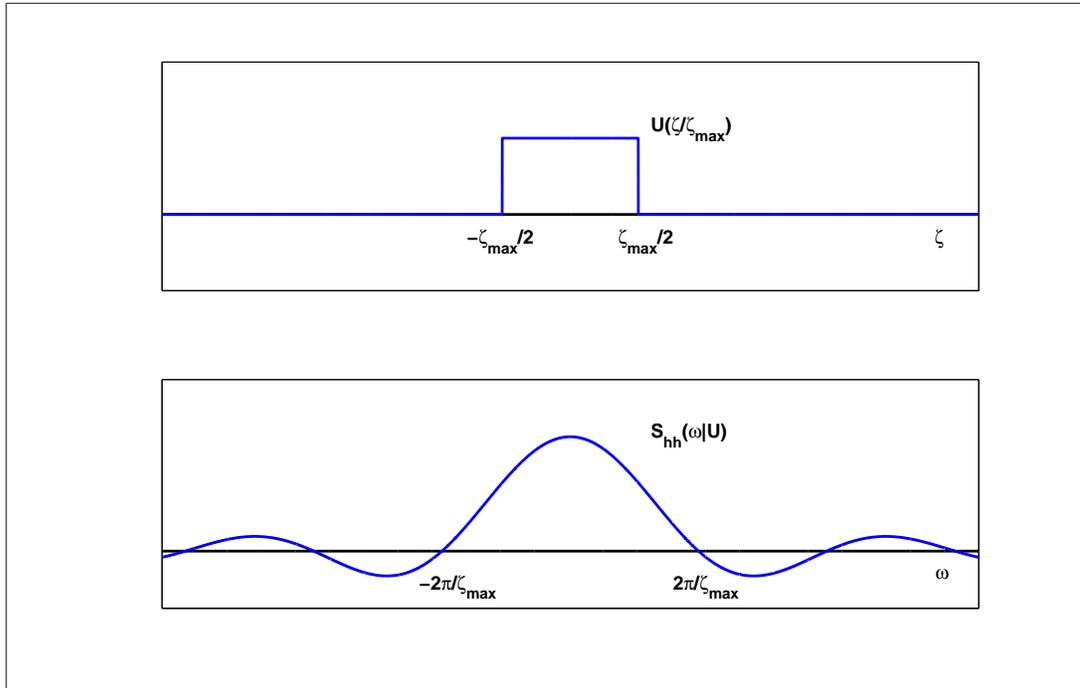


Figura 5.18: Distribución de la diferencia de tiempos de activación tipo uniforme, $U(\zeta/\zeta_{max})$, y su función característica asociada, $S_{hh}(\omega|U)$.

Podemos plantearnos la pregunta de cuáles son los requisitos que debe satisfacer una función para que sea una función de distribución de la diferencia de tiempos de activación válida. Las funciones de distribución tipo delta de Dirac, $S_{hh}(\omega|\delta)$, y triangular, $S_{hh}(\omega|T)$, son a priori físicamente posibles. No obstante, como se muestra en la Figura 5.18, una función de distribución de tiempos de activación tipo uniforme no es físicamente posible, ya que sería necesario que $S_{hh}(\omega|U)$ fuera siempre igual o mayor que cero. Si recordamos (4.16), una distribución de diferencias de tiempos de activación siempre se puede expresar como una autoconvolución, por lo que, según (4.17), su función característica siempre es no negativa. Por tanto, solamente son válidas las distribuciones de diferencias de tiempos de activación que puedan expresarse como autoconvoluciones de otras funciones de distribución, que representan los tiempos absolutos de activación. Específicamente, la función de distribución tipo delta de Dirac es la autoconvolución de otra función de distribución tipo delta de Dirac, y la función triangular es la autoconvolución de una función de distribución uniforme.

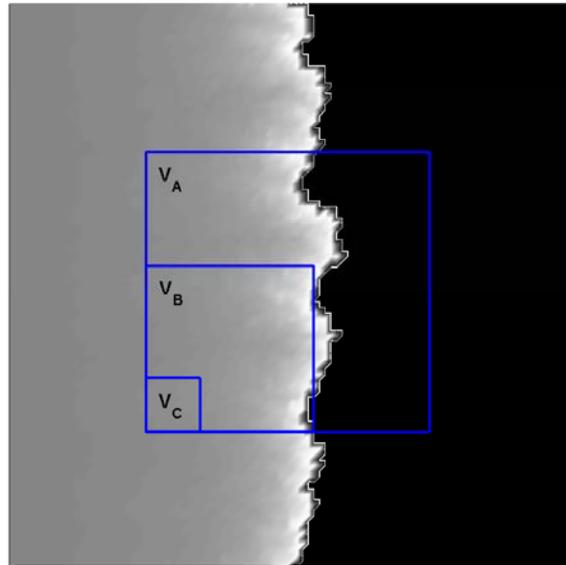


Figura 5.19: Simulación de un patrón plano de activación en una muestra bidimensional cuadrada de tejido cardíaco. Las áreas marcadas como V_A , V_B y V_C son las regiones de captación de una sistema de electrodos caracterizado por una función de sensibilidad tipo pulso.

Un patrón de diferencias de tiempos de activación $\zeta(v, w)$ que genera una medida dF_ζ de tipo triangular es la onda plana. Si la velocidad de propagación del frente de onda es ν , y la región de resolución V_O es de geometría cúbica y de dimensiones $L_O \times L_O \times L_O$, entonces $\zeta_{max} = L_O/\nu$. Por tanto, cuanto mayor sea la resolución del sistema de electrodos, mayor será ζ_{max} y menor la anchura del filtro equivalente definido por $S_{hh}(\omega|T)$. En el siguiente apartado ilustramos mediante simulaciones numéricas el modelo lineal y escalar equivalente de una señal electrofisiológica captada mediante un sistema de electrodos caracterizado por una función de sensibilidad tipo pulso, cuando el patrón de activación es plano.

5.5.4. Simulaciones

En esta sección ilustramos el modelo lineal escalar equivalente del espectro de señales electrofisiológicas mediante simulaciones numéricas. Los experimentos

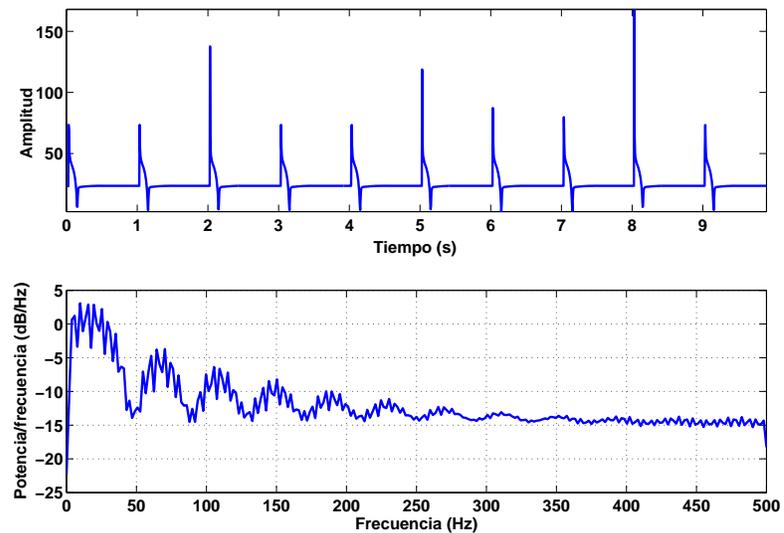
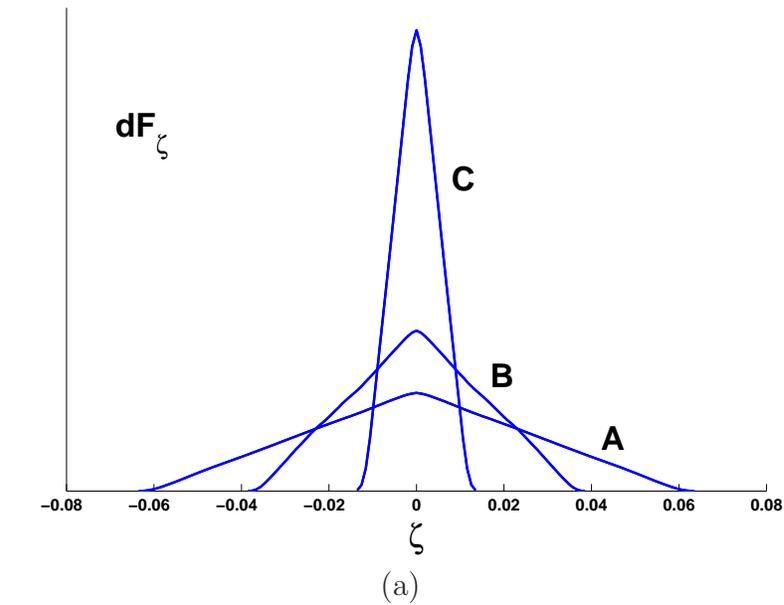


Figura 5.20: En el panel (a) se representan las funciones de distribución de las diferencias de tiempo de activación, dF_{ζ} , generadas por la fuente bioeléctrica en V_A , V_B y V_C . La más ancha corresponde a la región V_A , y la más estrecha a V_C . En el panel (b) se muestran la variación temporal de la magnitud de un dipolo de la fuente bioeléctrica junto a su respuesta en frecuencia.

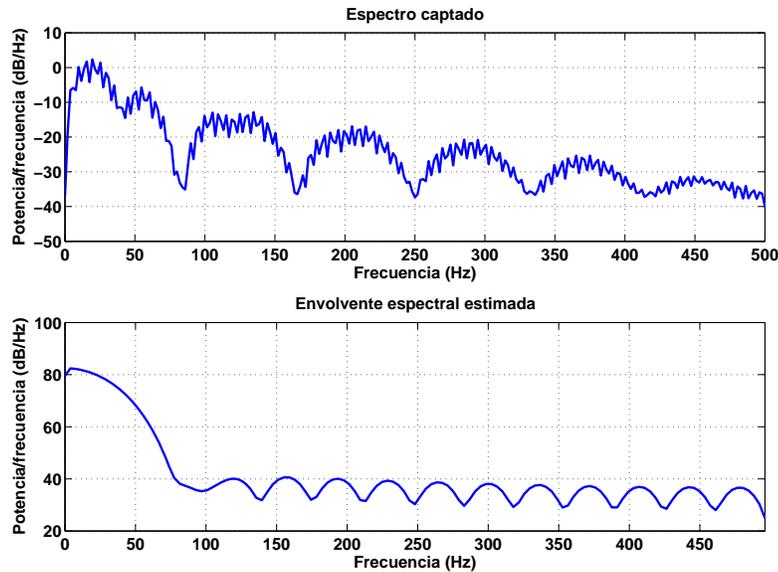


Figura 5.21: Espectro en potencia captado por un sistema de electrodos de función de sensibilidad pulso sobre la región V_A , junto a la respuesta en frecuencia equivalente obtenida a partir de la distribución de tiempos de activación.

desarrollados se basan en un modelo de autómeta para la activación eléctrica del tejido cardiaco [4], que es implementado sobre una muestra de tejido cardiaco cuadrada, que es sometida a una tasa de estimulación de 60 latidos por minuto en uno de sus extremos. Como resultado de dicha estimulación, surge un patrón de activación de tipo plano. Los patrones de activación de tipo plano pueden ser enmarcados dentro de la categoría de fuentes bioeléctricas perfectamente correlacionadas (véase la Definición 4.5), ya que cada uno de los dipolos que componen la fuente bioeléctrica tienen un comportamiento temporal idéntico, si bien retardado. El modelo de función de sensibilidad del sistema de electrodos es tipo pulso y los vectores de sensibilidad están orientados en la dirección del eje x de la muestra. Para estudiar el efecto de la resolución del sistema de electrodos sobre el espectro de la señal electrofisiológica captada, estudiamos tres regiones de captación cuadradas de distinto tamaño, que denotamos V_A , V_B y V_C y se muestran en la Figura 5.19.

Como se deduce en el análisis presentado en el caso práctico 3 del Apartado 5.5.3, podemos calcular el espectro captado mediante sistemas de electrodos ca-

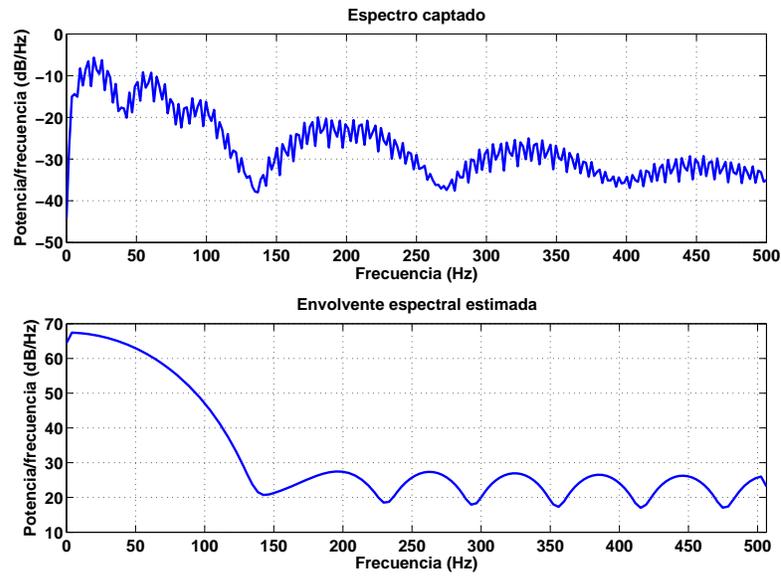


Figura 5.22: Espectro en potencia captado por un sistema de electrodos de función de sensibilidad pulso sobre la región V_B , junto a la respuesta en frecuencia equivalente obtenida a partir de la distribución de tiempos de activación.

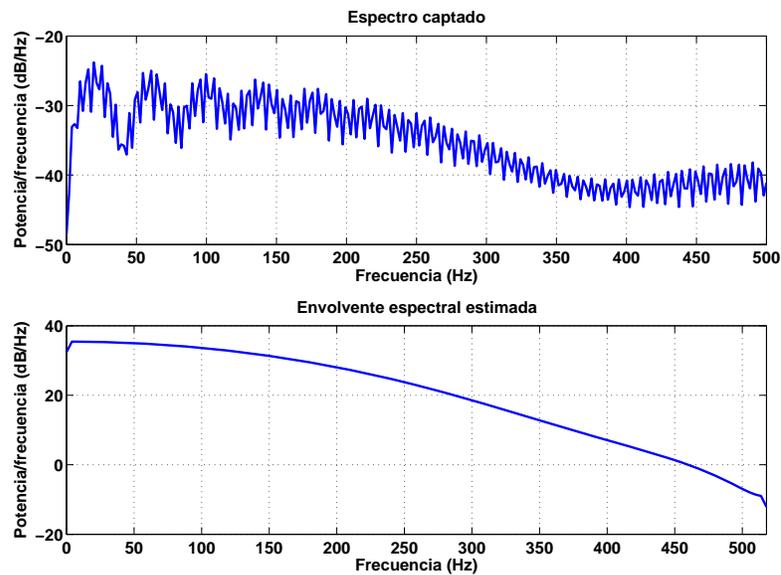


Figura 5.23: Espectro en potencia captado por un sistema de electrodos de función de sensibilidad pulso sobre la región V_C , junto a la respuesta en frecuencia equivalente obtenida a partir de la distribución de tiempos de activación.

racterizados por una función de sensibilidad tipo pulso a partir de dos elementos, a saber, la distribución de la diferencia de tiempos de activación generada por la región donde la función de sensibilidad es distinta de cero, por un lado, y el espectro en potencia de un dipolo de la fuente bioeléctrica, por otro. En la Figura 5.20 (a) se muestran las distribuciones de las diferencias de tiempos de activación generadas en las regiones V_A , V_B y V_C . Dichas diferencias de tiempos de activación han sido estimadas a partir de los instantes de despolarización de los nodos del modelo de tejido cardiaco implementado en las simulaciones. Como se puede observar, cuanto más pequeña es la región, más estrecha es la distribución de diferencias de tiempos de activación. Por otro lado, $S_{JJ}(\omega)$ ha sido estimada a partir de la evolución temporal de la magnitud de un dipolo simulado en la muestra de tejido cardiaco. En la Figura 5.20 (b) se muestran tanto el comportamiento en tiempo como en frecuencia de la magnitud de uno de los dipolos de la muestra.

Combinando la simulación de la activación del tejido cardiaco con las funciones de sensibilidad tipo pulso en las regiones V_A , V_B y V_C sintetizamos tres señales electrofisiológicas correspondientes a cada una de las regiones y estimamos sus espectros mediante el método del periodograma. Por otro lado, a partir de las funciones de distribución de la diferencia de tiempos de activación calculamos los espectros equivalentes para cada una de las señales. En las Figuras 5.21, 5.22 y 5.23 se muestran los espectros estimados de cada señal y los espectros equivalente calculados a partir de las funciones de distribución de la diferencia de tiempos de activación. Podemos observar que en estos ejemplos el rango de frecuencias presente depende de la función de distribución de los tiempos de activación, siendo de frecuencia de corte mayor cuanto más estrecha es dF_ζ . Además, la envolvente espectral observada en los espectros coincide aproximadamente con el espectro equivalente obtenido a partir de la función de distribución de la diferencia de tiempos de activación. Por tanto, siguiendo la definición presentada en la Definición 5.2, en sistemas de electrodos caracterizados por una resolución más extensa es de esperar un espectro captado con menor potencia a frecuencias altas, comparado con sistemas caracterizados por una resolución más reducida.

5.6. Conclusiones

En este capítulo hemos establecido una relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica que las induce, de otro. Esta relación constituye un modelo espectral de las señales electrofisiológicas basado en la dinámica de segundo orden de las fuentes bioeléctricas. La descripción de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas se basa en el formalismo matemático desarrollado en el Capítulo 4, en el que definimos estadísticos de segundo orden para sistemas distribuidos. A través de la ecuación de síntesis de la electrofisiología, hemos conectado la descripción de la dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica con la autocorrelación y el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas captadas. La ecuación de síntesis de la electrofisiología es una integral de Fredholm vectorial, caracterizada por un núcleo que describe las propiedades de captación del sistema de electrodos y recibe el nombre de función de sensibilidad. Tres modelos de función de sensibilidad han sido propuestos, a saber, el modelo impulsivo, el modelo de pulso y el modelo armónico esférico, sobre los cuales nos hemos apoyado para estudiar la resolución espacial y el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas.

Nuestra definición de resolución de sistemas de electrodos ha partido de la propuesta de una medida de la contribución de cada región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada. Dicha medida de contribución se basa en la cuantificación de la DCM_n entre la señal inducida por la región de la fuente bioeléctrica y la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica. Esta medida es conveniente por dos motivos. Por un lado, es una medida de significado físico claro, ya que es de la misma naturaleza que la potencia media de una señal. Por otro lado, la DCM_n es una medida útil para describir sistemas cuasi-estáticos, puesto que establece una comparación entre señales en el mismo instante de tiempo sin tener en cuenta retardos en la transmisión de potencia desde la fuente al sistema de electrodos. A partir de la DCM_n hemos definido la resolución como la región

de menor tamaño de la fuente bioeléctrica que tiene una DCM_n asociada menor o igual que un valor de referencia, α . En esta definición de resolución hay que subrayar varios aspectos. En primer lugar, el cálculo de la resolución se basa en una medida de contribución, la DCM_n , definida sobre la señal electrofisiológica captada. De esta manera, cualquier enunciado que se realice sobre DCM_n podrá ser usado lícitamente para construir otro enunciado sobre la señal. Además, como la DCM_n es una medida definida sobre la señal captada, es válido comparar la resolución de distintos sistemas de electrodos, sin más que comparar las contribuciones de cada región de la fuente a las señales registradas por uno y por otro. En segundo lugar, es necesario establecer α , el nivel aceptable de DCM_n . Dicho nivel debe ser fijado a priori y debe ser el mismo para poder comparar objetivamente distintos sistemas de electrodos. En tercer lugar, si bien pueden existir infinitas regiones cuya DCM_n es menor que α , de ellas se escoge la de menor tamaño. Finalmente, nuestra definición de resolución tiene un significado físico intuitivo y, además, tiene en cuenta tanto las características del sistema de electrodos como la dinámica de la distribución espacial de dipolos, a partir de las cuales se sintetizan las señales electrofisiológicas.

En un modelo esférico hemos comparado nuestra definición de resolución basada en la estimación de la DCM_n con el HSV propuesto por Malmivuo y colaboradores [87]. Nuestra propuesta de resolución espacial presenta varias ventajas sobre el HSV. En primer lugar, tiene en cuenta la forma de la función de sensibilidad, no solamente el punto en el que el módulo de la función de sensibilidad cae a la mitad. En segundo lugar, tiene un sentido físico claro y para distribuciones perfectamente incorrelacionadas se puede interpretar en términos de la fracción de potencia captada que se descarta. Finalmente, puesto que está definido sobre la señal captada, la DCM_n puede utilizarse para realizar comparaciones justas entre configuraciones de electrodos distintas.

Finalmente, en este capítulo hemos analizado el espectro en potencia de señales electrofisiológicas a partir de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas que las inducen. De nuestro análisis ha resultado un modelo de contenido

espectral de señales electrofisiológicas. Dicho modelo es una descripción de la naturaleza del espectro de las señales electrofisiológicas, que engloba los efectos de la dinámica de segundo orden de la fuente y los efectos del sistema de electrodos. El resultado del procedimiento descrito es un modelo espectral equivalente, que consiste en un sistema lineal y escalar caracterizado por una respuesta en frecuencia (o envolvente espectral equivalente), un espectro de entrada al sistema lineal y un espectro de salida del sistema lineal. En el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente incorrelacionados hemos demostrado que el espectro captado es independiente de la resolución del sistema de electrodos. No obstante, en el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados hemos demostrado que el ancho de banda de la envolvente espectral equivalente depende de la resolución del sistema de electrodos. Específicamente, cuanto más extensa es la resolución, menor es el ancho de banda. Estas observaciones serán la base sobre la cual meditaremos, en el Capítulo 6 sobre el grado de organización del tejido cardiaco durante FV a partir de EGM intracavitarios registrados en DAI.

Parte III

Resolución y espectro en DAI

Capítulo 6

Estimación de la resolución y del espectro en DAI

En este capítulo analizamos la resolución y el espectro en potencia de electrogramas (EGM) intracavitarios almacenados en desfibrilador automático implantable (DAI). Nuestro análisis se apoya sobre el formalismo desarrollado en los Capítulos 4 y 5, mediante el cual establecimos una relación entre la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica de la fuente bioeléctrica que las genera, de otro. No obstante, a diferencia de los casos prácticos planteados en ambos capítulos, en este capítulo partimos de modelos realistas de la anatomía humana, de los sistemas de electrodos en DAI y de la dinámica eléctrica del miocardio ventricular. Para estimar la resolución de EGM almacenados en DAI, proponemos un método numérico basado en simulaciones por ordenador de la dinámica eléctrica del miocardio ventricular. Este método es utilizado para analizar la resolución de EGM unipolares, bipolares dedicados y bipolares integrados en el miocardio ventricular. Después, a partir de las resoluciones estimadas, extraemos conclusiones sobre la envolvente espectral de los EGM registrados. Estas observaciones teóricas son comparadas con los resultados experimentales obtenidos a partir de EGM reales en el Capítulo 3.

6.1. Introducción

En los Capítulos 4 y 5 desarrollamos un formalismo matemático para analizar la resolución y del espectro en potencia de señales electrofisiológicas. Los principales elementos de dicho formalismo son la ecuación de síntesis de la electrofisiología, los estadísticos de segundo orden habituales para procesos escalares y vectoriales y los estadísticos de segundo orden distribuidos para fuentes bioeléctricas. Nuestra definición de resolución fue presentada en la Definición 5.2. La formulación de la resolución allí expuesta se basa en una medida cuantitativa de la contribución de cualquier región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada. Dicha medida de contribución se definió como la diferencia cuadrática media (DCM) entre la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica y la señal inducida por dicha región incluida dentro de la fuente. Posteriormente, a través de la ecuación de síntesis de la electrofisiología, establecimos una relación entre las nociones de resolución espacial y espectro en potencia de una señal electrofisiológica, de un lado, y los estadísticos de segundo orden de la fuente bioeléctrica, de otro.

A partir del formalismo propuesto, en el Capítulo 5 estudiamos la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas inducidas por fuentes bioeléctricas de dinámica simple sobre sistemas de electrodos caracterizados por funciones de sensibilidad sencillas. Debido a la simplicidad de los casos estudiados, mediante manipulación simbólica de los entes definidos en nuestro formalismo pudimos obtener expresiones matemáticas cerradas para la resolución espacial y la envolvente espectral de las señales electrofisiológicas captadas. No obstante, no siempre es deseable partir de modelos simples de dinámica de la fuente bioeléctrica y de modelos sencillos de funciones de sensibilidad para describir las señales electrofisiológicas obtenidas en escenarios reales. Por el contrario, en determinadas aplicaciones puede ser necesario partir de descripciones complejas de la dinámica de la fuente bioeléctrica y de la función de sensibilidad. En general, los modelos de dinámica de la fuente bioeléctrica y de la función de sensibilidad del sistema de electrodos se alejan de esquemas simples y, en la mayor parte de los casos,

la obtención de la resolución y del espectro en potencia mediante manipulación simbólica constituye un procedimiento impracticable. Por otro lado, no siempre es posible partir de una descripción de la fuente bioeléctrica en función de los estadísticos de segundo orden distribuidos y, en su lugar, se suele disponer de una descripción de los mecanismos biofísicos que rigen su comportamiento. Adicionalmente, debido a la complejidad de los mecanismos biofísicos y del efecto de las condiciones de contorno, puede ser complicado obtener expresiones matemáticas para la dinámica de segundo orden que emerge en la fuente bioeléctrica. Como consecuencia, surge la necesidad de desarrollar métodos matemáticos generales para el análisis de la resolución y del espectro en potencia de señales electrofisiológicas, como alternativa práctica a los métodos clásicos de análisis simbólico, en los que las variables y ecuaciones de un modelo son manipuladas siguiendo las reglas del corpus matemático en el que están formuladas.

Las simulaciones numéricas son métodos matemáticos ampliamente extendidos en la práctica científica para resolver problemas que no pueden ser abordados mediante procedimientos de análisis simbólico. En una estrategia numérica, las variables y ecuaciones de un formalismo matemático se reformulan en términos aritméticos o, equivalentemente, lógicos. Esta adaptación de la formulación del problema físico al lenguaje de la aritmética va generalmente acompañada de necesidades elevadas de cálculo, por lo que es indispensable utilizar la potencia de cálculo adicional proporcionada por ordenadores. Por este motivo, es común referirse a las simulaciones numéricas como simulaciones por ordenador. Es interesante recordar que el ordenador, tal y como lo concebimos hoy en día, esto es, el ordenador basado en la arquitectura de von Neumann, tiene sus orígenes en la necesidad de desarrollar métodos numéricos para la resolución de modelos complejos de sistemas físicos [51]. Debido a que en una simulación numérica es necesario establecer claramente el modelo matemático que describe el sistema físico que se quiere estudiar, es habitual hablar de modelado, si bien es necesario puntualizar que toda actividad científica presupone algún tipo de modelo del sistema físico estudiado (véase Sección 5.2). Hoy en día, los métodos de análisis basados en simulaciones numéricas

constituyen una de las herramientas más extendidas en la práctica científica. Entre sus principales usos destacan la exploración cualitativa del comportamiento de un sistema físico, muchas veces interpretada como un tipo de experimentación teórica, y la estimación del valor de variables definidas en un sistema físicos [129] [62] [68]. Específicamente, en electrofisiología cardiaca las simulaciones numéricas han sido ampliamente utilizadas para estudiar cualitativamente la dinámica del tejido cardiaco y para analizar señales cardiacas [166] [162] [111] [136].

En este capítulo, a partir del formalismo desarrollado en los Capítulos 4 y 5 analizamos la resolución espacial y el espectro en potencia de EGM intracavitarios registrados en DAI [124] [127] [126] [125] [157] [156] [155]. Este análisis complementa, desde un enfoque teórico, el estudio experimental del espectro de EGM intracavitarios almacenados en DAI que fue presentado en el Capítulo 3. Nuestro análisis se asienta sobre descripciones realistas de la dinámica eléctrica del tejido cardiaco y de las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI. Como consecuencia de la complejidad de ambas descripciones, para estudiar la resolución espacial y el espectro en potencia de EGM intracavitarios en DAI proponemos un método de análisis basado en simulaciones numéricas. Este método de análisis se construye sobre dos modelos numéricos. El primero de ellos es un modelo de la dinámica eléctrica del tejido cardiaco y describe la generación de dipolos bioeléctricos en el miocardio ventricular. El segundo es un modelo de captación de tres sistemas de electrodos en DAI, a saber, unipolar, bipolar dedicado y bipolar integrado, y es una versión discretizada de la ecuación de síntesis de la electrofisiología obtenida en un modelo realista de las propiedades de conducción del tórax humano. La combinación de ambos modelos numéricos nos permite simular la síntesis de EGM intracavitarios en el sistema de electrodos del DAI como consecuencia de la actividad del miocardio ventricular. A partir de los EGM intracavitarios sintetizados estimamos numéricamente la medida DCM_n y, seguidamente, determinamos la resolución espacial asociada al sistema simulado. Finalmente, analizamos las envolventes espectrales de cada sistema de electrodos a través de la comparación de sus resoluciones.

6.2. Estimación de la resolución

En la Sección 5.4 presentamos una medida matemática para la resolución de señales electrofisiológicas que se asienta sobre el cálculo de la DCM, una operación matemática definida sobre pares de señales electrofisiológicas. Esta medida matemática presenta varias ventajas. En primer lugar, es una medida que permite construir enunciados válidos sobre señales electrofisiológicas, ya que está definida mediante una operación sobre las propias señales electrofisiológicas. Como consecuencia, nuestra medida de resolución de señales electrofisiológicas incorpora los efectos del sistema de electrodos y los efectos de la dinámica de la fuente. Esta característica permite comparar la resolución de señales electrofisiológicas registradas mediante distintos sistemas de electrodos, es decir, permite que distintos sistemas de electrodos sean conmensurables desde el punto de vista de la resolución. En segundo lugar, como la medida de resolución está basada en un operador de segundo orden, ésta tiene un sentido físico y matemático claro, y puede explicarse en términos de la contribución en potencia de regiones dentro de la fuente bioeléctrica. Concretamente, cuando los dipolos bioeléctricos de la fuente están perfectamente incorrelacionados pudimos demostrar que la DCM es la potencia inducida por la región de la fuente bioeléctrica que queda fuera de la región bajo estudio. Por último, esta medida permite establecer una relación sencilla entre la resolución de la señal electrofisiológica y su espectro en potencia.

A continuación, desarrollamos un método numérico general para analizar la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas. Este método comparte los principios metodológicos expuestos en la Sección 5.2 y está basado en un modelo de los mecanismos de generación de distribuciones espaciales de dipolos y en un modelo de función de sensibilidad del sistema de electrodos. A partir de la implementación numérica de dichos modelos generamos una distribución espacial de dipolos y sintetizamos las señales electrofisiológicas inducidas por distintas regiones dentro de la fuente bioeléctrica. Con estas señales estimamos la medida DCM_n y, finalmente, determinamos la resolución espacial.

6.2.1. Generación de señales sintéticas

Decimos que una señal es sintética cuando es generada a partir de la simulación numérica del modelo matemático de un sistema dinámico. Desde un punto de vista metodológico, la simulación de un sistema dinámico es la resolución numérica del formalismo matemático que describe su evolución temporal. Conceptualmente, el algoritmo que resuelve dicho formalismo constituye una analogía aritmética del sistema dinámico bajo estudio, por lo que, en este sentido, una simulación numérica es un procedimiento analógico de análisis.

Para generar sintéticamente señales electrofisiológicas implementamos numéricamente un modelo de señal basado en la ecuación de síntesis de la electrofisiología, enunciada en (5.3). La ecuación de síntesis de la electrofisiología establece una relación entre la señal captada, de un lado, y la distribución espacial de dipolos bioeléctricos y la función de sensibilidad del sistema de electrodos, de otro. Por tanto, podemos generar una señal sintética en electrofisiología mediante la simulación de una distribución espacial de dipolos bioeléctricos y su combinación según una función de sensibilidad. No obstante, como consecuencia de la naturaleza digital y finita de las arquitecturas actuales de ordenador, las variables de todo formalismo matemático implementado en ordenador deben ser discretas y finitas. Por ello, para la simulación de señales electrofisiológicas, implementaremos la siguiente versión discretizada de la ecuación de síntesis de la electrofisiología:

$$z[k] = \sum_{v=1}^{N_V} \mathbf{L}_n[v] \cdot \mathbf{J}_n^T[k, v] \quad (6.1)$$

Esta ecuación es discreta tanto en tiempo como en espacio y los valores de las variables z , \mathbf{L}_n y \mathbf{J}_n están cuantizados. Según (6.1), en cada instante de tiempo, denotado por $k \in \mathbb{N}$, la señal $z[k]$ se construye como la combinación lineal de $N_V \in \mathbb{N}$ dipolos bioeléctricos, $\mathbf{J}_n^T[k, v]$, donde $1 \leq v \leq N_V$. La fuente bioeléctrica es, por lo tanto, la región del espacio V sobre la que se distribuye el conjunto de N_V dipolos bioeléctricos. Por otro lado, la función de sensibilidad $\mathbf{L}_n[v]$ es el peso

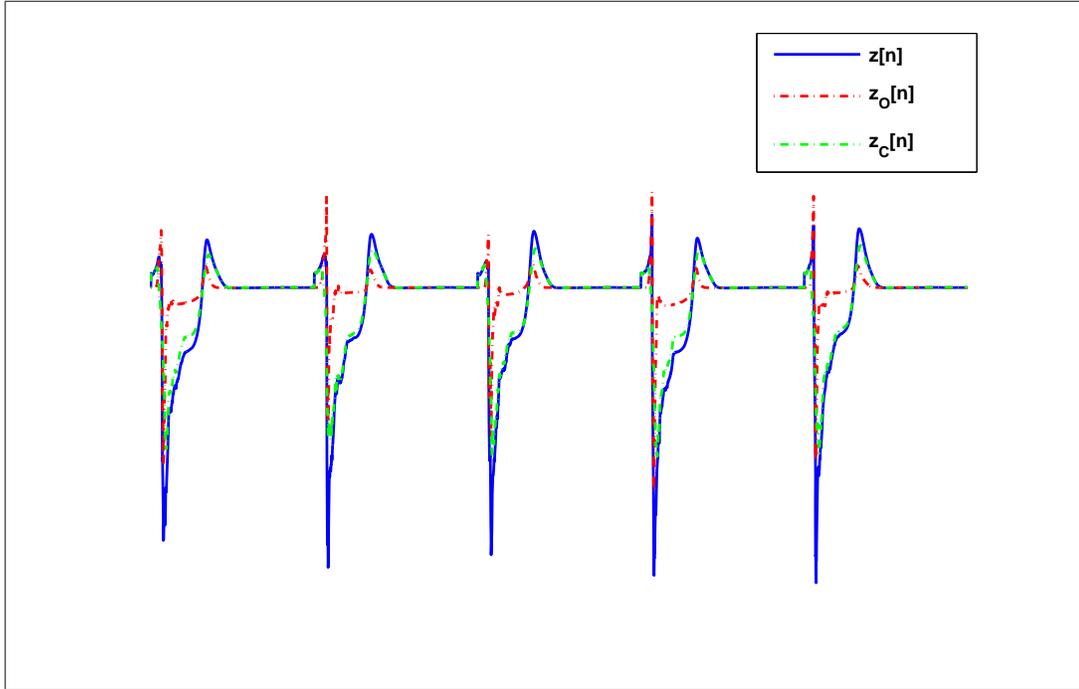


Figura 6.1: Simulación de EGM intracavitarios. Los EGM $z[n]$, $z_O[n]$ y $z_C[n]$ son inducidos, respectivamente, por tres regiones V , V_O y V_C , que satisfacen $V = V_O \cup V_C$ y $V_O \cap V_C = \emptyset$. Como consecuencia, $z[n] = z_O[n] + z_C[n]$.

asignado al dipolo bioeléctrico v -ésimo.

Sean V_O y V_C las regiones de la fuente bioeléctrica V que contienen los dipolos bioeléctricos $\mathbf{J}_n^T[k, v]$ cuyos índices v satisfacen, respectivamente, $1 \leq v \leq N_O$ y $N_O + 1 \leq v \leq N_V$. Por definición, ambas regiones satisfacen asimismo $V = V_O \cup V_C$ y $V_O \cap V_C = \emptyset$. Entonces, como consecuencia de la propiedad de linealidad de (6.1), la señal $z[k]$ puede descomponerse en dos señales $z_O[k]$ y $z_C[k]$ inducidas, respectivamente, por las regiones V_O y V_C :

$$z[k] = \sum_{v=1}^{N_O} \mathbf{L}_n[v] \cdot \mathbf{J}_n^T[k, v] + \sum_{v=N_O+1}^{N_V} \mathbf{L}_n[v] \cdot \mathbf{J}_n^T[k, v] = z_O[k] + z_C[k] \quad (6.2)$$

Esta descomposición puede efectuarse para cualesquiera dos subconjuntos del conjunto de índices definido por $1 \leq v \leq N_V$. A diferencia de escenarios reales, en los cuales solamente tenemos acceso a la señal electrofisiológica inducida toda la fuente bioeléctrica, en una simulación numérica es posible sintetizar las señales

inducidas por las regiones contenidas dentro de la fuente bioeléctrica. En la Figura 6.1 se ilustra la descomposición de $z[k]$ en dos señales $z_O[k]$ y $z_C[k]$ inducidas por dos regiones, V_O y V_C , de la fuente bioeléctrica V tales que $V = V_O \cup V_C$ y $V_O \cap V_C = \emptyset$. En el siguiente apartado presentaremos un método basado en la síntesis de las señales inducidas por regiones dentro de la fuente bioeléctrica para estimar la medida asociado MSD_n .

6.2.2. Estimación de la DCM

En la Sección 5.4 propusimos una medida de la contribución de una región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada por un sistema de electrodos. Esta medida, denotada DCM_n , se basa en el cálculo de la DCM entre la señal inducida por dicha región y la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica. Para fuentes bioeléctricas de dinámica simple obtuvimos, mediante manipulación simbólica, una expresión para el cálculo de la medida DCM_n . En el caso tratado en el Ejemplo 1 del Apartado 5.4.2 demostramos que, para una fuente perfectamente incorrelacionada consistente en dipolos esféricos de idéntica potencia, la medida DCM_n depende únicamente de la función de sensibilidad del sistema de electrodos. Por lo tanto, si bien la medida DCM_n está definida sobre las señales electrofisiológicas inducidas por regiones de la fuente bioeléctrica, en determinados casos teóricos es posible reducir esta medida a una expresión que depende únicamente de los parámetros de los modelos que describen la dinámica de la fuente, de un lado, y las propiedades de captación del sistema de electrodos, de otro. Para estos casos disponemos, pues, de un procedimiento de cálculo de la medida DCM_n que no requiere operar directamente sobre las propias señales involucradas. No obstante, este procedimiento de cálculo de la medida DCM_n asociada a una región de la fuente bioeléctrica puede ser impracticable cuando no se dispone de una descripción de la dinámica de segundo orden de la fuente o cuando dicha dinámica es compleja.

En aquellos casos en los que se disponga de un modelo matemático del me-

canismo que genera la fuente bioeléctrica, se puede realizar una estimación de la medida DCM_n de una región a partir de señales sintetizadas mediante simulaciones numéricas. La generación de señales electrofisiológicas sintéticas ha sido introducida en el Apartado 6.2.1. Entonces, si disponemos de un método numérico para generar sintéticamente señales electrofisiológicas, la DCM estimada de una región V_O de la fuente bioeléctrica V es:

$$D\hat{C}M\{V_O\} = \frac{1}{K} \sum_{n=1}^K (z[k] - z_O[k])^2 \quad (6.3)$$

donde k es el instante de tiempo, $1 \leq k \leq K$, $z[k]$ es la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica V y $z_O[k]$ es la señal inducida por la región V_O . Ambas señales, $z[k]$ y $z_O[k]$, pueden sintetizarse a partir de la versión discretizada de la ecuación de síntesis de la electrofisiología (6.1), para lo cual es necesario simular la distribución espacial de dipolos y calcular de la función de sensibilidad asociada al sistema de electrodos. Si estimamos la potencia media de la señal electrofisiológica $z[k]$ mediante:

$$\hat{P}_{zz} = \frac{1}{K} \sum_{n=1}^K (z[k])^2 \quad (6.4)$$

entonces la DCM normalizada a la potencia media de la señal captada, $D\hat{C}M_n\{V_O\}$, se puede estimar como:

$$D\hat{C}M_n\{V_O\} = \frac{D\hat{C}M\{V_O\}}{\hat{P}_{zz}} \quad (6.5)$$

Por lo tanto, mediante la simulación de la dinámica de una distribución espacial de dipolos y la generación, a través de la versión discretizada de la ecuación de síntesis de la electrofisiología (6.1), de las señales electrofisiológicas inducidas por la fuente bioeléctrica y por una región de la misma, es posible estimar numéricamente la contribución dicha región a la señal electrofisiológica captada. Este método es común a cualquier dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica, ya sean dinámicas sencillas que pueden ser tratadas mediante procedimientos de cálculo

simbólico, o dinámicas más complejas. No obstante, mientras un procedimiento de cálculo simbólico proporcionan resultados exactos, el procedimiento basado en simulaciones numéricas lleva asociado errores de estimación. Además, para que la estimación (6.5) de la medida DCM_n sea válida, es necesario asumir que ésta sea ergódica. Bajo la asunción de ergodicidad, la esperanza estadística de una variable aleatoria en el espacio de fases puede ser intercambiada por el promedio temporal de sus realizaciones [72]. En resumen, los promedios temporales involucrados en las expresiones (6.3) y (6.4) son estimadores válidos únicamente si los procesos estocásticos involucrados son ergódicos.

6.2.3. Estimación de regiones de mínimo volumen

La resolución de una señal electrofisiológica a un nivel α fue definida en el Capítulo 5 como la menor región de la fuente bioeléctrica, V_R , que tiene una medida asociada $DCM_n\{V_R\}$ menor o igual que un nivel aceptable α . Cuando la medida DCM_n se obtiene mediante métodos basados en simulaciones numéricas, esto es, a través de la generación de señales electrofisiológicas mediante simulaciones numéricas, impondremos, consecuentemente, que el estimador de su medida de contribución asociada, $D\hat{C}M_n\{V_R\}$, sea menor o igual que el nivel α . En principio, pueden existir infinitas regiones V_m de la fuente bioeléctrica que satisfacen $DCM_n\{V_m\} \leq \alpha$. Como consecuencia, en la estimación de la resolución de una señal electrofisiológica es necesario construir un procedimiento algorítmico para determinar, entre dichas regiones, la región de menor tamaño que define la resolución.

Para determinar la resolución de una señal electrofisiológica mediante simulaciones numéricas, proponemos estudiar familias de regiones anidadas de la fuente bioeléctrica. Estas familias son sucesiones de M regiones V_m de la fuente bioeléctrica V , tales que $V_{m+1} \subset V_m$. Adicionalmente, vamos a imponer $V_1 = V$ y $V_M = \emptyset$. En primer lugar, para cada familia estimamos la medida $D\hat{C}M_n\{V_m\}$ asociada a toda región V_m , así como su tamaño, $m(V_m)$. En segundo lugar, para cada nivel

aceptable α buscamos entre todas las familias la región V_m de menor tamaño que satisface $D\hat{C}M_n\{V_m\} \leq \alpha$. Esta región es la resolución de la señal captada. En este trabajo proponemos estudiar tres familias de regiones de la fuente bioeléctrica:

- *Mínima sensibilidad creciente* (mSC). La sucesión de regiones de la fuente bioeléctrica satisface que la sensibilidad mínima del sistema de electrodos es mayor en V_{m+1} que en V_m .
- *Máxima sensibilidad decreciente* (MSD). La sucesión de regiones de la fuente bioeléctrica satisface que la sensibilidad máxima del sistema de electrodos es menor en V_{m+1} que en V_m .
- *Máximo radio decreciente* (MRD). La sucesión de regiones de la fuente bioeléctrica se construye incluyendo aquellos puntos situados a una distancia del centro de masas de la fuente menor que un radio predeterminado. Dicho radio es menor en V_{m+1} que en V_m .

A partir de la estimación de las medidas $D\hat{C}M_n\{V_m\}$ y $m(V_m)$, para cada región de las familias de regiones de la fuente bioeléctrica, mSC, MSD y MRD, podemos determinar por inspección las regiones de tamaño mínimo, $V_R(\alpha)$, cuyas medidas satisfacen, para cada nivel α , $D\hat{C}M_n\{V_R(\alpha)\} \leq \alpha$. La función $V_R(\alpha)$ establece, pues, la resolución de la señal electrofisiológica captada para cada nivel α .

Como consecuencia de la definición de resolución, es de esperar que señales electrofisiológicas generadas por dinámicas de la fuente y funciones de sensibilidad distintas estén caracterizadas por resoluciones distintas. Esta observación quedó plasmada en el Apartado 5.4.3, en el que se obtuvo la resolución cuando las funciones de sensibilidad son de tipo armónico esférico, la fuente bioeléctrica está perfectamente incorrelacionada y los dipolos son, respectivamente, esféricos y elípticos. En aquél apartado ilustramos cómo diferencias en la dinámica de la fuente bioeléctrica, reflejadas en diferencias de excentricidad en los dipolos bioeléctricos, dan lugar a diferentes resoluciones. Por lo tanto, una familia arbitraria de dinámicas de la fuente bioeléctrica estará caracterizada por un rango de resoluciones para un mismo sistema de electrodos. Este rango puede interpretarse

como un error de medida intrínseco a la definición de resolución. Por otro lado, cuando dos dinámicas de la fuente distinta estén caracterizadas por la misma resolución, diremos que ambas dinámicas son equivalentes desde el punto de vista de su resolución. Consecuentemente, una familia de dinámicas equivalentes están caracterizadas por un único valor de resolución.

6.3. Estimación de la envolvente espectral

En el Apartado 5.5.3 definimos la envolvente espectral de una señal electrofisiológica como la respuesta en frecuencia del sistema lineal y escalar equivalente. Dicho sistema lineal y escalar equivalente parte de la asunción de que dipolos de la fuente bioeléctrica tienen, aisladamente, idéntica dinámica de segundo orden. Entonces, el espectro en potencia de la señal electrofisiológica captada es el producto de la envolvente equivalente por el espectro en potencia de la fuente. Adicionalmente, distinguimos dos casos particulares de fuentes bioeléctricas cuyos dipolos tienen idéntica dinámica de segundo orden, a saber, fuentes perfectamente incorrelacionadas y fuentes perfectamente correlacionadas, e inferimos diferencias entre las envolventes espectrales teóricas de ambos casos. Por un lado, cuando la distribución espacial de dipolos bioeléctricos está perfectamente incorrelacionada, demostramos que la envolvente espectral es plana, es decir, su valor es el mismo para todas las frecuencias. Por otro lado, cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente correlacionada demostramos que la envolvente espectral se obtiene aplicando el operador generalizado de Fourier-Stieltjes \mathcal{FS} respecto a la distribución de la diferencia de tiempos de activación dF_ζ sobre una función $R_{hh}(\zeta)$ construida a partir de la función de sensibilidad del sistema de electrodos. A modo de ejemplo, cuando la distribución espacial de dipolos está perfectamente correlacionada y la función de sensibilidad es tipo pulso sobre una región de la fuente bioeléctrica, V_O , se demostró que la envolvente espectral equivale a la función característica de la distribución de las tiempos de activación generada en V_O .

En esta sección proponemos caracterizar la envolvente del sistema equivalente a través de la estimación de la resolución del sistema de electrodos. Con este fin, aproximamos la función de sensibilidad del sistema de electrodos por una función tipo pulso definida sobre la región de resolución, $V_R(\alpha)$. Para caracterizar la envolvente utilizamos el ancho de banda equivalente, definido como la frecuencia donde la envolvente equivalente se anula por primera vez. Si la fuente bioeléctrica está perfectamente incorrelacionada y los dipolos de la misma tienen la misma estadística de segundo orden, la envolvente equivalente es plana y el ancho de banda equivalente es infinito. Por tanto, el espectro en potencia captado será igual al espectro del dipolo. Más aún, el espectro es idéntico para señales electrofisiológicas caracterizadas por resoluciones distintas. Si asumimos, sin embargo, que la fuente bioeléctrica está perfectamente correlacionada en la región V_R , la envolvente equivalente puede no ser plana. Para simplificar el procedimiento, suponemos una relación lineal entre la máxima diferencia de tiempos de activación, ζ_{max} , y la longitud del mayor eje de V_R , $l(V_R)$, es decir, $\zeta_{max} \propto l(V_R)$. En otras palabras, imponemos una diferencia de tiempos de activación entre dos dipolos proporcional a la distancia que los separa. El ancho de banda, BW , se estima entonces mediante $BW = 1/(2\pi\zeta_{max})$ (véase Apartado 5.5.3). Por tanto, los anchos de banda de dos sistemas de electrodos, A y B , de resoluciones V_{RA} y V_{RB} , respectivamente, están relacionadas por la siguiente expresión:

$$\frac{BW_A}{BW_B} = \frac{\zeta_{maxB}}{\zeta_{maxA}} = \frac{l(V_{RB})}{l(V_{RA})} \quad (6.6)$$

A partir de (6.6) podemos, pues, relacionar los anchos de banda de las envolventes equivalentes de las señales electrofisiológicas inducidas en dos sistemas de electrodos distintos por la misma fuente bioeléctrica. Esta relación es de especial utilidad cuando se compare el espectro de EGM unipolares y bipolares registrados simultáneamente en DAI.

6.4. Resolución y espectro en DAI

La detección de arritmias y su redetección después de la aplicación de una terapia eléctrica fallida dependen del proceso de sensado en EGM intracavitarios y de la definición de métodos de detección apropiados. Adicionalmente, la calidad de la información contenida en los EGM intracavitarios depende de la configuración del sistema de electrodos [34] [77] [49] [65] [23]. El diseño de la configuración de electrodos puede influir sobre características fundamentales del EGM tales como la duración de las deflexiones [34], el registro de artefactos [98] y la latencia del sensado [31] [45]. Es habitual atribuir estas discrepancias entre distintos sistemas de electrodos a diferencias en su resolución. Hasta la fecha, la estimación de la resolución de sistemas de electrodos en DAI se ha realizado de manera cualitativa a través del análisis de la función de sensibilidad en medios infinitos y homogéneos. Cuando los electrodos se encuentran espacialmente próximos, el módulo de la función de sensibilidad decae más rápidamente con la distancia que otra configuración de electrodos más distantes [6]. Como consecuencia, se suele asumir que la región que define la resolución de configuraciones unipolares en DAI es más extensa que la región de resolución de configuraciones bipolares. Es, precisamente, esta característica de las configuraciones bipolares la que explica que sean éstas las configuraciones utilizadas para estimar el ritmo cardiaco en DAI. Adicionalmente, a partir de consideraciones cualitativas, se suele asumir que las configuraciones bipolares integradas tienen una región de resolución más extensa que en configuraciones bipolares dedicadas, aunque menos extensa que en configuraciones unipolares.

Hasta la fecha no se ha aplicado ningún método cuantitativo de estimación del alcance de una configuración de electrodos en DAI. En esta sección analizamos cuantitativamente la resolución de EGM intracavitarios registrados en DAI mediante configuraciones de electrodos unipolares, bipolares integradas y bipolares dedicadas. Dicho análisis está basado en el método de estimación basado en simulaciones numéricas presentado en la Sección 6.2. Para ello, en primer lugar calculamos la función de sensibilidad de las configuraciones unipolar, bipolar

integrada y bipolar dedicada sobre un modelo computacional realista del tórax humano. En segundo lugar, implementamos numéricamente un modelo de la actividad eléctrica del tejido cardiaco. Este modelo numérico nos permite simular la generación de dipolos bioeléctricos en el miocardio ventricular. A través de la ecuación de síntesis de la electrofisiología sintetizamos, en tercer lugar, EGM intracavitarios y, estimamos la medida DCM_n asociada a las familias de regiones mSC, MSD y MRD. A partir del estudio de la medida DCM_n de diferentes regiones del miocardio ventricular, estimamos cuantitativamente la resolución de cada configuración de electrodos y las comparamos. Finalmente, nos basamos en las resoluciones estimadas para extraer conclusiones acerca del espectro en potencia de los EGM intracavitarios captados. Estas observaciones realizadas desde una perspectiva teórica son comparadas con los resultados experimentales obtenidos a partir del análisis espectral de EGM almacenados en DAI, que fue presentado en el Capítulo 3.

6.4.1. Modelo anatómico

Un modelo anatómico del cuerpo humano define la geometría del medio conductor en el cual se establecen gradientes de potencial eléctrico como consecuencia de la actividad de los tejidos y órganos eléctricos. En una descripción completa del cuerpo humano como medio conductor es necesario especificar, adicionalmente, la conductividad de cada uno de los puntos que lo integran. Las diferencias regionales del valor de la conductividad hacen del cuerpo humano un medio heterogéneo. Estas diferencias regionales en el valor de la conductividad se deben a diferencias en las propiedades eléctricas de los tejidos de que está compuesto el cuerpo humano. En la Tabla 6.1 se muestran los valores típicos de las resistividades de varios medios conductores de los que consta el cuerpo humano [71]. Como puede observarse, el aire, contenido en los pulmones, es el medio de mayor resistividad, mientras que el volumen sanguíneo es el medio de menor resistividad. Es importante notar que, para las frecuencias de interés, los medios conductores

Medio conductor	Resistividad ($\Omega \cdot cm$)
Aire	10^{10}
Músculo esquelético	400
Grasa	2000
Hueso	2000
Pulmones	1325
Estómago	400
Riñón	600
Hígado	600
Músculo cardíaco	450
Grasa cardíaca	2000
Volumen sanguíneo	150
Otros órganos	460

Tabla 6.1: Resistividades de órganos y tejidos humanos.

bioeléctricos pueden considerarse puramente resistivos [118].

En electrofisiología cardíaca se han utilizado modelos anatómicos de distinta complejidad, desde planos infinitos paralelos [6], pasando por geometrías esféricas [73] [133] [134], hasta geometrías más detalladas obtenidas mediante la aplicación de tecnologías de imagen médica, tales como la resonancia magnética, a modelos anatómicos realistas [136]. Una vez definida la geometría y su resistividad, es posible calcular el potencial eléctrico inducido en cada punto del modelo anatómico cuando se define una fuente bioeléctrica en el mismo. Las geometrías más sencillas pueden ser analizadas mediante la manipulación simbólica de las expresiones matemáticas que describen las relaciones entre las variables eléctricas. No obstante, en geometrías realistas es necesario acudir a técnicas numéricas de resolución en electromagnetismo, tales como el Método de Elementos Finitos (MEF) o el Método de Diferencias Finitas (MDF) [67]. Nuestro estudio se basa en el MDF para la resolución de los potenciales eléctricos en el cuerpo humano. En una aproximación basada en MDF, el medio conductor se discretiza en elementos que forman una red resistiva. Esta red resistiva es el equivalente discreto de la ecuación de Poisson, que describe la relación entre las variables bioeléctricas en problemas de cuasi-estática. Debido a la dimensionalidad del problema, para resolver el potencial eléctrico en cada punto del cuerpo humano, es necesario utilizar

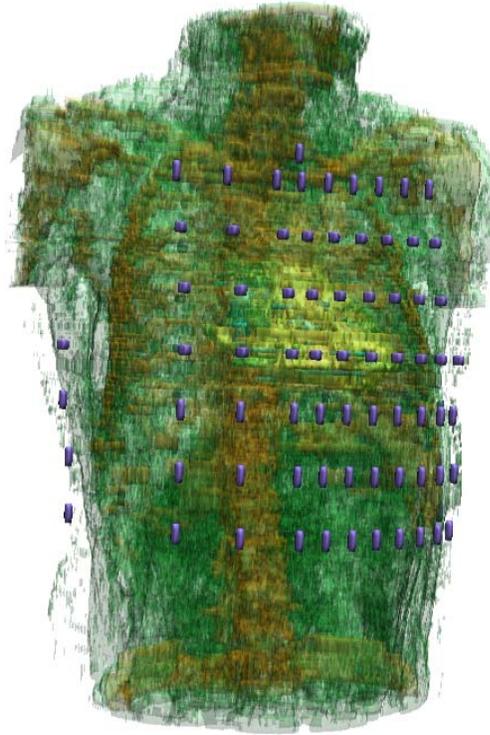


Figura 6.2: Modelo anatómico del tórax humano basado en VHM.

métodos de cálculo iterativos [67].

En este estudio utilizamos el modelo anatómico realista de tórax definido en la base de datos *Visible Human Man* [1]. El modelo de tórax implementado es una red resistiva que consta de 2.7 millones de nodos y en él se identificaron 20 tipos de tejidos y órganos (Figura 6.2). Las resistividades de dichos tejidos y órganos se recogen en [71]. Cada nodo de la red resistiva tiene unas dimensiones de $1.67mm \times 1.67mm \times 4mm$ en el corazón y $1.67mm \times 1.67mm \times 8mm$ en el resto de tejidos. A partir del modelo del cuerpo humano como medio conductor, podemos calcular la función de sensibilidad de un sistema de electrodos basados en el principio de reciprocidad (véase Apartado 5.3.2). Según el principio de reciprocidad, la función de sensibilidad de un sistema de electrodos en un punto del medio conductor es igual al gradiente del potencial eléctrico en dicho punto, con signo opuesto, que se genera cuando el sistema de electrodos introduce una corriente unidad en el medio conductor. El modelo anatómico, además de proporcionar la

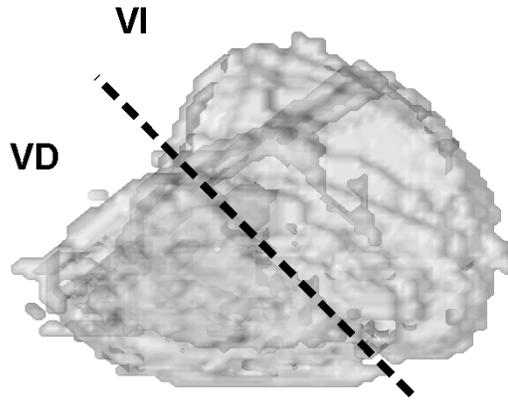


Figura 6.3: Vista superior de un corte transversal de los ventrículos definidos en VHM. Los ventrículos derecho e izquierdo son, respectivamente, las regiones situadas por debajo y por encima de la línea punteada.

geometría del medio conductor, define la geometría de la fuente bioeléctrica. En electrofisiología cardiaca, la fuente bioeléctrica de interés es el corazón. El resto de fuentes bioeléctricas se pueden considerar como fuentes de ruido. El modelo geométrico de fuente bioeléctrica define las ubicaciones de los elementos de que consta y sus conexiones. Como consecuencia de la naturaleza distribuida y excitable del tejido cardiaco, el modelo geométrico del tejido cardiaco juega un papel fundamental en el establecimiento de patrones topológicos de actividad eléctrica. Para estudiar la resolución de EGM en DAI nos restringimos a las cavidades ventriculares. En la Figura 6.3 se muestra el modelo anatómico del ventrículo derecho (VD) y del ventrículo izquierdo (VI). Sobre este sustrato anatómico implementamos el modelo de actividad eléctrica del tejido cardiaco y simulamos la generación de una distribución espacial de dipolos bioeléctricos. Basados en esta geometría de fuente, estimamos la resolución de las configuraciones unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada en DAI.

6.4.2. Modelo de fuente bioeléctrica cardiaca

La simulación de la activación eléctrica miocárdica mediante la implementación computacional de modelos matemáticos ha sido ampliamente utilizada en electrofisiología cardiaca [166] [162] [111] [136]. Dichos modelos han ayudado a comprender con mayor profundidad los mecanismos de las arritmias, las propiedades del automatismo, la conducción y los circuitos de reentrada. Fenómenos más complejos como la actividad fibrilatoria han sido también abordados con estas técnicas, e incluso se ha conseguido predecir algunos efectos de los fármacos antiarrítmicos sobre la fibrilación ventricular y otras arritmias.

Los principales modelos de activación se suelen clasificar en dos grandes grupos. El primero de ellos se basa en el formalismo del autómatas celular. Dentro de este formalismo, el tejido cardiaco se modela como una rejilla de elementos discretos interconectados entre sí. Cada uno de estos elementos, o autómatas, se comporta como una máquina de estados que puede adoptar un número finito de estados permitidos. Las reglas de transición entre estados dependen del estado actual y del estado de los elementos vecinos. Las transiciones entre estados individuales rigen la evolución y el comportamiento del sistema en su conjunto y, en general, son deterministas, y bajo las mismas condiciones iniciales el sistema evoluciona de manera idéntica. Los autómatas celulares son fáciles de programar y permiten simulaciones rápidas con una carga computacional moderada; sin embargo, presentan limitaciones cuando se emplean para tratar fenómenos complejos de gran interés en electrofisiología cardiaca, como los efectos de curvatura de los frentes de activación. El segundo grupo de modelos están basados en ecuaciones del tipo reacción-difusión. Los sistemas de reacción-difusión se describen mediante ecuaciones en derivadas parciales, y constan de dos tipos de variables: variables de excitación y variables de relajación. En general, las variables involucradas son magnitudes biofísicas microscópicas, como el potencial de membrana y las corrientes iónicas. Estos modelos son más realistas y reproducen mejor situaciones complejas, pero requieren una carga computacional elevada.

Nuestro modelo de activación eléctrica del tejido cardiaco se basa en el formalismo del autómata celular y se construye a partir de las propiedades de restitución eléctrica del tejido cardiaco [122] [4]. Según las propiedades de restitución del tejido cardiaco, tanto la duración del potencial de acción (DPA) como la velocidad de conducción (VC) del impulso eléctrico dependen de la frecuencia de estimulación a la que se encuentra sometido el tejido. Una frecuencia elevada reduce el intervalo diastólico (ID), condicionando una DPA breve y una VC baja, mientras que una frecuencia de estimulación baja produce el fenómeno contrario. En nuestro modelo de activación eléctrica del tejido cardiaco, cada una de las celdas que componen el tejido cardiaco pueden adoptar tres estados, a saber, reposo, refractario A y refractario B . Durante el estado de reposo, la celda está relajada y puede ser excitada por celdas adyacentes. En el estado refractario A , la celda está excitada y tiene la capacidad de excitar celdas vecinas. Por último, en refractario B la celda sigue excitada, pero carece de la capacidad de excitar su vecindad. El estado refractario A se mantiene durante una fracción F de la DPA, que en nuestras simulaciones fijamos a $F = 0,1$. Durante el resto de la DPA, la celda permanece en período refractario B , para pasar a continuación al valor de reposo, que se corresponde con el ID. La transición entre estados está regida por tres leyes: repolarización parcial (transición de refractario A a refractario B), repolarización total (transición de refractario B a reposo) y despolarización (transición de reposo a refractario A). Tanto la repolarización parcial como la repolarización total tienen lugar de manera determinista, una vez es conocido el instante de despolarización y la DPA, que es determinada por su correspondiente curva de restitución en función del ID previo. La despolarización, por el contrario, está definida en términos probabilísticos y se basa en dos factores: por un lado, la excitabilidad de la celda (E) y, por otro lado, la cantidad de excitación alrededor de la celda (Q). Si denotamos por P_j^{exc} a la probabilidad de que la celda j -ésima sea excitada, estos dos factores se combinan en la fórmula:

$$P_j^{exc} = K \cdot E \cdot Q = K \cdot E \cdot \sum_{i \neq j} \frac{A_i}{d_{ij}^2} \quad (6.7)$$

donde i es una celda de la vecindad, K es un factor de proporcionalidad, A_i es el estado binario de excitación de la celda i -ésima (1 en refractario A , 0 en otro caso), y d_{ij} es la distancia entre los centros de las celdas i y j . La excitabilidad de la celda E se determina a partir de la curva de restitución de VC, de manera que a mayor VC, mayor E y, por tanto, mayor probabilidad de excitación.

6.4.3. Modelos de función de sensibilidad

La función de sensibilidad caracteriza las propiedades de captación de un sistema de electrodos en un medio conductor cuando la fuente bioeléctrica se modela como una distribución espacial de dipolos. La obtención de una función de sensibilidad requiere, por lo tanto, una descripción eléctrica del sistema de electrodos y del medio conductor. Para analizar las propiedades de resolución de sistemas de electrodos en DAI, utilizamos el modelo del cuerpo humano como medio conductor que presentamos en el apartado anterior. Dicho modelo está basado en la base de datos del VHM. La aplicación de MDF proporciona una red resistiva cuyos nodos están conectados por unas resistividades que dependen de las características eléctricas de los tejidos que modelan. A partir de esta modelo conductor del cuerpo humano definimos tres sistemas de electrodos en DAI, a saber, configuración unipolar, configuración bipolar integrada y configuración bipolar dedicada. La configuración unipolar se define como un electrodo puntual ubicado cerca del ápex del VD más la carcasa del dispositivo, de geometría paralelepípedica y situada a la altura del pectoral izquierdo. Las configuraciones bipolares se definieron en el VD (Figura 6.4). La configuración bipolar integrada se define como un electrodo puntual cerca del ápex del VD más un electrodo alargado, próximo al anterior, que discurre en paralelo al septum. La configuración bipolar dedicada se define como dos electrodos puntuales próximos entre sí y ubicados cerca del ápex.

Esta descripción del cuerpo humano como medio conductor y de los sistemas de electrodos nos proporciona los elementos necesarios para calcular las funciones de sensibilidad. Las funciones de sensibilidad de los sistemas de electrodos fueron cal-

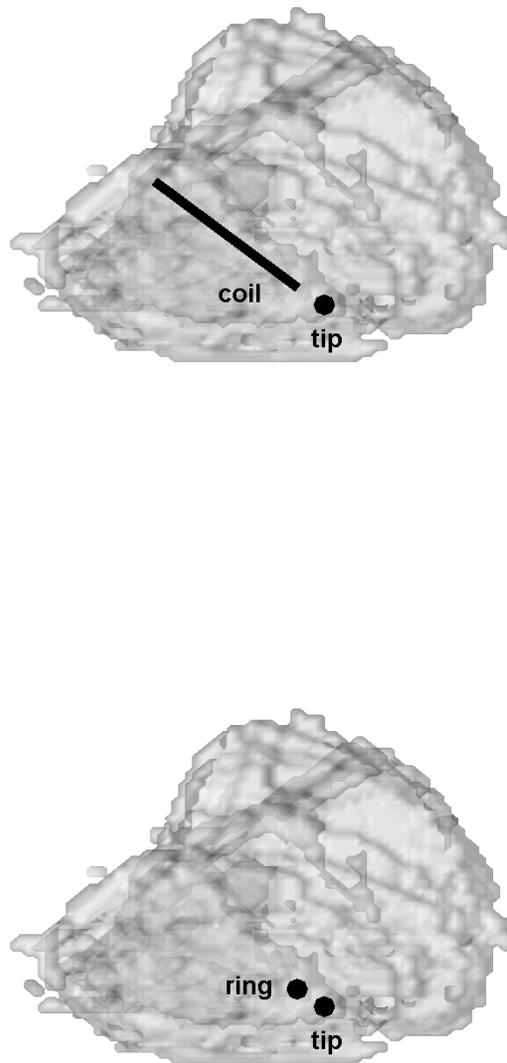


Figura 6.4: Configuraciones bipolares en DAI. El modelo de configuración bipolar integrado consta de dos electrodos, un electrodo puntual ubicado cerca del ápex ventricular, *tip*, y un electrodo alargado, *coil*, próximo al anterior. El modelo de configuración bipolar dedicado consta de dos electrodos puntuales, el electrodo *tip* ubicado cerca del ápex ventricular, y el electrodo *ring*, próximo al anterior.

culadas aplicando el principio de reciprocidad. Según el principio de reciprocidad, la función de sensibilidad de un sistema de electrodos en un punto es igual, y de signo opuesto, a la corriente inducida en ese punto cuando el sistema de electrodos inyecta en el medio conductor una corriente recíproca. Siguiendo este principio, aplicamos una corriente recíproca a los sistemas de electrodos definidos sobre el modelo del cuerpo humano basado en MDF y calculamos el potencial eléctrico inducido en cada uno de sus puntos. A continuación, calculamos el gradiente de dicho potencial, a partir del cual obtenemos la función de sensibilidad.

6.4.4. Estimación de la contribución

El cálculo de la medida DCM_n asociada a distintas regiones del miocardio ventricular es el paso previo a la estimación de la resolución de EGM registrados en DAI. En este apartado, para cada uno de los sistemas de electrodos implementados analizamos la DCM_n de las regiones pertenecientes a las familias mSC, MSD y MRD, previamente definidas (véase Apartado 6.2.3). Con este fin, para cada región V_O del miocardio ventricular, V , en primer lugar estimamos la medida $D\hat{C}M_n\{V_O\}$ mediante simulaciones numéricas. A continuación, calculamos el tamaño de V_O , $m(V_O)$. La estimación $D\hat{C}M_n\{V_O\}$ se realiza generando sintéticamente los EGM inducidos por todo el miocardio ventricular, V , y por la región V_O . Para ello, se simula la estimulación del ápex ventricular a una tasa de 60 latidos por minuto. A partir de la simulación de la actividad eléctrica del miocardio ventricular, se simula una distribución espacial de dipolos bioeléctricos. Esta distribución de dipolos se combina a través de la versión discretizada de la ecuación de síntesis de la electrofisiología, y con un peso determinado por las funciones de sensibilidad de las configuraciones de electrodos.

Las simulaciones muestran que, para todas las configuraciones de electrodos y familias de regiones miocárdicas, el incremento del tamaño de la región V_O lleva asociado una reducción de la estimación $D\hat{C}M_n\{V_O\}$. Esta observación se ilustra en las Figuras 6.5, 6.6 y 6.7, en las que se representan, respectivamente, para

las configuraciones unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada, las curvas que relacionan $D\hat{C}M_n\{V_O\}$ con el tamaño de V_O . En efecto, según (6.2), cuanto mayor es la región ventricular V_O , más próxima es V_O al miocardio ventricular V y, por lo tanto, mayor similitud presentan los EGM inducidos, $z_O[n]$ y $z[n]$. Asimismo, como es de esperar, la estimación DCM_n se anula cuando $V_O = V$, es decir, cuando $m(V_O) = m(V)$ y es la unidad cuando $V = \emptyset$, es decir, cuando $m(V_O) = 0$.

La pendiente de las curvas de $D\hat{C}M_n\{V_O\}$ frente al tamaño de V_O aporta información sobre el tipo de convergencia. Esta pendiente puede interpretarse como la tasa de convergencia de $z_O[n]$ a $z[n]$, cuando V_O tiende a V . Como se puede observar en las Figuras 6.5, 6.6 y 6.7, esta tasa de convergencia es distinta de una familia a otra. En los tres sistemas de electrodos estudiados, la tasa de convergencia de la familia mSC es la más rápida para regiones pequeñas, mientras que la tasa de convergencia de la familia MSD es la más lenta. Esta observación tiene sentido, ya que las regiones miocárdicas definidas en la familia mSC siempre incluye las regiones donde la función de sensibilidad toma mayores valores, de manera que regiones consecutivas excluyen progresivamente aquellas zonas del miocardio de menor sensibilidad. Las simulaciones indican, por tanto, que las regiones miocárdicas de mínimo volumen pertenecen a la familia mSC. Como consecuencia, bajo las condiciones de las simulaciones, la resolución de las tres configuraciones de electrodos estudiadas se corresponde con las regiones del miocardio de mayor sensibilidad, esto es, con la familia de regiones mSC.

Finalmente, podemos comparar las curvas $D\hat{C}M_n\{V_O\}$ frente al tamaño de V_O de cada sistema de electrodos estudiado. En las Figuras 6.5, 6.6 y 6.7, podemos observar que las tasas de convergencia son mayores para los electrodos bipolares dedicados, seguidos de los bipolares integrados y, por último, de los unipolares. Esta observación es consistente con el hecho de que en medios infinitos y homogéneos, el módulo de la función de sensibilidad de una configuración unipolar decae de manera inversamente proporcional al cuadrado de la distancia al sistema de electrodos, mientras que el módulo de la función de sensibilidad de una configuración bipolar decae de manera inversamente proporcional al cubo de dicha distancia [65]. Por

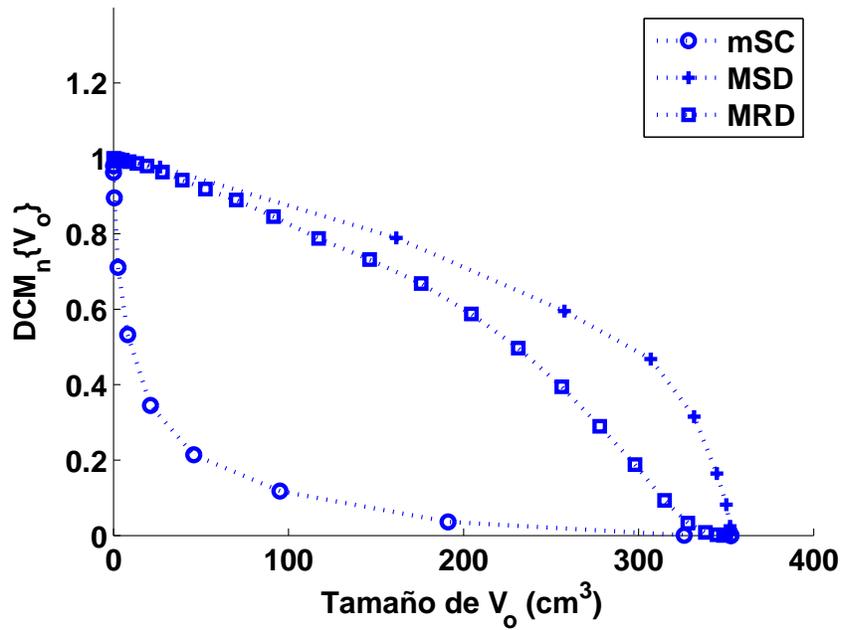


Figura 6.5: Curvas de $MSD_n \{V_o\}$ frente al tamaño de V_o para las familias de regiones mSC, MSD y MRD, en la configuración de electrodos unipolar.

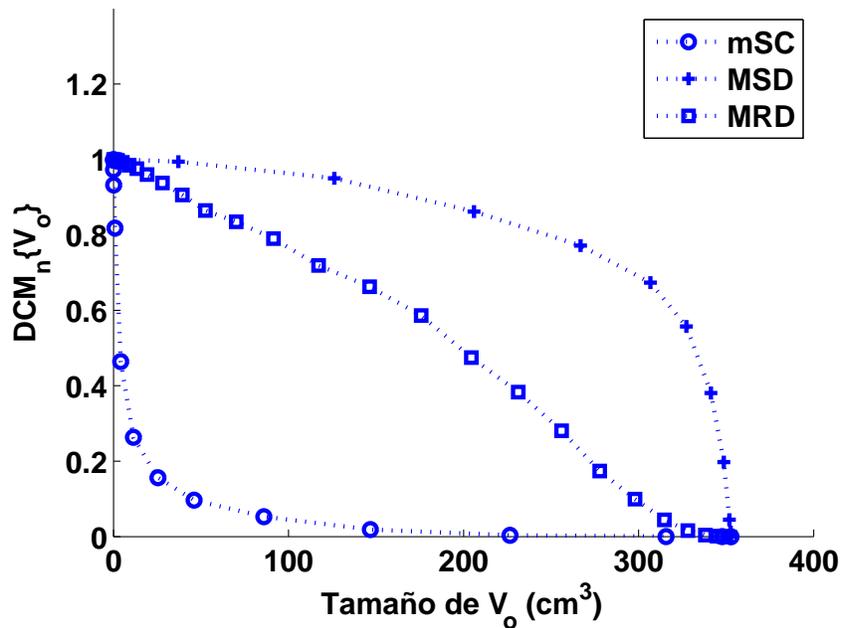


Figura 6.6: Curvas de $MSD_n \{V_o\}$ frente al tamaño de V_o para las familias de regiones mSC, MSD y MRD, en la configuración de electrodos bipolar integrada.

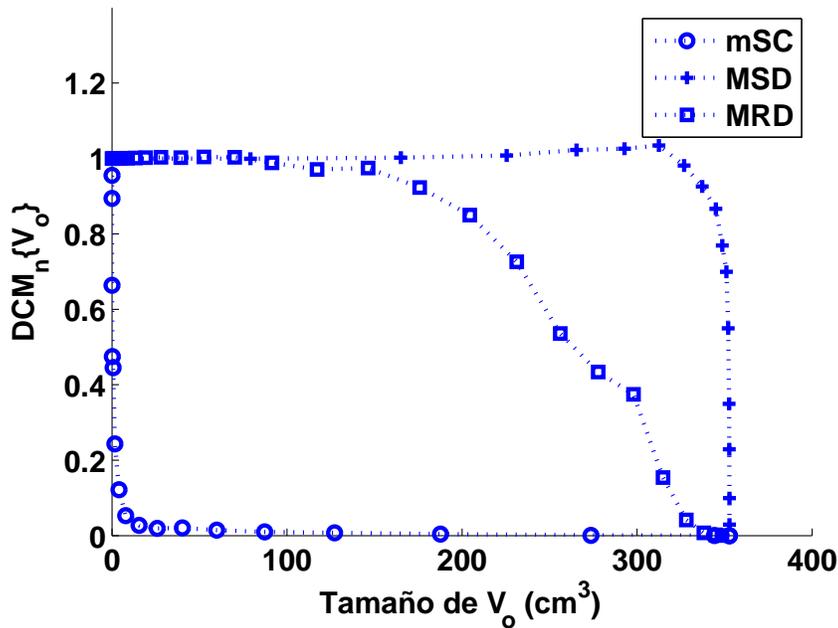


Figura 6.7: Curvas de $MSD_n \{V_o\}$ frente al tamaño de V_o para las familias de regiones mSC, MSD y MRD, en la configuración de electrodos bipolar dedicada.

tanto, se puede esperar que la tasas de convergencia sean mayores en configuraciones bipolares que en configuraciones unipolares. Consecuentemente, la resolución de sistemas de configuraciones bipolares será siempre menor que la resolución de configuraciones unipolares.

De este análisis se desprende, pues, que en las condiciones bajo las cuales se han realizado las simulaciones numéricas, las regiones de mínimo volumen que definen la resolución de un EGM en DAI pertenecen a la familia mSC. Esta característica es, en principio, común a cualquier señal electrofisiológicas medida por un sistema de electrodos en las mismas condiciones.

6.4.5. Estimación de la resolución

Las simulaciones numéricas indican que la resolución a nivel α de los sistemas de electrodos estudiados se corresponde con la región V_o de la familia mSC cuya medida MSD_n satisface $DCM_n \{V_o\} = \alpha$. A partir de esta observación podemos construir una curva que relaciona, para cada sistema de electrodos, el tamaño de

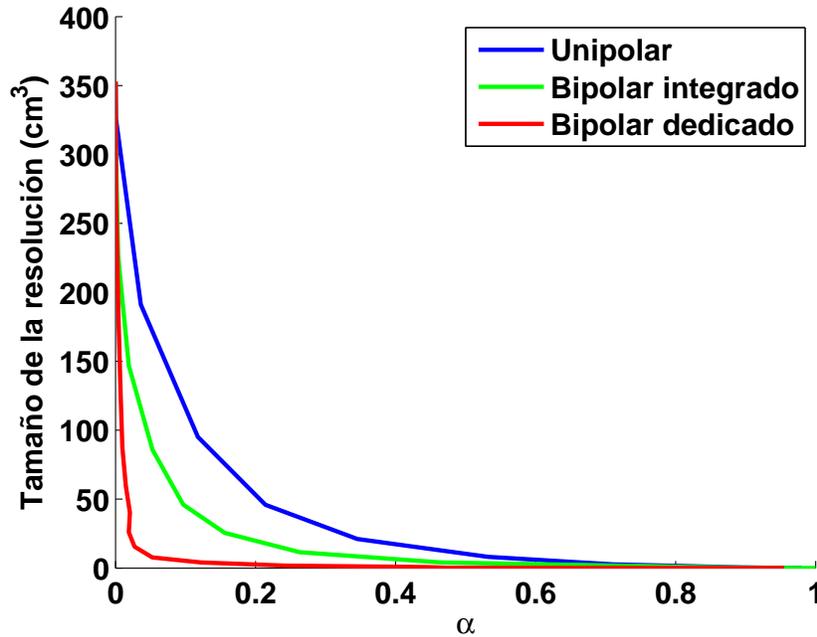


Figura 6.8: Tamaño de la región de resolución de las configuraciones unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada en función del nivel de MSD_n aceptable α .

la resolución y el nivel de resolución α . En la Figura 6.8 se muestran estas curvas para las configuraciones unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada en DAI. Es importante notar, en primer lugar, que el tamaño de la región de resolución es una función decreciente del nivel α , de manera que cuanto más próximo es α a la unidad, menor es la extensión de la resolución. Este comportamiento es consecuencia de la propia definición de resolución. En efecto, la única región que satisface un medida $DCM_n = 0$ es la totalidad del miocardio ventricular. Si se toleran medidas DCM_n mayores de cero, un mayor número de regiones del miocardio ventricular de tamaño menor satisfacen las restricción sobre el DCM_n , por lo que el tamaño de la mínima región disminuye. Finalmente, si se tolera un $MSD_n = 1$, cualquier región de tamaño nulo satisface esta restricción.

La pendiente de las curvas del tamaño de la región de resolución frente a α refleja la tasa de decaimiento del módulo de la función de sensibilidad con la distancia. En el caso de la configuración bipolar dedicada dicha pendiente es la más pronunciada, seguida de la bipolar integrada y, por último, de la unipolar.

Para cada valor de α , el tamaño de la región de resolución es menor para el bipolar dedicado, seguido del bipolar integrado y del unipolar. Nuestro estudio confirma que la resolución de la configuración unipolar es la más extensa, mientras que la resolución de la configuración bipolar dedicada es la más reducida. La resolución de la configuración bipolar integrada está a medio camino entre una y otra.

La distribución de las regiones de resolución aportan información sobre el origen anatómico de las señales registradas mediante el sistema de electrodos. En las Figuras 6.11, 6.10 y 6.9 se muestran, respectivamente, las regiones de resolución de la configuración unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada, cuando $\alpha = 0.1$. Como se puede observar, la resolución de la configuración unipolar es la que ocupa una región miocárdica más extensa, mientras que la bipolar dedicada es la que ocupa una región más reducida. Esta observación concuerda con la información contenida en las curvas de tamaño de la resolución frente a α (Figura 6.8). Para $\alpha = 0.1$, los tamaños de las regiones de resolución de las configuraciones unipolar, bipolar integrada y bipolar dedicada son, respectivamente, 100cm^3 , 50cm^3 y 10cm^3 . Es importante notar que dichas regiones siempre se distribuyen en la proximidad de los electrodos, siguiendo su ubicación y geometría. En la configuración unipolar la resolución se distribuye uniformemente por el miocardio ventricular; en la bipolar dedicada, la resolución está concentrada cerca del ápex; por último, en la bipolar integrada, la resolución se distribuye a lo largo del septo y anteriormente.

6.4.6. Comparación de espectros

En el Capítulo 4 propusimos una clasificación de la dinámica de las fuentes bioeléctricas basada en un parámetro de segundo orden, a saber, la longitud de correlación λ_c de la distribución espacial de dipolos que definen la fuente. En un extremo, cuando $\lambda_c = 0$ hablamos de fuentes perfectamente incorrelacionadas. En el otro extremo, si $\lambda_c = \infty$, hablamos de fuentes perfectamente correlacionadas. Entre ambos extremos, para longitudes de correlación finitas y no nulas, situamos las fuentes parcialmente correlacionadas. Adicionalmente, propusimos otra cate-

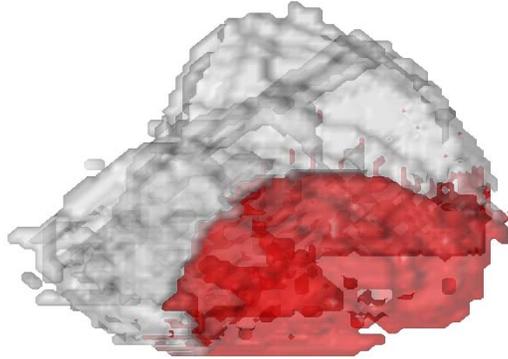


Figura 6.9: En rojo, región de resolución en el miocardio ventricular de una configuración unipolar en DAI.

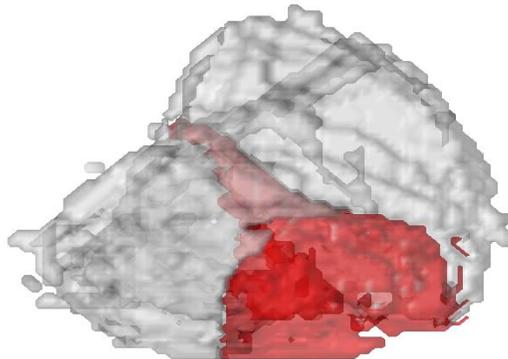


Figura 6.10: En rojo, región de resolución en el miocardio ventricular de una configuración bipolar integrada en DAI.

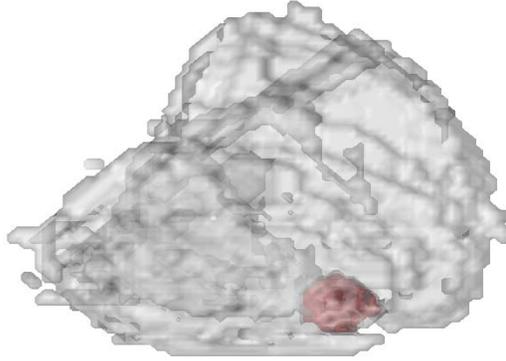


Figura 6.11: En rojo, región de resolución en el miocardio ventricular de una configuración bipolar dedicada en DAI.

goría de fuentes, las fuentes disociadas, consistentes en regiones bioeléctricamente activas independientes. A partir de dicha clasificación, en el Capítulo 5 estudiamos las propiedades del espectro de señales electrofisiológicas inducidas en sistemas de electrodos por fuentes bioeléctricas. En el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos observamos que el modelo espectral equivalente difería entre fuentes perfectamente correlacionadas y fuentes perfectamente incorrelacionadas. Concretamente, demostramos que en el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente incorrelacionados, el modelo espectral equivalente es independiente de la resolución del sistema y, por lo tanto, la envolvente espectral es plana. Por el contrario, en el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados, el modelo espectral equivalente depende de la resolución del sistema. El caso de fuentes disociadas se reduce, trivialmente, al estudio independiente de cada una de las regiones independientes de que se compone la fuente.

La clasificación de los ritmos cardiacos según su dinámica de segundo orden

es, pues, fundamental para analizar el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas captadas. Por ejemplo, si suponemos que los elementos que componen un sincitio del tejido cardiaco tienen una dinámica intrínseca idéntica, los ritmos altamente regulares y organizados, tales como el ritmo sinusal (RS) y el flúter auricular (FLA), podrían modelarse dinámicamente como dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados. Como consecuencia, podríamos deducir que, durante RS y FA, la envolvente espectral equivalente depende de la resolución del sistema de electrodos. De esta manera, podríamos esperar que el ancho de banda de la envolvente espectral equivalente fuera menor en sistemas caracterizados por resoluciones extensas que en sistemas caracterizados por menores resoluciones más estrechas, tal y como se expresa en (6.6).

Las diferencias espectrales entre señales electrofisiológicas inducidas por fuentes perfectamente correlacionadas y fuentes perfectamente incorrelacionadas puede ser la base sobre la que se investigue el grado de correlación en ritmos cuya dinámica aún no ha sido firmemente establecida, como los ritmos fibrilatorios. Existen dos teorías sobre la dinámica fibrilatoria. La primera de ellas, desarrollada por Gordon Moe [100], concibe un ritmo fibrilatorio como una dinámica altamente desorganizada. La segunda, por el contrario, postula una dinámica altamente organizada para los ritmos fibrilatorios, al menos dentro de regiones delimitadas [166].

A partir del formalismo que hemos desarrollado en los capítulos 4 y 5, podríamos deducir características espectrales distintas según una y otra teoría. Suponiendo que todos los elementos de los sincitios del tejido cardiaco tienen una dinámica idéntica, si la dinámica fibrilatoria está altamente desorganizada, entonces podríamos modelarla como dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente incorrelacionados y el espectro observado sería independiente de la resolución del sistema de electrodos. No obstante, si la dinámica fibrilatoria está altamente organizada, entonces podríamos modelarla como dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados y el espectro observado dependería de la resolución del sistema de electrodos. Específicamente, podríamos esperar que EGM unipolares tuvieran un ancho de banda espectral

menor que EGM bipolares, ya que los primeros se caracterizan por una resolución más extensa que los segundos.

En el Capítulo 3 el análisis de EGM registrados mediante distintos sistemas de electrodos en DAI reveló características espectrales dependientes de la configuración del sistema de electrodos. Como consecuencia, apoyados en nuestro formalismo espectral, de esta observación podemos deducir que, durante FV, o bien los dipolos no están idénticamente distribuidos y muestran diferencias regionales, o bien la dinámica fibrilatoria está altamente organizada. Una opción plausible y en concordancia con los resultados del análisis espectral de EGM reales es que la dinámica fibrilatoria esté parcialmente correlacionada. No obstante, el desconocimiento del diseño de la etapa de filtrado en el DAI constituye un obstáculo en la cuantificación de la longitud de correlación característica de este ritmo, ya que dicho diseño puede afectar el ancho de banda observado.

6.5. Conclusiones

En este capítulo hemos analizado desde un enfoque teórico la resolución espacial y el espectro en potencia de EGM intracavitarios registrados en DAI. Nuestro análisis se ha apoyado en el formalismo que desarrollamos en los Capítulos 4 y 5, mediante el cual describimos la relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica de segundo orden de las fuentes bioeléctricas que las inducen, de otro. Además, hemos optado por una descripción realista de la dinámica del tejido cardiaco, de las propiedades conductoras del tórax humano y de las características de los sistemas de electrodos en DAI. Como consecuencia de esta descripción, el análisis desarrollado en este capítulo se basa en técnicas de simulación numérica, a diferencia de los casos prácticos estudiados en los Capítulos 4 y 5, que fueron abordados mediante manipulación simbólica.

El procedimiento de análisis basado en técnicas de simulación numérica que hemos desarrollado ha partido, por lo tanto, de tres modelos numéricos, a saber,

un modelo de la dinámica del tejido cardiaco, un modelo de las propiedades conductoras del tórax humano y, por último, un modelo de las características de los sistemas de electrodos. Nuestro modelo de la dinámica del tejido cardiaco es un autómatas celular regido por las curvas de restitución eléctrica de la DPA y de la VC. Este modelo es computacionalmente eficiente y tiene la potencia necesaria para reproducir fenómenos complejos. El modelo de tórax humano como conductor bioeléctrico se basa en la base de datos VHM. Mediante la incorporación de las propiedades geométricas y eléctricas de los sistemas de electrodos en DAI, hemos calculado la función de sensibilidad de cada uno de los sistemas de electrodos sobre el miocardio ventricular. Finalmente, combinando los modelos de dinámica del tejido cardiaco con la función de sensibilidad de cada sistema de electrodos, hemos simulado la captación de EGM intracavitarios en DAI.

Mediante la simulación de EGM intracavitarios hemos estimado la DCM_n asociada a cada región del miocardio ventricular, a partir de la cual hemos determinado la resolución espacial asociada a cada EGM intracavitario. Nuestro análisis ha confirmado que la resolución espacial de EGM unipolares es la más extensa, seguida de EGM bipolares integrados y, por último, EGM bipolares dedicados. Por lo tanto, los EGM unipolares recogen actividad globalmente, mientras que los EGM bipolares dedicados lo hacen más localmente. Este resultado debe ser, pues, considerado cuando se desarrollan algoritmos de análisis de EGM en DAI.

Finalmente hemos analizado cualitativamente el espectro en potencia de EGM registrados en DAI. Nuestro análisis demuestra, en primer lugar, que la envolvente espectral equivalente depende de la longitud de correlación de la dinámica cardiaca. Concretamente, si los dipolos bioeléctricos que se generan en el tejido cardiaco están perfectamente incorrelacionados, la envolvente espectral es plana. Por el contrario, si los dipolos bioeléctricos están perfectamente correlacionados, dicha envolvente depende de la resolución espacial asociada a los EGM registrados. A partir de estas observaciones, nuestro análisis predice que, cuando los dipolos bioeléctricos están perfectamente correlacionados, en el caso de EGM unipolares la distribución espectral de potencia debe estar más concentrada a frecuencias bajas

que en el caso de EGM bipolares. En el análisis espectral de EGM reales registrados durante FV que fue presentado en el Capítulo 3 pudimos constatar este comportamiento. Por lo tanto, de nuestro análisis se desprende que durante FV en humanos, o bien la dinámica local del miocardio ventricular es altamente heterogénea, o bien es homogénea y la longitud de correlación no es despreciable. Estas observaciones pueden tener profundas repercusiones sobre el posteriores análisis de los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV en humanos.

Capítulo 7

Discusión y conclusiones

En este último capítulo recopilamos las aportaciones originales presentadas en la presente Tesis Doctoral y proponemos líneas futuras de investigación que pueden desarrollarse a partir de la metodología que hemos planteado y de los resultados que hemos obtenido. Con esta finalidad, en primer lugar proporcionamos una breve panorámica de la aplicación de técnicas de análisis espectral a la electrofisiología cardiaca. En segundo lugar, justificamos nuestra elección del desfibrilador automático implantable (DAI) como marco experimental apropiado para estudiar los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la fibrilación ventricular (FV). En tercer lugar, resumimos nuestras aportaciones en el ámbito del análisis espectral de señales electrofisiológicas. Finalmente, exponemos nuestras conclusiones y proponemos escenarios futuros de investigación que pueden partir del estudio presentado en esta Tesis Doctoral.

7.1. Análisis espectral en electrocardiología

Las técnicas de análisis espectral han sido ampliamente utilizadas en electrofisiología cardiaca. Las primeras aplicaciones del análisis espectral a la electrofisiología cardiaca se desarrollaron en el campo de la instrumentación médica, dentro del cual se perseguía determinar unos requisitos mínimos de ancho de banda que garantizaran el registro de eventos cardiacos de interés. Adoptando esta perspec-

tiva, algunos autores, como Myers, sostenían que el análisis espectral carecía de relevancia clínica y su importancia radicaba exclusivamente en su aplicación al diseño de los circuitos del sistema de adquisición [105]. Entre las principales contribuciones del análisis espectral al diseño de instrumentación médica destacan los primeros trabajos de Langner en la década de los años 50 del siglo pasado sobre las componentes de alta frecuencia en el electrocardiograma (ECG) [79]. Más adelante, en la década de los 70, Myers et al estudiaron el espectro en energía de las deflexiones de electrogramas (EGM) intracavitarios, determinando una frecuencia de pico (FP) situada en torno a 20 Hz y una frecuencia de corte a 6 dB de 30 Hz [105]. Poco después, Kleinert et al estimaron una frecuencia de corte a 3 dB comprendida entre 20 y 40 Hz [74] y Parsonnet et al constataron diferencias entre las frecuencias de corte a 6 dB de EGM auriculares y ventriculares, así como un incremento del ancho de banda de EGM bipolares comparado con el ancho de banda de EGM unipolares [114]. También en este ámbito Mørkrid analizó el espectro de EGM durante ritmo sinusal (RS) y FV, y recomendó circuitos de sensado con una frecuencia de corte de 10 Hz [102].

A raíz de la difusión de métodos computacionales para estimar el espectro en potencia de señales, el espectro de las señales electrofisiológicas cardiacas comenzó a analizarse desde un punto de vista clínico. El objetivo perseguido mediante estas aplicaciones era revelar en el dominio de la frecuencia patrones ocultos en el dominio temporal. Golden estudió el espectro del ECG registrado en pacientes sanos [50]. Posteriormente, Nygard et al [84], Herbschleb et al [56] y Nolle et al [41] analizaron el espectro del ECG antes y durante episodios de FV. Estos trabajos preliminares revelaron en el espectro del ECG durante FV una concentración de potencia en una banda estrecha de frecuencias, centrada alrededor de la FP. Más adelante, otros autores caracterizaron la evolución temporal de episodios de FV a partir de índices espectrales basados en transformaciones tiempo-frecuencia y modelos autorregresivos (AR). Dzwonczyk et al propusieron un método de estimación de la duración de un episodio de FV a partir de la evolución de la frecuencia mediana (FM) del ECG, es decir, del centro de masas del espectro en potencia [35].

Baykal et al estudiaron la duración de la FV mediante el análisis de parámetros del modelo AR del ECG [10]. El éxito de la aplicación de la terapia de desfibrilación fue abordado analizando parámetros espectrales o combinaciones de los mismos. Brown et al utilizaron la FM del ECG para predecir el éxito de la desfibrilación en experimentos con animales [20]. Stewart et al [146] y Allen et al [3] estudiaron la relación entre el éxito de la desfibrilación y la FP en ECG registrados en pacientes bajo observación en una unidad de emergencias coronarias. Strohmer et al se basaron en una combinación de varios parámetros, entre ellos la FM, la FP y la amplitud del ECG para estimar el éxito de la desfibrilación [147]. Eftestøl et al analizaron la utilidad de varios índices espectrales, entre los cuales destacan la FM y la FP, para predecir el éxito de la desfibrilación [37]. Por último, Jekova et al han estudiado recientemente la capacidad de predicción de seis parámetros derivados del ECG, entre los que se encuentra la FP [64].

La posibilidad de describir en el dominio de la frecuencia señales cardiacas abrió las puertas al diagnóstico de arritmias mediante índices espectrales y al consiguiente diseño de métodos de detección y discriminación de arritmias. Forster y Weaver extendieron métodos previos de detección de FV en ECG basados en la estimación de la potencia relativa en una banda centrada en la FP, y propuso un método consistente en la comparación de la potencia distribuida en distintas bandas del espectro en potencia [44]. Recientemente, Hoppe et al desarrollaron un método para separar la fibrilación auricular (FA) del flúter auricular (FLA) basado en el análisis de la FP [61]. La detección de taquicardia ventricular (TV) a partir del análisis espectral de EGM intracavitarios no ha proporcionado, sin embargo, resultados concluyentes [81]. Entre los trabajos más destacados se encuentran los de Pannizo y Furman, que propusieron un método de detección de TV basado en la estimación de la FP [112], y los de Lindsay et al, que desarrollaron un método espectral para diferenciar a partir del ECG pacientes con TV sostenida de pacientes sin TV sostenida [82]. Por el contrario, la detección de fibrilación en EGM intracavitarios arrojó resultados más prometedores [66]. Dichos métodos se basan en el análisis de las bandas espectrales de mayor concentración de potencia

en ritmos fibrilatorios y en ritmos normales. En este ámbito, Ropella et al desarrollaron un elegante método de análisis basado en la estimación de la función de coherencia entre EGM intracavitarios simultáneos para diferenciar distintos tipos de TV [132] [131].

La observación de rasgos distintivos en la representación espectral de señales registradas durante arritmias cardiacas ha ido acompañada frecuentemente de hipótesis sobre el modelo de dinámica espacio-temporal subyacente. La identificación de una FP bien definida en el ECG durante FV se ha propuesto como evidencia a favor de una actividad espacio-temporal altamente organizada [26]. Frente a esta postura está la interpretación tradicional, según la cual la fibrilación es un ritmo espacio-temporal desorganizado [100]. El análisis espectral se ha convertido en una herramienta complementaria para estudiar la organización espacio-temporal del tejido cardiaco. Cuando existen ritmos periódicos, como el RS o el FLA, la estimación de la organización espacio-temporal se realiza generalmente a través de la estimación de los tiempos de activación locales. Dichos tiempos de activación pueden ser identificados como deflexiones en EGM intracavitarios bipolares ubicados sobre el endocardio o sobre el epicardio [75] [11]. No obstante, el análisis de mapas de activación se asienta sobre varios supuestos [142]. En primer lugar, el EGM debe estar definido sin ambigüedades. En segundo lugar, se asume que los tiempos de activación pueden ser extraídos de manera fiable del EGM. Por último, es indispensable asumir que el ritmo a largo plazo puede estimarse a partir de observaciones a corto plazo. Dichas asunciones no siempre pueden garantizarse. Durante arritmias complejas, como la FA y la FV, los mapas de activación pueden tener una lectura complicada como consecuencia de la ausencia de deflexiones bien definidas y separadas que permitan identificar tiempos de activación [139]. Para sortear este obstáculo, Botteron y Smith diseñaron un método de medida de organización espacial basado en la cuantificación de la correlación entre EGM bipolares registrados simultáneamente en distintas posiciones del endocardio [18] [17], y Sih et al desarrollaron un método espectral basado en la función de coherencia [142]. Una de las técnicas más populares es la estimación local de la frecuencia dominante

(FD) en sistemas ópticos o electrodos bipolares. A partir de la estimación local de la FD pueden generarse mapas que representan la distribución espacial de la FD. En esta línea destacan los trabajos de Skanes et al [143], Mansour et al [90], Lazar et al [80], Sanders et al [139] y Atienza et al [7]. Un parámetro espectral propuesto para estimar la organización espacio-temporal es el índice de organización (IO) definido por Everett et al [39] [40]. La definición del IO parte de la asunción de que un espectro de apariencia armónica en una señal captada por un sistema de electrodos global es consecuencia de una actividad espacio-temporal organizada.

La importancia de las técnicas espectrales ha dado lugar a trabajos sobre la interpretación y robustez de parámetros espectrales. Ng et al han estudiado recientemente la relación entre la FD y la tasa de activación local, así como el efecto de las características del EGM sobre la estimación de la FD [108]. Fischer et al han analizado el procedimiento de extracción de la FD y caracterizado el espectro de EGM intracavitarios [43]. Ng et al han dedicado dos trabajos al procedimiento técnico de estimación de la FD y a su interpretación [107] [109]. Berenfeld, asimismo, ha dedicado un tutorial a la obtención de la FD y a su aplicación en procedimientos de ablación durante FA [12]. No obstante, el efecto del sistema de adquisición sobre la medida de índices espectrales ha sido poco estudiado. En este ámbito, son de destacar los trabajos de Parsonnet et al, que constataron diferencias en el espectro de EGM unipolares y bipolares [114], y también los de Taneja et al, que observaron diferencias entre los espectros de EGM unipolares, bipolares dedicados, y bipolares integrados en DAI [150].

7.2. Estudio de los mecanismos de la FV en DAI

La caracterización de la FV basada en el ECG puede ser incompleta en humanos, ya que, debido a sus letalidad, puede ser difícil recopilar registros [25]. Por el contrario, el EGM intracavitario almacenado en DAI puede constituir un marco experimental apropiado. En primer lugar, como única terapia efectiva contra la FV, el DAI es un dispositivo muy extendido en el mundo occidental. La amplia

difusión del DAI, unida a la posibilidad de recuperar EGM registrados durante episodios de FV, daría acceso, pues, a un gran número de episodios de FV de diversa etiología y terminación. En segundo lugar, los dispositivos actuales pueden registrar simultáneamente eventos eléctricos mediante diferentes sistemas de electrodos. Por lo tanto, el DAI podría proporcionar descripciones complementarias del mismo episodio de FV mediante el análisis de los EGM registrados por cada sistema de electrodos. En tercer lugar, desde una perspectiva clínica, el historial y el seguimiento de un paciente portador de DAI podría complementar la descripción de un episodio de FV y, además, permitiría estudiar la reproducibilidad de las características estudiadas. Consecuentemente, es de esperar que el análisis retrospectivo de EGM intracavitarios almacenados en DAI aporte nueva evidencia experimental sobre los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV. Finalmente, si la FV presenta patrones de activación espacio-temporales, su cuantificación en señales registradas mediante sistemas de electrodos podría mejorar las prestaciones de los métodos automáticos de detección de FV en dispositivos implantables, así como la eficacia de la terapia de desfibrilación [150].

El análisis espectral de EGM intracavitarios almacenados en DAI puede, por lo tanto, arrojar luz sobre los mecanismos de génesis, perpetuación y terminación de la FV. La evidencia experimental extraída de tal análisis podría articularse a través de la definición de índices espectrales que cuantifiquen propiedades de la dinámica espacio-temporal del tejido cardíaco durante FV. El mayor reto de este planteamiento consistiría, entonces, en dotar a cada índice espectral definido sobre EGM registrados en DAI de un significado en términos de la dinámica cardíaca subyacente. De esta manera, información fisiológicamente relevante puede ser identificada y separada de otros efectos del sistema de medida, que está constituido, principalmente, por el sistema de electrodos. Por otro lado, debido a la reducción de dimensionalidad derivada de la integración de la dinámica tridimensional del corazón en la dinámica monodimensional de un EGM intracavitario, el estudio de la resolución espacial del sistema de electrodos en DAI debe ser considerado complementariamente. Desde esta perspectiva, cada índice espectral obtenido puede

considerarse descriptor de la dinámica de una región delimitada del corazón, esto es, de su resolución. No obstante, hasta la fecha, los trabajos de análisis espectral aplicados a DAI han sido escasos y se han basado, generalmente, en aproximaciones de tipo caja negra. Específicamente, no se ha cuantificado la robustez de los índices espectrales previamente definidos. Mediante el análisis de la robustez de un índice espectral se podría reducir el impacto negativo de fuentes de variabilidad externas en estudios poblacionales de EGM registrados durante FV. Adicionalmente, el análisis de robustez permitiría crear marcos experimentales commensurables y, al mismo tiempo, podría revelar aspectos previamente desconocidos de los propios índices espectrales.

7.3. Aportaciones originales presentadas

El trabajo que hemos presentado en esta Tesis Doctoral está enmarcado dentro del estudio de la dinámica de la FV mediante procesamiento digital de señales registradas por sistemas de electrodos. Nuestro objetivo general ha consistido en analizar las propiedades de captación de los sistemas de electrodos en DAI, con el fin de establecer cuáles son sus efectos sobre el espectro de EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV. Este objetivo general se ha articulado a través de tres objetivos específicos. El primer objetivo específico, de carácter experimental, ha consistido en la evaluación de la robustez de índices espectrales definidos sobre EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV. En el segundo objetivo específico, de carácter teórico, nos hemos propuesto construir un formalismo capaz de establecer una relación entre la resolución y el espectro en potencia de señales cardiacas, de un lado, y la dinámica del tejido cardiaco, de otro. El tercer objetivo específico ha sido el punto de convergencia de los dos objetivos precedentes. En este último objetivo nos hemos planteado analizar la resolución y el espectro en potencia de EGM intracavitarios registrados en DAI a partir de la dinámica del tejido cardiaco. Por lo tanto, la consecución del tercer objetivo específico puede servir tanto de explicación de las observaciones realizadas en el análisis experimen-

tal expuesto en el primer objetivo específico, como de corroboración del análisis puramente teórico plasmado en el segundo objetivo específico. Cada uno de los objetivos específicos han dado lugar, respectivamente, a las tres partes de que consta esta Tesis Doctoral, a saber, la Parte I, formada por los Capítulos 2 y 3, la Parte II, formada por los Capítulos 4 y 5 y, finalmente, la Parte III, formada por el Capítulo 6.

En el Capítulo 3 hemos estudiado mediante técnicas de análisis estadístico la robustez de una familia de índices espectrales frente a desviaciones en el diseño del sistema de electrodos. Nuestro análisis se ha apoyado sobre una base de datos consistente en EGM intracavitarios registrados en DAI durante FV, cuya densidad espectral de potencia hemos obtenido mediante técnicas FFT. En primer lugar, hemos constatado discrepancias, previamente observadas, en la distribución espectral de potencia de EGM registrados mediante distintas configuraciones de electrodos. Específicamente, el espectro en potencia de EGM unipolares muestra una mayor concentración de potencia sobre frecuencias bajas cuando es comparado con el espectro en potencia de EGM bipolares. En segundo lugar, el análisis de robustez de la familia de índices espectrales ha revelado que la frecuencia fundamental (FF) es el índice más robusto frente a cambios en el diseño del sistema de electrodos. Este resultado indicaría que la FF es una propiedad común a señales cardiacas registradas mediante distintas configuraciones de electrodos. Por el contrario, otros índices espectrales propuestos en la literatura han mostrado diferencias significativas cuando son medidos sobre EGM registrados mediante distintas configuraciones de electrodos. Específicamente, la FM es significativamente distinta en EGM unipolares, EGM bipolares integrados y EGM bipolares dedicados. De la misma manera, el IO presenta diferencias significativas si es estimado a partir de distintas configuraciones de electrodos.

En el Capítulo 4 hemos propuesto un formalismo matemático para describir la dinámica de segundo orden de sistemas constituidos por procesos distribuidos en el espacio. Entre estos sistemas se encuentran las fuentes bioeléctricas y, por ende, el tejido cardiaco. La finalidad del formalismo propuesto es doble. Por un lado,

este formalismo nos permite describir la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas. Por otro lado, este formalismo proporciona un marco conceptual riguroso para analizar la correlación y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas en función de la dinámica de las fuentes bioeléctricas que las inducen. Nuestro formalismo matemático se basa en el modelo habitual de fuente bioeléctrica como una distribución espacial de dipolos bioeléctricos. A través de la definición de la función de correlación distribuida, hemos construido una extensión del concepto habitual de correlación que permite describir la dinámica de segundo orden de distribuciones espaciales de dipolos bioeléctricos. Las principales propiedades de la función de correlación distribuida han sido enunciadas, demostradas e ilustradas. Seguidamente, a partir de la función de correlación distribuida hemos propuesto y estudiado tres modelos sencillos de dinámica de segundo orden para fuentes bioeléctricas. Estos tres modelos son, en primer lugar, el modelo de fuente perfectamente incorrelacionada, el modelo de fuente disociada y, finalmente, el modelo de fuente perfectamente correlacionada. Estos modelos, si bien constituyen idealizaciones de la dinámica espacio-temporal de fuentes bioeléctricas reales, podrían resultar de gran importancia para el estudio de las fuentes bioeléctricas. En primer lugar, estos modelos son susceptibles de manipulación simbólica, lo cual facilita los procedimientos prácticos de cálculo. En segundo lugar, como consecuencia de su sencillez, estos modelos son potentes herramientas conceptuales para estudiar la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas. Finalmente, a pesar de que estos modelos constituyen idealizaciones, en algunos casos pueden constituir modelos válidos de fuentes bioeléctricas reales. La definición de la función de correlación distribuida nos ha permitido, adicionalmente, proponer una clasificación de la dinámica de las fuentes bioeléctricas basada en la cuantificación de su grado de organización. Esta clasificación se apoya sobre el concepto de longitud de correlación espacial, λ_c . Según la longitud de correlación espacial, las fuentes bioeléctricas serán perfectamente incorrelacionadas, cuando $\lambda_c = 0$, perfectamente correlacionadas, cuando $\lambda_c = \infty$, y finalmente parcialmente correlacionadas cuando la longitud de correlación sea finita y no nula. Por lo tanto, a partir de la estimación de la

longitud de la correlación, es posible cuantificar el grado de organización espacial de la dinámica de las fuentes bioeléctricas. Finalmente, a partir de la función de correlación distribuida hemos definido la función de potencia media distribuida y la función de espectro distribuido. Asimismo, los modelos simplificados de dinámica espacio-temporal propuestos en este capítulo han sido caracterizados por sus funciones de potencia media distribuida y de espectro distribuido.

En el Capítulo 5 hemos establecido una relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica que las induce, de otro. Esta relación constituye un modelo espectral de las señales electrofisiológicas basado en la dinámica de segundo orden de las fuentes bioeléctricas. La descripción de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas se ha basado en el formalismo matemático desarrollado en el Capítulo 4, en el que hemos definimos estadísticos de segundo orden para sistemas distribuidos. A través de la ecuación de síntesis de la electrofisiología, hemos conectado la descripción de la dinámica espacio-temporal de la fuente bioeléctrica con la autocorrelación y el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas captadas. Nuestra definición de resolución de sistemas de electrodos ha partido de la propuesta de una medida de la contribución de cada región de la fuente bioeléctrica a la señal electrofisiológica captada. Dicha medida de contribución se basa en la cuantificación de la diferencia cuadrática media normalizada, DCM_n , entre la señal inducida por la región de la fuente bioeléctrica estudiada y la señal inducida por toda la fuente bioeléctrica. Esta medida es conveniente por dos motivos. Por un lado, es una medida de significado físico claro, ya que es de la misma naturaleza que la potencia media de una señal. Por otro lado, la DCM_n es una medida útil para describir sistemas cuasi-estáticos, puesto que establece una comparación entre señales en el mismo instante de tiempo sin tener en cuenta retardos en la transmisión de potencia desde la fuente al sistema de electrodos. A partir de la DCM_n hemos definido la resolución como la región de menor tamaño de la fuente bioeléctrica que tiene una DCM_n asociada menor o igual que un valor de referencia. En esta definición

de resolución hay que subrayar varios aspectos. En primer lugar, el cálculo de la resolución se basa en una medida de contribución, la DCM_n , definida sobre la señal electrofisiológica captada. De esta manera, cualquier enunciado que se realice sobre DCM_n podrá ser usado lícitamente para construir otro enunciado sobre la señal. Además, como la DCM_n es una medida definida sobre la señal captada, es válido comparar la resolución de distintos sistemas de electrodos, sin más que comparar las contribuciones de cada región de la fuente a las señales registradas por uno y por otro. En segundo lugar, es necesario establecer el valor de referencia. Dicho valor debe ser fijado a priori y debe ser el mismo para poder comparar objetivamente distintos sistemas de electrodos. Finalmente, nuestra definición de resolución tiene un significado físico intuitivo y, además, tiene en cuenta tanto las características del sistema de electrodos como la dinámica de la distribución espacial de dipolos, a partir de las cuales se sintetizan las señales electrofisiológicas. En un modelo esférico hemos comparado nuestra definición de resolución basada en la estimación de la DCM_n con el *Half Sensitivity Volume* (HSV) propuesto por Malmivuo y colaboradores [87]. Como hemos demostrado, nuestra propuesta de resolución espacial presenta varias ventajas sobre el HSV. En primer lugar, tiene en cuenta la forma de la función de sensibilidad, no solamente el punto en el que el módulo de la función de sensibilidad cae a la mitad. En segundo lugar, tiene un sentido físico claro y para distribuciones perfectamente incorrelacionadas se puede interpretar en términos de la potencia captada. Por último, puesto que está definido sobre la señal captada, la DCM_n puede utilizarse para realizar comparaciones justas entre configuraciones de electrodos distintas. Finalmente, en el Capítulo 5 hemos analizado el espectro en potencia de señales electrofisiológicas a partir de la dinámica espacio-temporal de las fuentes bioeléctricas que las inducen. De nuestro análisis ha resultado un modelo de contenido espectral de señales electrofisiológicas. Dicho modelo es una descripción de la naturaleza del espectro de las señales electrofisiológicas, que engloba los efectos de la dinámica de segundo orden de la fuente y los efectos del sistema de electrodos. El resultado del procedimiento descrito es un modelo espectral equivalente, que consiste en un sistema lineal y

escalar caracterizado por una respuesta en frecuencia, un espectro a la entrada al sistema y un espectro a la salida del sistema. En el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente incorrelacionados hemos demostrado que el espectro captado es independiente de la resolución del sistema de electrodos. No obstante, en el caso de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados hemos demostrado que el ancho de banda de la envolvente espectral equivalente depende de la resolución del sistema de electrodos. Específicamente, cuanto más extensa es la resolución, menor es el ancho de banda, por lo que es de esperar que dada fuente de dipolos bioeléctricos idénticamente distribuidos y perfectamente correlacionados, el espectro captado sea distinto en sistemas de electrodos de distinta resolución.

En el Capítulo 6 hemos analizado desde un enfoque teórico la resolución espacial y el espectro en potencia de EGM intracavitarios registrados en DAI. Nuestro análisis se ha apoyado en el formalismo que desarrollamos en los Capítulos 4 y 5, mediante el cual describimos la relación entre la resolución espacial y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas, de un lado, y la dinámica de segundo orden de las fuentes bioeléctricas que las inducen, de otro. Además, hemos optado por una descripción realista de la dinámica del tejido cardiaco, de las propiedades conductoras del tórax humano y de las características de los sistemas de electrodos en DAI. Como consecuencia de esta descripción, el análisis desarrollado en este capítulo se ha basado en técnicas de simulación numérica por ordenador, a diferencia de los casos prácticos estudiados en los Capítulos 4 y 5, que fueron abordados mediante manipulación simbólica. El procedimiento de análisis basado en técnicas de simulación numérica que hemos desarrollado ha partido, por lo tanto, de tres modelos numéricos, a saber, un modelo de la dinámica del tejido cardiaco, un modelo de las propiedades conductoras del tórax humano y, por último, un modelo de las características de los sistemas de electrodos. Nuestro modelo de la dinámica del tejido cardiaco es un autómata celular regido por las curvas de restitución eléctrica de la duración del potencial de acción y de la velocidad de conducción. Este modelo ha demostrado ser computacionalmente eficiente y tener

la potencia expresiva necesaria para reproducir fenómenos complejos. El modelo de tórax humano como conductor bioeléctrico se ha basado en la base de datos VHM. Mediante la incorporación de las propiedades geométricas y eléctricas de los sistemas de electrodos en DAI, hemos calculado la función de sensibilidad de cada uno de los sistemas de electrodos sobre el miocardio ventricular. Finalmente, combinando los modelos de dinámica del tejido cardiaco con la función de sensibilidad hemos simulado la captación de EGM intracavitarios en DAI. Mediante la simulación de EGM intracavitarios hemos estimado la DCM_n asociada a cada región del miocardio ventricular, a partir de la cual hemos determinado la resolución espacial asociada a cada EGM intracavitario. Nuestro análisis ha confirmado que la resolución espacial de EGM unipolares es la más extensa, seguida de EGM bipolares integrados y, por último, EGM bipolares dedicados. Por lo tanto, los EGM unipolares recogen actividad globalmente, mientras que los EGM bipolares dedicados lo hacen más localmente.

Finalmente hemos analizado cualitativamente el espectro en potencia de EGM registrados en DAI. Nuestro análisis demuestra, en primer lugar, que la envolvente espectral equivalente depende de la longitud de correlación de la dinámica cardiaca. Concretamente, si los dipolos bioeléctricos que se generan en el tejido cardiaco están perfectamente incorrelacionados, la envolvente espectral es plana. Por el contrario, si los dipolos bioeléctricos están perfectamente correlacionados, dicha envolvente depende de la resolución espacial asociada a los EGM registrados. A partir de estas observaciones, nuestro análisis predice que, cuando los dipolos bioeléctricos están perfectamente correlacionados, en el caso de EGM unipolares la distribución espectral de potencia debe estar más concentrada a frecuencias bajas que en el caso de EGM bipolares. En el análisis espectral de EGM reales registrados durante FV que fue presentado en el Capítulo 3 pudimos constatar este comportamiento. Por lo tanto, de nuestro análisis se desprende que durante FV en humanos, o bien la dinámica local del miocardio ventricular es altamente heterogénea, o bien es homogénea y la longitud de correlación no es despreciable.

7.4. Conclusiones y líneas futuras

El análisis que hemos desarrollado en esta Tesis Doctoral nos permite concluir que las características espectrales de las señales cardíacas no está determinado exclusivamente por la dinámica del tejido cardíaco subyacente, sino que además refleja las propiedades de captación el sistema de electrodos. Los resultados sobre los que nos apoyamos se basan en un modelo experimental de FV en DAI y en un modelo teórico basado en la ecuación de síntesis de la electrofisiología. Los resultados obtenidos a partir de ambas aproximaciones son consistentes y demuestran que la envolvente espectral de señales registradas mediante electrodos próximos es, en general, distinta a la envolvente espectral de señales registradas mediante electrodos más distantes. Específicamente, hemos demostrado que la resolución espacial del sistema de electrodos determina dicha envolvente espectral. En el caso de dinámicas cardíacas perfectamente correlacionadas, nuestro formalismo predice que cuanto más extensa es la resolución del sistema de electrodos implicado, mayor es la concentración de potencia en el espectro de baja frecuencia.

Estos resultados tienen implicaciones profundas sobre la interpretación de índices espectrales en términos del grado de organización espacio-temporal del tejido cardíaco subyacente. Varios autores han propuesto índices espectrales definidos sobre señales electrofisiológicas para determinar indirectamente el grado de organización del tejido cardíaco durante dinámicas fibrilatorias, por ejemplo, la FP [26], la FD [143] y el IO [39]. Nuestro análisis de la robustez de índices espectrales en DAI ha revelado, no obstante, una gran variabilidad que se puede adscribir al diseño del sistema del electrodos. La FF, denominada por otros autores FD, constituye una excepción y, en general, es robusta frente a cambios en el sistema de electrodos. Por el contrario, la FP y el IO son sensibles frente cambios en las especificaciones del sistema de electrodos. Como consecuencia, la cuantificación del grado de organización en el tejido cardíaco a través de la FP y el IO puede no estar siempre bien justificada, ya que su valor depende del diseño del sistema de electrodos, mientras que la cuantificación a través de la FF constituye una medida

indirecta de la dinámica cardíaca conveniente desde un punto de vista experimental. Mediante la identificación de los efectos del sistema de electrodos sobre el espectro en potencia de señales cardíacas podríamos, pues, crear marcos experimentales conmensurables en los cuales se minimice el efecto de agentes ajenos a la dinámica del propio tejido cardíaco. En este estudio hemos observado el efecto de las discrepancias en la configuración del sistema de electrodos. Este estudio podría ser extendido en el futuro para estudiar el efecto de otros parámetros del sistema de electrodos, tales como la ubicación, el tamaño y geometría de los electrodos y el material del que están fabricados. De esta manera se podrían determinar rangos dentro de los cuales las medidas de índices espectrales en distintos experimentos podrían considerarse conmensurables.

Estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta en el diseño de algoritmos de detección de arritmias basados en análisis espectral. En primer lugar, es necesario reflexionar sobre la interpretación de los índices espectrales a partir de los cuales se definen tales algoritmos. Si los índices no reflejan propiedades de la dinámica cardíaca, sino más bien propiedades del sistema de captación, pueden ser insuficientes para desarrollar algoritmos de detección de arritmias. Adicionalmente, si el diseño del sistema de electrodos tiene efectos apreciables sobre la medida de índices espectrales, un algoritmo de detección basado en análisis espectral que ha sido desarrollado bajo unas condiciones de captación determinadas puede no ser efectivo bajo otras condiciones de captación distintas. La FP, por ejemplo, es un índice que depende en gran medida del diseño del sistema de electrodos. Como hemos visto en nuestro análisis de robustez, la FP coincide en EGM unipolares con la FF, mientras que en EGM bipolares coincide con armónicos superiores. Por lo tanto, un algoritmo de detección de una arritmia desarrollado para EGM unipolares que se base en el valor numérico de la FP no podría ser aplicado, en principio, para detectar dicha arritmia en EGM bipolares. En resumen, basados en nuestro estudio recomendamos que la robustez de índices espectrales sea cuidadosamente evaluada durante el desarrollo de métodos de análisis de los mecanismos de las arritmias cardíacas. Dentro de esta línea, podemos extender el análisis de robustez

a otros parámetros del sistema de captación, tales como el diseño de los filtros de la etapa de acondicionamiento de la señal, y los parámetros propios de la etapa de procesado digital de señal.

En el estudio de la FV, los EGM intracavitarios registrados mediante DAI constituyen un marco experimental idóneo, tanto desde una perspectiva clínica como experimental. Desde un perspectiva clínica, el historial detallado y el seguimiento del paciente proporcionan valiosa evidencia experimental. A partir de esta información se pueden plantear estudios estadísticos comparando la medida de índices espectrales en pacientes con distintas patologías de base. En un estudio de este tipo es necesario tener en cuenta las consideraciones expuestas en esta sección, particularmente la necesidad de crear marcos experimentales robustos y conmensurables. Una vez más, para ello hay que identificar claramente las fuentes de variabilidad del escenario experimental, entre cuales podemos encontrar las propiedades de captación del sistema de electrodos.

Si bien el espectro de una sola señal cardiaca puede resultar insuficiente para determinar la dinámica cardiaca, el análisis de los espectros de señales cardiacas registradas simultáneamente pueden proporcionar un volumen de evidencia experimental muy valioso. A partir del marco teórico propuesto en esta Tesis Doctoral hemos demostrado que el grado de correlación espacial de fuentes bioeléctricas consistentes en dipolos idénticamente distribuidos puede ser analizado a partir del espectro de señales electrofisiológicas registradas simultáneamente por sistemas de electrodos caracterizados por distintas propiedades de captación. Concretamente, si los dipolos están perfectamente correlacionados la envolvente espectral captada depende de la resolución del sistema de electrodos, mientras que si los dipolos están perfectamente incorrelacionados, la envolvente espectral es independiente de las propiedades de captación. A partir de esta deducción y de la observación de que los espectros de EGM unipolares y bipolares registrados durante FV son distintos, hemos concluido que, durante FV, o bien los dipolos bioeléctricos no están idénticamente distribuidos, o bien están perfectamente distribuidos y la longitud de correlación espacio-temporal en el tejido cardiaco no es despreciable. Similares

consideraciones pueden ser valiosas en el análisis de los mecanismos de arritmias cardíacas a partir de señales electrofisiológicas.

El formalismo teórico que hemos presentado para analizar la resolución y el espectro en potencia de señales electrofisiológicas parte de una descripción de segundo orden de la dinámica de fuentes bioeléctricas. Esta descripción es aplicable, pues, a cualquier sistema físico que pueda describirse como un campo vectorial dinámico. En el caso de la electrofisiología, dicho campo vectorial dinámico se corresponde con una distribución de dipolos bioeléctricos en el espacio. Otras ramas de la electrofisiología, especialmente la electrofisiología neuronal, pueden beneficiarse de una descripción basada en nuestro formalismo. La electrofisiología neuronal es una disciplina madura y el estudio de la actividad eléctrica del cerebro a partir del electroencefalograma constituye una herramienta ampliamente extendida. Siguiendo el planteamiento propuesto en nuestro estudio, a partir de la descripción de la dinámica de segundo orden de las fuentes bioeléctricas podemos interpretar el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas que inducen. El enlace que hemos establecido entre el espectro en potencia de las señales electrofisiológicas y la dinámica de la fuente bioeléctrica puede servir de punto de partida para definir nuevos índices espectrales e interpretar el sentido de otros índices espectrales previamente propuestos. Este enfoque puede contribuir, por lo tanto, a desentrañar el significado de un índice espectral en función de la dinámica de la fuente bioeléctrica. Si bien nuestro planteamiento se limita a estadísticos de segundo orden, es decir, la autocorrelación y el espectro en potencia, la metodología que hemos desarrollado podría extenderse a otros estadísticos de orden superior tales como el biespectro. Los estadísticos de orden superior medidos en señales electrofisiológicas pueden proporcionar información valiosa sobre la dinámica de la fuente bioeléctrica que no se refleja en los estadísticos de segundo orden. En última instancia, por lo tanto, una interpretación rigurosa de estadísticos de orden superior medidos sobre señales electrofisiológicas deberá estar basada en un modelo de señal que incorpore una descripción de la dinámica de la fuente bioeléctrica.

Finalmente, las técnicas de simulación numérica desarrolladas en esta Tesis

Doctoral constituyen un objeto de estudio en sí mismas. El objetivo de estas técnicas de simulación numérica fue estimar la resolución espacial asociada a un sistema de electrodos cuando es aplicado a un volumen conductor en el que existe una fuente bioeléctrica. Las técnicas de simulación numérica nos han permitido superar las limitaciones de otros métodos tradicionales basados en análisis simbólico, difícilmente aplicables en escenarios complejos. Como toda técnica de estimación, en el cálculo de la resolución espacial basado en simulaciones numéricas debemos estudiar el error de estimación cometido. Este error puede ser identificado con errores o imprecisiones en el modelo numérico del sistema bioeléctrico. Existen varias fuentes de error en el modelo numérico del sistema bioeléctrico. En el modelo de volumen conductor podemos mencionar la geometría del tórax humano y la calidad del proceso de segmentación. En el modelo de sistema de electrodos destacan su geometría y tamaño, su ubicación y su orientación. Por último, en el modelo de activación del tejido cardiaco podemos identificar fuentes de error tales como el origen de la activación, la tasa de activación o la longitud de correlación. Todos estos factores pueden ser evaluados para cuantificar un rango de valores dentro de los cuales esperamos encontrar la resolución del sistema de electrodos estudiado.

Bibliografía

- [1] M. J. Ackerman, “The Visible Human Project,” *The Journal of Biocommunication*, vol. 18, p. 14, 1991.
- [2] E. Aliot, R. Nitzsché, and A. Ripart, “Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms,” *Europace*, vol. 6, pp. 273–286, Jul 2004.
- [3] J. Allen, A. Stewart, E. Carlisle, W. Kernohan, and A. Adgey, “Fibrillation Frequency And Ventricular Defibrillation,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 29 Oct-1 Nov 1992.
- [4] F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, A. García-Alberola, J. L. Rojo-Álvarez, J. J. Sánchez-Muñoz, J. Martínez-Sánchez, and M. Valdés-Chávarri, “Desarrollo de un modelo probabilístico de la actividad eléctrica cardíaca basado en un autómata celular,” *Revista Española de Cardiología*, vol. 58, pp. 41–47, Jan 2005.
- [5] A. Amann, U. Achleitner, H. Antretter, J. O. Bonatti, A. C. Krismer, K. H. Lindner, J. Rieder, V. Wenzel, W. G. Voelckel, and H.-U. Strohmenger, “Analysing ventricular fibrillation ECG-signals and predicting defibrillation success during cardiopulmonary resuscitation employing $N(\alpha)$ -histograms,” *Resuscitation*, vol. 50, pp. 77–85, Jul 2001.
- [6] R. C. Arzbaeher, J. M. Jenkins, S. Collins, and E. Berbari, “Atrial electrical activity: The view from the esophagus,” in *IEEE/EMBS Frontiers of Engineering in Health Care*, p. 314–318, 1979.
- [7] F. Atienza, J. Almendral, J. Moreno, R. Vaidyanathan, A. Talkachou, J. Kalifa, A. Arenal, J. P. Villacastin, E. G. Torrecilla, A. Sanchez, R. Ploutz-Snyder, J. Jalife, and O. Berenfeld, “Activation of inward rectifier potassium

- channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism,” *Circulation*, vol. 114, pp. 2434–2442, Dec 2006.
- [8] C. A. Balanis, *Antenna theory: analysis and design*. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.
- [9] S. Barro, R. Ruiz, D. Cabello, and J. Mira, “Algorithmic sequential decision-making in the frequency domain for life threatening ventricular arrhythmias and imitative artefacts: a diagnostic system,” *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 11, pp. 320–328, Jul 1989.
- [10] A. Baykal, R. Ranjan, and N. Thakor, “Estimation of the ventricular fibrillation duration by autoregressive modeling,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, pp. 349–356, May 1997.
- [11] P. V. Bayly, E. E. Johnson, S. F. Idriss, R. E. Ideker, and W. M. Smith, “Efficient electrode spacing for examining spatial organization during ventricular fibrillation,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, pp. 1060–1066, Oct 1993.
- [12] O. Berenfeld, “Quantifying activation frequency in atrial fibrillation to establish underlying mechanisms and ablation guidance,” *Heart Rhythm*, vol. 4, pp. 1225–1234, Sep 2007.
- [13] R. M. Berne, *Physiology*. St. Louis: Mosby, 2004.
- [14] A. Bhatia, R. Cooley, M. Berger, Z. Blanck, A. Dhala, J. Sra, K. Axtell-Mcbride, C. Vandervort, and M. Akhtar, “The implantable cardioverter defibrillator: technology, indications, and impact on cardiovascular survival,” *Current Problems in Cardiology*, vol. 29, pp. 303–356, Jun 2004.
- [15] J. M. Bland and D. G. Altman, “Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement,” *Lancet*, pp. 307–310, Feb 1986.
- [16] M. Born and E. Wolf, *Principles of optics electromagnetic theory of propagation, interference and diffraction of light*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- [17] G. W. Botteron and J. M. Smith, “Quantitative assessment of the spatial organization of atrial fibrillation in the intact human heart,” *Circulation*, vol. 93, pp. 513–518, Feb 1 1996.

- [18] G. Botteron and J. Smith, "A technique for measurement of the extent of spatial organization of atrial activation during atrial fibrillation in the intact human heart," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, pp. 579–586, Jun 1995.
- [19] D. A. Brody, "A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship," *Circulation Research*, vol. 4, pp. 731–738, Nov 1956.
- [20] C. G. Brown, R. F. Griffith, P. V. Ligten, J. Hoekstra, G. Nejman, L. Mitchell, and R. Dzwonczyk, "Median frequency—a new parameter for predicting defibrillation success rate," *Annals of Emergency Medicine*, vol. 20, pp. 787–789, Jul 1991.
- [21] M. Bunge, *Filosofía de la física*. Barcelona: Ariel, 1982.
- [22] H. C. Burger and J. B. V. Milaan, "Heart-vector and leads; geometrical representation," *British Heart Journal*, vol. 10, pp. 229–233, Oct 1948.
- [23] A. Casaleggio, P. Rossi, A. Dall'Acqua, A. Faini, G. Sartori, G. Musso, R. Mureddu, E. Casali, V. Malavasi, and S. Chierchia, "On cardiac activity characterization from Implantable Cardioverter Defibrillator electrogram analysis: is far-field better?," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 161–164, 22-25 Sep 2002.
- [24] A. F. Chalmers, *¿Qué es esa cosa llamada ciencia?* Madrid: Siglo Veintiuno, 2005.
- [25] R. H. Clayton and A. Murray, "Comparison of techniques for time-frequency analysis of the ECG during human ventricular fibrillation," in *IEE Science Measurement and Technology*, vol. 145, pp. 301–306, Nov 1998.
- [26] R. Clayton, A. Murray, and R. Campbell, "Frequency analysis of ventricular fibrillation," in *IEE Colloquium on Signal Processing in Cardiography*, pp. 3/1–3/4, 1 Mar 1995.
- [27] R. Clayton, A. Murray, and R. Campbell, "Frequency analysis of ventricular fibrillation in three surface ECG leads," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 155–158, 11-14 Oct 1992.

- [28] R. Clayton, A. Murray, and R. Campbell, "Frequency analysis of self-terminating ventricular fibrillation," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 705–708, 25-28 Sep 1994.
- [29] L. Cohen, "The history of noise," *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 22, pp. 20–45, Nov 2005.
- [30] L. Cohen, *Time-frequency analysis*. Englewood Cliffs, N.J: Prentice Hall PTR, 1995.
- [31] M. Cooklin, R. V. Tummala, R. W. Peters, S. R. Shorofsky, and M. R. Gold, "Comparison of bipolar and integrated sensing for redetection of ventricular fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 138, pp. 133–136, Jul 1999.
- [32] A. C. Davison and D. V. Hinkley, *Bootstrap methods and their application*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
- [33] A. B. de Luna, P. Coumel, and J. F. Leclercq, "Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases," *American Heart Journal*, vol. 117, pp. 151–159, Jan 1989.
- [34] V. DeCaprio, P. Hurzeler, and S. Furman, "A comparison of unipolar and bipolar electrograms for cardiac pacemaker sensing," *Circulation*, vol. 56, pp. 750–755, Nov 1977.
- [35] R. Dzwonczyk, C. Brown, and H. Werman, "The median frequency of the ECG during ventricular fibrillation: its use in an algorithm for estimating the duration of cardiac arrest," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 37, pp. 640–646, Jun 1990.
- [36] B. Efron and R. J. Tibshirani, *An introduction to the bootstrap*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC, 1998.
- [37] T. Eftestøl, K. Sunde, S. O. Aase, J. H. Husoy, and P. A. Steen, "Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest," *Circulation*, vol. 102, pp. 1523–1529, Sep 2000.
- [38] K. A. Ellenbogen, G. N. Kay, and B. L. Wilkoff, *Clinical cardiac pacing and defibrillation*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.

- [39] T. H. Everett, L. C. Kok, R. H. Vaughn, J. R. Moorman, and D. E. Haines, "Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, pp. 969–978, Sep 2001.
- [40] T. H. Everett, J. R. Moorman, L. C. Kok, J. G. Akar, and D. E. Haines, "Assessment of global atrial fibrillation organization to optimize timing of atrial defibrillation," *Circulation*, vol. 103, pp. 2857–2861, Jun 2001.
- [41] F. M. Nolle and K. L. Ryschon and A. E. Zencka, "Power spectrum analysis of ventricular fibrillation and imitative artifacts," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 209–212, 1981.
- [42] P. Farreras-Valentí and C. Rozman, *Medicina interna*. Madrid: Harcourt, 2000.
- [43] G. Fischer, M. C. Stuhlinger, C. N. Nowak, L. Wieser, B. Tilg, and F. Hintringer, "On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, pp. 165–169, Jan 2007.
- [44] F. K. Forster and W. D. Weaver, "Recognition of ventricular fibrillation, other rhythms and noise in patients developing sudden cardiac death," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 245–8, 1982.
- [45] B. H. Frain, K. E. Ellison, G. F. Michaud, C. H. Koo, A. E. Buxton, and M. M. Kirk, "True bipolar defibrillator leads have increased sensing latency and threshold compared with the integrated bipolar configuration," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, pp. 192–195, Feb 2007.
- [46] C. W. Gardiner, *Handbook of stochastic methods: for physics, Chemistry and the Natural sciences*, vol. 13. Berlin: Springer, 2004.
- [47] W. A. Gardner, *Statistical spectral analysis: a nonprobabilistic theory*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1988.
- [48] L. Glass and M. C. Mackey, *From clocks to chaos: the rhythms of life*. Princeton, N.J: Princeton University Press, 1988.
- [49] J. J. Goldberger, G. Horvath, D. Donovan, D. Johnson, R. Challapalli, and A. H. Kadish, "Detection of ventricular fibrillation by transvenous defibri-

- llating leads: integrated versus dedicated bipolar sensing,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 9, pp. 677–688, Jul 1998.
- [50] D. P. Golden, R. A. Wolthuis, and G. W. Hoffer, “A Spectral Analysis of the Normal Resting Electrocardiogram,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 366–372, Sept. 1973.
- [51] H. H. Goldstine, *The computer from Pascal to von Neumann*. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1972.
- [52] M. H. Gollob and J. J. Seger, “Current status of the implantable cardioverter-defibrillator,” *Chest*, vol. 119, pp. 1210–1221, Apr 2001.
- [53] J. W. Goodman, *Statistical optics*. New York: John Wiley and Sons, 2000.
- [54] R. Gradaus, G. Breithardt, and D. Bocker, “ICD leads: design and chronic dysfunctions,” *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 26, pp. 649–657, Feb 2003.
- [55] P. Hall and S. R. Wilson, “Two Guidelines for Bootstrap Hypothesis Testing,” *Biometrics*, vol. 47, pp. 757–762, Jun. 1991.
- [56] J. N. Herbschleb, R. M. Heethaar, I. V. de Tweel, A. N. E. Zimmerman, and F. L. Meijler, “Signal analysis of ventricular fibrillation,” in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 49–54, 1979.
- [57] A. B. Hesselson, *Simplified interpretation of ICD electrograms*. Malden etc.: Blackwell Futura, 2005.
- [58] T. Hesterberg, D. S. Moore, S. Monaghan, A. Clipson, and R. Epstein, *Bootstrap Methods and Permutation Tests*. New York: W. H. Freeman, 2003.
- [59] B. Hille, *Ion channels of excitable membranes*. Sunderland, Mass.: Sinauer, 2001.
- [60] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of Physiology*, vol. 117, pp. 500–544, Aug 1952.
- [61] B. L. Hoppe, A. M. Kahn, G. K. Feld, A. Hassankhani, and S. M. Narayan, “Separating atrial flutter from atrial fibrillation with apparent electrocardiographic organization using dominant and narrow F-wave spectra,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, pp. 2079–2087, Dec 2005.

- [62] P. Humphreys, "Computer Simulations," in *Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 1990, pp. 497–506, 1990.
- [63] I. Jekova, "Estimation of electrocardiogram peak frequency and periodicity during ventricular fibrillation," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 225–228, 21–24 Sep 2003.
- [64] I. Jekova, F. Mougeolle, and A. Valance, "Defibrillation shock success estimation by a set of six parameters derived from the electrocardiogram," *Physiological Measurement*, vol. 25, pp. 1179–1188, Oct 2004.
- [65] J. M. Jenkins, "Impact of electrode placement and configuration on performance of morphological measures of intraventricular electrograms," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 367–370, Sep 1992.
- [66] J. Jenkins and S. Caswell, "Detection algorithms in implantable cardioverter defibrillators," *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, pp. 428–445, Mar 1996.
- [67] C. R. Johnson, "Computational and numerical methods for bioelectric field problems," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 25, pp. 1–81, 1997.
- [68] L. Kadanoff, "Excellence in computer simulation," *Computing in Science & Engineering*, vol. 6, pp. 57–67, Mar-Apr 2004.
- [69] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of neural science*. London etc.: Prentice Hall International, 2000.
- [70] P. Kauppinen, J. Hyttinen, T. Heinonen, and J. Malmivuo, "Detailed model of the thorax as a volume conductor based on the visible human man data," *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 22, pp. 126–133, May-Jun 1998.
- [71] P. Kauppinen, J. Hyttinen, P. Laarne, and J. Malmivuo, "A software implementation for detailed volume conductor modelling in electrophysiology using finite difference method," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 58, pp. 191–203, Feb 1999.
- [72] A. I. Khinchin, *Mathematical foundations of statistical mechanics*. New York: Dover Publications, 1949.

- [73] D. S. Khoury and Y. Rudy, "A model study of volume conductor effects on endocardial and intracavitary potentials," *Circulation Research*, vol. 71, pp. 511–525, Sep 1992.
- [74] M. Kleinert, H. Elmqvist, and H. Strandberg, "Spectral properties of atrial and ventricular endocardial signals," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 2, pp. 11–19, Jan 1979.
- [75] K. T. Konings, C. J. Kirchhof, J. R. Smeets, H. J. Wellens, O. C. Penn, and M. A. Allessie, "High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 89, pp. 1665–1680, Apr 1994.
- [76] D. J. Lang, J. E. Heil, S. J. Hahn, C. C. Lindstrom, and D. L. Derfus, "Implantable cardioverter defibrillator lead technology: improved performance and lower defibrillation thresholds," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 18, pp. 548–559, Mar 1995.
- [77] J. J. Langberg, W. J. Gibb, D. M. Auslander, and J. C. Griffin, "Identification of ventricular tachycardia with use of the morphology of the endocardial electrogram," *Circulation*, vol. 77, pp. 1363–1369, Jun 1988.
- [78] P. H. Langner, "Further studies in high fidelity electrocardiography: myocardial infarction," *Circulation*, vol. 8, pp. 905–913, Dec 1953.
- [79] P. H. Langner, "High fidelity electrocardiography; further studies including the comparative performance of four different electrocardiographs," *American Heart Journal*, vol. 45, pp. 683–690, May 1953.
- [80] S. Lazar, S. Dixit, F. E. Marchlinski, D. J. Callans, and E. P. Gerstenfeld, "Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 110, pp. 3181–3186, Nov 2004.
- [81] D. P. Lin, L. A. DiCarlo, and J. M. Jenkins, "Identification of ventricular tachycardia using intracavitary ventricular electrograms: analysis of time and frequency domain patterns," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 11, pp. 1592–1606, Nov 1988.
- [82] B. D. Lindsay, H. D. Ambos, K. B. Schechtman, and M. E. Cain, "Improved differentiation of patients with and without ventricular tachycardia by frequency analysis of multiple electrocardiographic leads," *The American Journal of Cardiology*, vol. 62, pp. 556–561, Sep 15 1988.

- [83] A. K. Liu, A. M. Dale, and J. W. Belliveau, "Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy," *Human Brain Mapping*, vol. 16, pp. 47–62, May 2002.
- [84] M. E. Nygard and J. Hulting, "Recognition of ventricular fibrillation utilizing the power spectrum of the ECG," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 393–7, 1978.
- [85] P. W. MacFarlane and T. D. V. Lawrie, *Comprehensive Electrocardiology*. Oxford: Pergamon Press, 1989.
- [86] R. MacLeod, F. Kornreich, A. van Oosterom, P. Rautaharju, R. Selvester, G. Wagner, and C. Zywiets, "Report of the first virtual visualization of the reconstructed electrocardiographic display symposium," *Journal of Electrocardiology*, vol. 38, pp. 385–399, Oct 2005.
- [87] J. Malmivuo, V. Suihko, and H. Eskola, "Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, pp. 196–208, Mar 1997.
- [88] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995.
- [89] L. Mandel and E. Wolf, *Optical coherence and quantum optics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [90] M. Mansour, R. Mandapati, O. Berenfeld, J. Chen, F. H. Samie, and J. Jalife, "Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart," *Circulation*, vol. 103, pp. 2631–2636, May 2001.
- [91] P. R. Masani, *Norbert Wiener, 1894-1964*. Boston: Birkhäuser, 1990.
- [92] C. D. Mathers and D. Loncar, "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030," *PLoS medicine*, vol. 3, p. e442, Nov 2006.
- [93] D. G. Mayo, *Error and the growth of experimental knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 1996.
- [94] R. McFee and F. D. Johnston, "Electrocardiographic leads. I. Introduction," *Circulation*, vol. 8, pp. 554–568, Oct 1953.

- [95] R. McFee and F. D. Johnston, "Electrocardiographic leads. II. Analysis," *Circulation*, vol. 9, pp. 255–266, Feb 1954.
- [96] R. McFee and F. D. Johnston, "Electrocardiographic leads. III. Synthesis," *Circulation*, vol. 9, pp. 868–880, Jun 1954.
- [97] R. Mehra, "Global public health problem of sudden cardiac death," *Journal of Electrocardiology*, vol. 40, pp. S118–22, Nov-Dec 2007.
- [98] V. Menz, D. Schwartzman, D. Drachman, J. J. Michele, and S. M. Dillon, "Recording of pacing stimulus artifacts by endovascular defibrillation lead systems: comparison of true and integrated bipolar circuits," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 2, pp. 269–272, Sep 1998.
- [99] M. Mirowski, M. M. Mower, W. S. Staewen, B. Tabatznik, and A. I. Mendeloff, "Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death," *Archives of Internal Medicine*, vol. 126, pp. 158–161, Jul 1970.
- [100] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. A. Abildskov, "A Computer Model of Atrial Fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 67, pp. 200–220, Feb 1964.
- [101] M. M. Mower, P. R. Reid, L. W. Jr, L. S. Griffith, E. V. Platia, S. M. B. Jr, M. Imran, J. M. Juanteguy, and M. Mirowski, "Automatic implantable cardioverter-defibrillator structural characteristics," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 7, pp. 1331–1337, Nov 1984.
- [102] L. Mørkrid, O.-J. Ohm, and H. Engedal, "Time Domain and Spectral Analysis of Electrograms in Man During Regular Ventricular Activity and Ventricular Fibrillation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 350–355, April 1984.
- [103] M. Mudelsee and M. Alkio, "Quantifying effects in two-sample environmental experiments using bootstrap confidence intervals," *Environmental Modelling & Software*, vol. 22, pp. 84–96, Jan 2007.
- [104] A. Murray, R. W. F. Campbell, and D. G. Julian, "Characteristics of the ventricular fibrillation waveform," in *IEEE Computers in Cardiology*, pp. 275–278, 1985.

- [105] G. H. Myers, Y. M. Kresh, and V. Parsonnet, "Characteristics of intracardiac electrograms," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 1, pp. 90–103, Jan 1978.
- [106] A. Natale, J. Sra, K. Axtell, M. Akhtar, K. Newby, V. Kent, M. J. Geiger, M. J. Brandon, M. M. Kearney, and A. Pacifico, "Undetected ventricular fibrillation in transvenous implantable cardioverter-defibrillators. Prospective comparison of different lead system-device combinations," *Circulation*, vol. 93, pp. 91–98, Jan 1996.
- [107] J. Ng and J. J. Goldberger, "Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, pp. 680–685, Jun 2007.
- [108] J. Ng, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, pp. 1295–1305, Nov 2006.
- [109] J. Ng, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Technical considerations for dominant frequency analysis," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, pp. 757–764, Jul 2007.
- [110] A. V. Oppenheim and R. W. Schaffer, *Digital signal processing*. London: Prentice-Hall International, 1975.
- [111] A. V. Panfilov and A. V. Holden, *Computational biology of the heart*. Chichester: Wiley, 1997.
- [112] F. Pannizzo and S. Furman, "Frequency spectra of ventricular tachycardia and sinus rhythm in human intracardiac electrograms—application to tachycardia detection for cardiac pacemakers," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 35, pp. 421–425, Jun 1988.
- [113] A. Papoulis, *Probability, random variables, and stochastic processes*. New York etc.: McGraw-Hill, 1991.
- [114] V. Parsonnet, G. H. Myers, and Y. M. Kresh, "Characteristics of intracardiac electrograms II: Atrial endocardial electrograms," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 3, pp. 406–417, Jul 1980.
- [115] D. Peña Sánchez de Rivera, *Estadística : modelos y métodos*, vol. 109. Madrid: Alianza, 1986.

- [116] R. Peinado, E. G. Torrecilla, J. Ormaetxe, and M. Alvarez, “Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. Segundo Informe Oficial del Grupo de Trabajo de Desfibrilador Implantable de la Sociedad Española de Cardiología (año 2005),” *Revista Española de Cardiología*, vol. 59, pp. 1292–1302, Dec 2006.
- [117] J. W. Picone, “Signal modeling techniques in speech recognition,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 81, pp. 1215–1247, 1993.
- [118] R. Plonsey and D. B. Heppner, “Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems,” *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 29, pp. 657–664, Dec 1967.
- [119] R. Plonsey and R. C. Barr, *Bioelectricity: a quantitative approach*. New York: Kluwer Academic-Plenum, 2000.
- [120] J. G. Proakis and M. Salehi, *Communication systems engineering*. Upper Saddle River New Jersey: Prentice Hall, 2002.
- [121] M. Redhead, “Models in Physics,” *The British Journal for the Philosophy of Science*, vol. 31, pp. 145–163, June 1980.
- [122] J. Requena-Carrión, F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, A. García-Alberola, and M. Valdés-Chávarri, “Reproducción de rotores mediante modelos basados en las propiedades de restitución,” in *Congreso de la Sociedad Española de Cardiología*, Madrid, España, Octubre 2004.
- [123] J. Requena-Carrión, J. L. Rojo-Álvarez, E. Everss, F. Alonso-Atienza, J. J. Sánchez-Muñoz, M. Ortiz, and A. García-Alberola, “Changes in Cardiac Indices from Implanted Defibrillator-Stored Electrograms Due to Acquisition and Preprocessing Conditions,” in *IEEE Computers in Cardiology*, vol. 929–932, 2006.
- [124] J. Requena-Carrión, J. Väisänen, J. Rojo-Álvarez, J. Hyttinen, F. Alonso-Atienza, and J. Malmivuo, “Analysis of the Scope of Unipolar and Bipolar Electrograms in Implantable Cardioverter Defibrillators,” in *International Society for Computerized Electrocardiology Conference*, 2007.
- [125] J. Requena-Carrión, J. Väisänen, F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, J. Hyttinen, and A. Garcia-Alberola, “Comparison of the Scope of True and Integrated Bipolar Lead Systems in Implantable Cardioverter Defibrillators,” in *IEEE Computers in Cardiology*, 2007.

- [126] J. Requena-Carrión, J. Väisänen, F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, J. Hyttinen, and A. García-Alberola, “Estimation of the Scope of Transvenous Lead Systems in Implantable Cardioverter Defibrillators,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 2595–2598, 22–26 Aug 2007.
- [127] J. Requena-Carrión, J. Väisänen, J. L. Rojo-Álvarez, J. Hyttinen, F. A. Atienza, and J. Malmivuo, “Numerical Analysis of the Resolution of Surface Electrocardiographic Lead Systems,” in *FIMH*, pp. 310–319, 2007.
- [128] J. Riera and M. Fuentes, “Electric lead field for a piecewise homogeneous volume conductor model of the head,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 45, pp. 746–753, Jun 1998.
- [129] F. Rohrlich, “Computer Simulation in the Physical Sciences,” in *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 1990, pp. 507–518, 1990.
- [130] J. L. Rojo-Álvarez, A. García-Alberola, A. Arenal-Maíz, J. Pineiro-Ave, M. Valdés-Chávarri, and A. Artés-Rodríguez, “Automatic discrimination between supraventricular and ventricular tachycardia using a multilayer perceptron in implantable cardioverter defibrillators,” *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 25, pp. 1599–1604, Nov 2002.
- [131] K. M. Ropella, J. M. Baerman, A. V. Sahakian, and S. Swiryn, “Differentiation of ventricular tachyarrhythmias,” *Circulation*, vol. 82, pp. 2035–2043, Dec 1990.
- [132] K. M. Ropella, A. V. Sahakian, J. M. Baerman, and S. Swiryn, “The coherence spectrum. A quantitative discriminator of fibrillatory and nonfibrillatory cardiac rhythms,” *Circulation*, vol. 80, pp. 112–119, Jul 1989.
- [133] Y. Rudy and R. Plonsey, “The eccentric spheres model as the basis for a study of the role of geometry and inhomogeneities in electrocardiography,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 26, pp. 392–399, Jul 1979.
- [134] Y. Rudy and R. Plonsey, “A comparison of volume conductor and source geometry effects on body surface and epicardial potentials,” *Circulation Research*, vol. 46, pp. 283–291, Feb 1980.

- [135] S. Rush and D. A. Driscoll, “EEG electrode sensitivity—an application of reciprocity,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 16, pp. 15–22, Jan 1969.
- [136] F. B. Sachse, *Computational cardiology : modeling of anatomy, electrophysiology, and mechanics*. Berlin: Springer, 2004.
- [137] S. Saksena and N. Madan, “Management of the patient with an implantable cardioverter-defibrillator in the third millennium,” *Circulation*, vol. 106, pp. 2642–2646, Nov 19 2002.
- [138] F. H. Samie, O. Berenfeld, J. Anumonwo, S. F. Mironov, S. Udassi, J. Beaumont, S. Taffet, A. M. Pertsov, and J. Jalife, “Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation,” *Circulation Research*, vol. 89, pp. 1216–1223, Dec 7 2001.
- [139] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jais, R. Vaidyanathan, L. F. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, C. Scavee, R. Ploutz-Snyder, J. Jalife, and M. Haissaguerre, “Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans,” *Circulation*, vol. 112, pp. 789–797, Aug 9 2005.
- [140] O. H. Schmitt, “Lead vectors and transfer impedance,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 65, pp. 1092–1109, Aug 9 1957.
- [141] R. B. Schuessler, M. W. Kay, S. J. Melby, B. H. Branham, J. P. Boineau, and R. J. D. Jr, “Spatial and temporal stability of the dominant frequency of activation in human atrial fibrillation,” *Journal of Electrocardiology*, vol. 39, pp. S7–12, Oct 2006.
- [142] H. J. Sih, A. V. Sahakian, C. E. Arentzen, and S. Swiryn, “A frequency domain analysis of spatial organization of epicardial maps,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, pp. 718–727, Jul 1995.
- [143] A. C. Skanes, R. Mandapati, O. Berenfeld, J. M. Davidenko, and J. Jalife, “Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart,” *Circulation*, vol. 98, pp. 1236–1248, Sep 22 1998.
- [144] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Burlington MA: Elsevier Academic Press, 2005.

- [145] W. G. Stevenson, B. R. Chaitman, K. A. Ellenbogen, A. E. Epstein, W. L. Gross, D. L. Hayes, S. A. Strickberger, M. O. Sweeney, S. on Electrocardiography, A. of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, and H. R. Society, “Clinical assessment and management of patients with implanted cardioverter-defibrillators presenting to nonelectrophysiologists,” *Circulation*, vol. 110, pp. 3866–3869, Dec 2004.
- [146] A. J. Stewart, J. D. Allen, and A. A. Adgey, “Frequency analysis of ventricular fibrillation and resuscitation success,” *The Quarterly Journal of Medicine*, vol. 85, pp. 761–769, Oct 1992.
- [147] H. U. Strohmenger, K. H. Lindner, and C. G. Brown, “Analysis of the ventricular fibrillation ECG signal amplitude and frequency parameters as predictors of countershock success in humans,” *Chest*, vol. 111, pp. 584–589, Mar 1997.
- [148] M. O. Sweeney, “Overcoming the defects of a virtue: dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study,” *Circulation*, vol. 113, pp. 2862–2864, Jun 27 2006.
- [149] S. Tan, B. J. Roth, and J. P. W. Jr, “The magnetic field of cortical current sources: the application of a spatial filtering model to the forward and inverse problems,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 76, pp. 73–85, Jul 1990.
- [150] T. Taneja, J. Goldberger, M. A. Parker, D. Johnson, N. Robinson, G. Horvath, and A. H. Kadish, “Reproducibility of ventricular fibrillation characteristics in patients undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation,” *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 8, pp. 1209–1217, Nov 1997.
- [151] M. Taylor, *Measure theory and integration*. Providence, R.I: American Mathematical Society, 2006.
- [152] T. Toffoli, “Cellular automata as an alternative to (rather than an approximation of) differential equations in modeling physics,” *Physica D Nonlinear Phenomena*, vol. 10, pp. 117–127, Jan 1984.
- [153] N. G. van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*. Amsterdam: North-Holland, 1992.

- [154] J. Väisänen, J. Malmivuo, and J. Hyttinen, “Analysing Bipolar ECG Implant’s Specificity to 12 Segments of Left Ventricle,” in *IEEE Computers in Cardiology*, vol. 753-756, 2006.
- [155] J. Väisänen, J. Requena-Carrión, F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, , and J. Hyttinen, “Analysing Effects of Implant Dimensions on Electrocardiograph: A Modeling Approach,” in *IEEE Computers in Cardiology*, 2007.
- [156] J. Väisänen, J. Requena-Carrión, F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, J. Malmivuo, and J. Hyttinen, “Contribution of the Left Anterior Myocardium to the Body Surface Potentials in Case of Apical Ectopic Beat,” *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 931–934, 22-26 Aug 2007.
- [157] J. Väisänen, J. Requena-Carrión, F. A. Atienza, J. Hyttinen, J. L. Rojo-Álvarez, and J. Malmivuo, “Contributions of the 12 Segments of Left Ventricular Myocardium to the Body Surface Potentials,” in *FIMH*, pp. 300–309, 2007.
- [158] H. von Helmholtz, “Über einige Gesetze der Verteilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche,” *Ann. Phys. Chem*, vol. 89, pp. 211–233,354–377, 1853.
- [159] J. Warren, R. Dreher, R. Jaworski, J. Putzke, and R. Russie, “Implantable cardioverter defibrillators,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, pp. 468–479, Mar 1996.
- [160] N. Wiener and A. Rosenblueth, “The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle,” *Arch. del Instit. de Cardiol.*, vol. 16, pp. 205–265, 1946.
- [161] N. Wiener, *Generalized harmonic analysis and Tauberian theorems*, vol. 51. Cambridge, Mass. London: M.I.T. Press, 1966.
- [162] A. T. Winfree, *The geometry of biological time*, vol. 12. New York: Springer, 2001.
- [163] S. Wolfram, *Cellular automata and complexity: collected papers*. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley, 1994.

-
- [164] A. M. Yaglom, *An introduction to the theory of stationary random functions*. New York: Dover Publicationd, Inc, 1973.
- [165] A. V. Zaitsev, O. Berenfeld, S. F. Mironov, J. Jalife, and A. M. Pertsov, “Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart,” *Circulation Research*, vol. 86, pp. 408–417, Mar 2000.
- [166] D. P. Zipes and J. Jalife, *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: Saunders, 2004.