



UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

TESIS DOCTORAL

**Estudio de los mecanismos de las arritmias
cardiacas mediante modelado y procesado
robusto digital de señal**

Autor:

Felipe Alonso Atienza

Directores:

Dr. José Luis Rojo Álvarez

Dr. Arcadi García Alberola

DEPARTAMENTO DE TEORÍA DE LA SEÑAL Y COMUNICACIONES

Leganes, Mayo de 2008

TESIS DOCTORAL

Estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas mediante
modelado y procesado robusto digital de señal

Autor: Felipe Alonso Atienza

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

Las *arritmias cardiacas* son alteraciones del funcionamiento eléctrico normal del corazón. Algunas, las arritmias patológicas, son potencialmente malignas y constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental. Hoy en día, el estudio de los mecanismos de las arritmias patológicas se asienta sobre dos ámbitos de investigación: de un lado, el análisis de señales cardiacas registradas mediante sistemas de captación con electrodos en estudios clínicos y/o experimentales, tales como los electrogramas intracavitarios y del electrocardiograma de superficie; de otro lado, el análisis de la dinámica del sustrato cardiaco a partir imágenes proporcionadas por sistemas de mapeo óptico en estudios experimentales *in-vivo* e *in-vitro*. A pesar de que estas dos aproximaciones se fundamentan en el análisis de la actividad eléctrica cardiaca, suelen recibir un trato independiente. Explorar la correspondencia entre los resultados proporcionados en cada campo por separado, permitiría definir nuevas estrategias para profundizar en el estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas.

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es construir el eje de una *investigación integrada* dedicada al estudio de los mecanismos involucrados la generación y perpetuación de las arritmias cardiacas. Nuestra metodología se basa en la combinación de herramientas de modelado y técnicas de procesamiento de señal para establecer una correspondencia directa entre la dinámica del sustrato cardiaco, las señales eléctricas registradas y la caracterización clínica mediante índices cardiacos extraídos a partir del procesamiento de las señales eléctricas cardiacas.

En esta disertación desarrollamos los elementos que conforman un marco de investigación integrada siguiendo un enfoque incremental, desde la caracterización de la dinámica cardiaca a nivel celular, hasta el procesamiento de índices cardiacos. Concretamente, realizamos tres aportaciones principales. En primer lugar, analizamos a nivel celular los mecanismos de generación de arritmias inducidas por mutaciones congénitas a partir de un modelo detallado de célula cardiaca. Este análisis permite definir la dinámica un sustrato pro-arritmico de gran interés clínico y experimental. En segundo lugar, abordamos la reconstrucción de la actividad eléctrica cardiaca a partir de señales eléctricas remotas mediante algoritmos de estimación basados en máquinas de vectores soporte (SVM). En este estudio, establecemos una relación bidireccional entre sustrato cardiaco y señal cardiaca. Por último, proponemos y evaluamos un método de detección de arritmias basado en índices cardiacos mediante el uso clasificadores SVM y técnicas de selección de características. Con este método es posible inferir, desde el punto de vista poblacional, conclusiones acerca de la dinámica del sustrato cardiaco. Cada una de estas aportaciones sienta las bases de una aproximación integrada al estudio de las arritmias cardiacas. La combinación de técnicas de procesamiento de señal y de herramientas de modelado constituye un marco de investigación beneficioso para esclarecer los mecanismos de las arritmias cardiacas.

Abstract

Cardiac arrhythmias are disorders of the heartbeat due to cardiac electrical activity dysfunction. Among them, the so-called pathological arrhythmias can be life-threatening and constitute one of the leading causes of mortality in the western world. Nowadays, the study of the mechanisms of cardiac arrhythmias relies on two approaches. On the one hand, the analysis of cardiac electric signals registered by electrode systems in experimental and clinical studies. Examples of such cardiac signals are intracavitary electrograms and the surface electrocardiogram. On the other hand, the analysis of cardiac tissue dynamics based on optical mapping systems in *in-vivo* and *in-vitro* experimental studies. Nevertheless, these two approaches are usually treated independently and as a consequence the interaction among them is not fully exploited.

The objective of this Thesis is to develop an integrated research framework to study the mechanisms involved in the initiation and perpetuation of cardiac arrhythmias. By combining computer modeling and signal processing techniques, we aim to establish a correspondence between cardiac tissue dynamics, cardiac electric signals and cardiac indices obtained from cardiac electric signals.

Following an incremental approach, from cell dynamics to cardiac indices, we develop the elements of an integrated research framework. The main contributions of this dissertation can be summarized as follows. Firstly, we analyze at cellular level the mechanisms of cardiac arrhythmias induced by genetic mutations. For this purpose, we use a detailed computer model of ventricular cardiac cells to characterized the pro-arrhythmic dynamics of the mutant heart. Secondly, we propose a number of algorithms based on support vector machines (SVM) to reconstruct the cardiac electrical activity from remote cardiac electric signal. Therefore, a bi-directional link between cardiac tissue and cardiac signal is established. Finally, we develop a new method for detecting cardiac arrhythmia from cardiac indices by using a classification SVM and feature selection techniques. This study informs us about the relevance of cardiac indices in the characterization of cardiac tissue dynamics. The combination of computer modeling and signal processing techniques constitutes a suitable framework to elucidate the mechanisms of cardiac arrhythmia.

*“Some twenty years ago I saw, or thought I saw,
a synchronal or simultaneous flashing of fireflies. I could hardly
believe my eyes, for such a thing to occur among insects is
certainly contrary to all natural laws.”*

Philip Laurent – *Science* (1917)

Agradecimientos*

Me gustaría agradecer, en primer lugar, al Dr. José Luis Rojo la confianza depositada en mí y las posibilidades ofrecidas para formarme en el campo de ingeniería aplicada a la cardiología. No sólo eso, sin su esfuerzo, dedicación, comentarios e ideas esta tesis no habría visto la luz. En segundo lugar, al Dr. Arcadi García Alberola, cuya brillantez y conocimientos sólo son superados por su calidad humana. A los dos, por tanto, les agradezco sinceramente su labor como tutores durante todos estos años.

Si bien podríamos calificar esta tesis, aún en peligro de caer en tópicos, como un esfuerzo *multidisciplinar*, debo un agradecimiento profundo a un conjunto heterogéneo de personas, cuya aportación ha sido fundamental, tanto en lo académico como en lo personal. Al Prof. José Jalife, al Dr. Omer Berenfeld, y al resto del equipo del *Institute for Cardiovascular Research*, excelente grupo de investigación, por acogerme en sus instalaciones y ponerme en contacto con la investigación básica. A Pepe y Paloma les agradezco su cariño y su preocupación continua, para que en todo momento me sintiera como en casa a pesar de la distancia. Al equipo de profesionales del servicio de cardiología del Hospital Virgen de la Arrixaca, por su colaboración, su trato amable y su disposición continua para hacer comprender a un ingeniero los fundamentos de la cardiología clínica. A los brillantes integrantes del Grupo de Procesado Digital de Señales de la Universidad de Valencia, el Dr. Gustavo Camps, el Dr. Jordi Muñoz y el Dr. Alfredo Rosado, por la ayuda prestada y sus acertados consejos e ideas. Al Dr. José Luis Vázquez Roy, del Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones de la Universidad Carlos III de Madrid, por su tiempo y amabilidad como persona y su claridad como docente. Al Dr. Miguel Moscoso y al Dr. Juan Diego Álvarez, del Grupo de Investigación de Simulación y Modelado de la Universidad Carlos III de Madrid, por su cercanía, su ilusión, su apoyo, su pragmatismo y sus conocimientos. Por último, pero no en menor grado, agradezco a mis compañeros del Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones de la Universidad Rey Juan Carlos, y en especial al Dr. Javier Ramos, al Dr. Antonio Caamaño y a Carlos Figuera, su cálida acogida, su apoyo y su respeto.

A Jesús Requena, Antonio G. Marqués y Alfonso Cano, compañeros y amigos con los que he compartido de cerca las etapas de elaboración de una tesis. A Jesús le agradezco su motivación constante fruto de su capacidad inspiradora, activa y abierta y su continua disposición para discutir aquello que siempre sabemos pero que nunca entendemos. A Antonio, porque su siempre sensato punto de vista y su apoyo incondicional han sido un referente constante durante estos años. A Alfonso le agradezco su forma de ser, tranquila, alegre y sencilla bajo la cual uno siempre encuentra el apoyo que necesita. A los tres, les agradezco su amistad. A mis otros amigos, los de siempre, los de toda la vida, porque sin saberlo, o sin quererlo, han

*La presente Tesis ha sido parcialmente financiada a lo largo de su desarrollo por dos proyectos de investigación de *Boston Scientific* y por el Proyecto TEC2007-68096-C02/TCM del Ministerio de Educación y Ciencia.

sido siempre un gran apoyo. Por esta misma razón, extiendo este agradecimiento a mis ex-compañeros de la universidad, algunos reencontrados con el tiempo: Diego, Jorge, Jacinto y Miguel.

A mi familia, en especial a mis padres y hermanos, porque a pesar de que no soy muy dado a expresar mis sentimientos, tengo que hacerles llegar mi agradecimiento más cercano por su interés, su apoyo, y su cariño. Estoy agradecido porque estén a mi lado, y orgulloso por ello.

Y finalmente a Lorena y Rodrigo. En primer lugar, por aguantarme, con mayúsculas. Ellos mejor que nadie saben lo que ha sido esta recta final. En segundo lugar, por su eterno apoyo, su amor y su cariño. Sólo cuando uno se para a pensar todos los motivos de agradecimiento, se da cuenta de que no cabrían en una sola página. Habéis completado mi vida, y por ello, sólo puedo daros las gracias.

Índice general

Resumen	I
Abstract	III
Agradecimientos	VII
Acrónimos	XV
1. Introducción	1
1.1. Motivación y estado del arte	1
1.2. Objetivos	3
1.3. Metodología	4
1.3.1. Experimentación <i>in-silico</i>	5
1.3.2. Señales cardiacas y procesado de señal	6
1.3.3. Investigación básica y clínica	8
1.3.4. Aproximación incremental	8
1.4. Estructura y aportaciones	9
2. Modelado de la electrofisiología cardiaca	11
2.1. Introducción	11
2.2. Anatomía y fisiología del corazón	13
2.2.1. Anatomía y fisiología del músculo cardiaco	16
2.3. El potencial de acción	17
2.3.1. Modelos de membrana y canales iónicos	22
2.3.2. Modelos de célula cardiaca	30
2.4. Propagación de la actividad eléctrica cardiaca	34
2.4.1. Propiedades de restitución	35
2.4.2. Modelos de propagación	36
2.4.3. Modelos bidominio y monodominio	38
2.5. Ciclo cardíaco	41
2.5.1. Génesis de la señal cardiaca	42
2.5.2. Modelos de órgano: el corazón	44
2.6. Arritmias	44
2.6.1. Definición de arritmia cardiaca	45
2.6.2. Mecanismos de las arritmias	45

2.6.3.	Modelo de reentrada	46
2.6.4.	Modelo de génesis y perpetuación de la FV	48
2.7.	Herramientas de estudio de las arritmias	50
2.7.1.	Sistemas de Mapeo Óptico	51
2.7.2.	EGMs intracavitarios	52
2.7.3.	Electrocardiograma	54
2.7.4.	Teoría del conductor volumétrico en electrofisiología	55
2.8.	Conclusiones	60
3.	Síndrome del QT largo: análisis de señal a nivel celular	63
3.1.	Introducción	63
3.2.	Métodos	66
3.2.1.	Modelo matemático LQT3- Δ KPQ	66
3.2.2.	Protocolos de estimulación	69
3.2.3.	Condiciones de simulación	71
3.3.	Resultados	72
3.3.1.	Protocolo RP de una célula WT	72
3.3.2.	Protocolo RP de una célula MT	73
3.3.3.	Protocolo de estimulación aleatoria de una célula MT	75
3.3.4.	Dinámica de la alternancia	77
3.4.	Discusión y Conclusiones	79
4.	Reconstrucción de la actividad eléctrica cardiaca	83
4.1.	Introducción	83
4.2.	Métodos	88
4.2.1.	Modelo bioeléctrico de señal	88
4.2.2.	Algoritmos SVM en problemas de regresión	94
4.2.3.	Estimación de la secuencia de autocorrelación	100
4.3.	Algoritmos SVM para el problema inverso	103
4.3.1.	Modelo y preámbulos	104
4.3.2.	Modelo Primal de Señal	105
4.3.3.	Modelo Dual de Señal	109
4.3.4.	Modelo de Señal con Kernel de Autocorrelación	112
4.3.5.	Modelo de Señal Adaptado	115
4.3.6.	Comparativa entre algoritmos	120
4.4.	Resultados	121
4.4.1.	Corriente realista unidimensional	122
4.4.2.	Corriente realista bidimensional	132
4.5.	Reconstrucción en SMO	142
4.5.1.	Reconstrucción de las fuentes cardiacas	143
4.5.2.	Reconstrucción de la secuencia de activación	145
4.6.	Discusión y conclusiones	147
4.7.	Apéndice	149
4.7.1.	Formulación del Modelo Primal de Señal	149

5. Selección de características del ECG para detección automática de FV	155
5.1. Introducción	156
5.2. Métodos	161
5.2.1. Técnicas de selección de características	161
5.2.2. Algoritmo SVM en problemas de clasificación	165
5.2.3. Comparación de prestaciones en máquinas SVM	169
5.3. Estudio de la selección de características ruidosas y colineales	173
5.3.1. Ejemplos sintéticos	174
5.3.2. Algoritmo de selección de características	185
5.4. Resultados	186
5.4.1. Ejemplos sintéticos	186
5.4.2. Selección de características en FV	191
5.5. Discusión y conclusiones	195
6. Conclusiones y líneas futuras de investigación	199
6.1. Aportaciones de la Tesis	200
6.2. Publicaciones científicas asociadas a la Tesis	202
6.3. Líneas futuras de investigación	204
A. Modelos iónicos de membrana	207
A.1. Modelo de Beeler-Reuter	207
A.2. Modelo de Luo-Rudy	210
B. Ecuaciones del conductor volumétrico	213
B.1. El campo electrostático	213
B.1.1. Conductor volumétrico en electrostática	215
B.1.2. Teorema de Green en electromagnetismo	216
B.2. Teorema de Green en bioelectromagnetismo	220
C. Condiciones de contorno en problemas electromagnéticos	227
C.1. Clasificación de las condiciones de contorno	227
Bibliografía y referencias	228

Acrónimos y abreviaturas

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

APD	<i>Action Potential Duration</i>
AV	Auriculoventricular
BCL	<i>Basic Cycle Length</i>
B-R	Beeler-Reuter
CV	<i>Conduction Velocity</i>
DAE	Dispositivo Automático Externo
DAI	Dispositivo Automático Implantable
APD	<i>Diastolic interval</i>
ECG	Electrocardiograma
EGM	Electrograma
FA	Fibrilación Auricular
FD	Frecuencia Dominante
FV	Fibrilación Ventricular
H-H	Hodgkin y Huxley
IC	Intervalo de Confianza
KKT	<i>Karush–Kuhn–Tucker</i>
lpm	Latidos por minuto
LQTS	<i>Long QT Syndrome</i>
LQT3	<i>Long QT Syndrome</i> tipo 3
L-R	Luo-Rudy
MDS	Modelo Dual de Señal
MPS	Modelo Primal de Señal
MRE	Minimización del Riesgo Estructural
MSA	Modelo de Señal Adaptado
MSC	Muerte Súbita Cardíaca
MSKA	Modelo de Señal con Kernel de Autocorrelación
MSE	<i>Minimum Squared Error</i>
MT	<i>Mutant Type</i>
RKHS	<i>Reproducing Kernel Hilbert Space</i>
RLS	<i>Regularized Least Squares</i>

RP	<i>Restitution Portrait</i>
SA	Sinoauricular
SEM	Sistemas Endocárdicos Multielectrodo
SMO	Sistemas de Mapeo Óptico
SNC	Sistemas de Navegación Cardíaca
SNI	Sistemas de Navegación Instantáneos
SVM	<i>Support Vector Machines</i>
TA	Taquicardia auricular
TCI	<i>Threshold Crossing Interval</i>
TV	Taquicardia Ventricular
WT	<i>Wild Type</i>

Capítulo 1

Introducción

La presente disertación tiene como objetivo principal el estudio de los mecanismos arrítmicos mediante herramientas de modelado y técnicas robustas de procesamiento digital de señal. Utilizadas conjuntamente, es posible establecer una correspondencia directa entre el sustrato arrítmico, las señales cardíacas registradas y los índices clínicos extraídos a partir del procesamiento de dichas señales. Esta aproximación *integrada* constituye un marco de experimentación muy valioso para, tanto en investigación clínica como en básica, generar y validar hipótesis que permitan esclarecer los mecanismos subyacentes de las arritmias cardíacas. En este primer capítulo se exponen las razones que han dado lugar al desarrollo de esta Tesis Doctoral y se presentan los objetivos perseguidos. Posteriormente se desglosan los elementos que conforman la base metodológica de este estudio. El capítulo finaliza presentando la estructura formal de esta disertación junto con sus principales aportaciones.

1.1. Motivación y estado del arte

Las *arritmias cardíacas* son desórdenes en el ritmo normal del corazón, y se producen o bien de forma totalmente natural en respuesta a necesidades fisiológicas comunes (como respirar o correr), o bien debido a trastornos en la actividad eléctrica del corazón que rige la contracción del músculo cardíaco. Pueden aparecer, por tanto, en todo tipo de individuos, y no necesariamente todas ellas deben identificarse con patologías graves. No obstante, las arritmias patológicas son peligrosas y constituyen una de las causas predominantes de mortalidad en el mundo occidental [243].

Especialmente relevantes, por su trascendencia clínica y social, son algunas taquiarritmias, entre las cuales destacan la fibrilación auricular (FA) y la fibrilación ventricular (FV). En términos generales, la fibrilación es una actividad eléctrica desorganizada sin actividad mecánica asociada, lo que produce un fallo en la contracción efectiva de las cavidades del corazón. La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, afectando a más de 2.2 millones de personas sólo en los EE.UU [14]. Si bien no es letal, degenera de forma natural en enfermedad

crónica, aumentando considerablemente el riesgo de sufrir un ataque cardiaco. El tratamiento de la FA persigue reducir la rápida actividad eléctrica de las aurículas, e incluye desde la aplicación de fármacos antiarrítmicos, hasta la ablación con catéter de radio frecuencia o la implantación de un marcapasos. Más grave es la FV, en la que sobreviene la muerte en un plazo de 3-4 minutos si no es adecuadamente revertida, convirtiéndose de este modo en la causa más frecuente de muerte súbita en el mundo occidental, provocando más de 500.000 muertes cada año en los EE.UU [209]. El único tratamiento efectivo hoy en día es la aplicación de un choque eléctrico de alta energía, que elimine la actividad eléctrica anómala de forma que el marcapasos natural del corazón pueda recuperar su automatismo.

La metodología clásica de estudio de las arritmias cardiacas ha seguido una aproximación reduccionista. De un lado, los sistemas de captación con electrodos, proporcionan una señal o registro de la actividad eléctrica del corazón a nivel local (EGM) o a nivel global (ECG), y se constituyen como las principales herramientas para el diagnóstico y análisis del comportamiento arrítmico del corazón. En este ámbito de investigación, diversos parámetros han sido concebidos para describir el sustrato cardiaco, entre los que destacan los parámetros derivados del análisis espectral. El análisis frecuencial del EGM/ECG durante episodios de fibrilación parece contener una gran cantidad de información sobre la dinámica de los procesos fibrilatorios [48, 61, 66, 67], potencialmente aplicables a la detección de FA o FV [12, 96, 137]. De otro lado, los sistemas de mapeo óptico (SMO) en estudios experimentales *in-vivo* o *in-vitro* con animales, proporcionan una imagen bidimensional de la actividad eléctrica sobre una porción de la superficie cardiaca [62]. A partir del análisis de esta imagen bidimensional, es posible investigar los factores que alteran la conducción eléctrica en el sustrato cardiaco y dan lugar a comportamientos arrítmicos [11, 62, 65]. En este sentido, y al igual que los sistemas de captación con electrodos, la caracterización espectral de las imágenes obtenidas mediante SMO ha revelado importantes diferencias regionales en las aurículas durante FA [193] y en los ventrículos durante FV [159]. No obstante, a pesar de que estos dos ámbitos de investigación están relacionados, reciben un trato independiente, debido a las limitaciones asociadas al estudio de las arritmias cardiacas en humanos. Como consecuencia, no se puede establecer una correspondencia directa entre los resultados proporcionados en cada campo por separado. El examen simultáneo del sustrato arrítmico y su registro eléctrico asociado permitiría no sólo explicar gran parte de los resultados obtenidos hasta la fecha, sino que además, conformaría una novedosa herramienta de experimentación a partir de la cual obtener nuevos resultados.

A pesar de los grandes avances realizados en estos ámbitos de investigación, el conocimiento de las arritmias cardiacas sigue siendo aún muy limitado, y como consecuencia su tratamiento continúa hoy en día basándose en consideraciones clínicas¹. Por estos motivos surge la necesidad de desarrollar nuevas estrategias

¹Se recurre a estudio multicéntricos para el contraste de hipótesis clínicas. Este proceso es muy informativo, pero no siempre es posible obtener de este modo información sobre los mecanismos de las arritmias.

que permitan esclarecer los fenómenos electrofisiológicos subyacentes al funcionamiento del corazón, y así perfeccionar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en busca de una prevención efectiva que limite o evite las consecuencias de las arritmias cardiacas malignas.

En la presente Tesis Doctoral proponemos una *investigación integrada* como estrategia adecuada para solventar los problemas anteriormente expuestos, y formar un marco experimental que aúne información conjunta de los procesos electrofisiológicos subyacentes (en adelante *sustrato cardiaco*), las señales eléctricas registradas (en adelante *señales cardiacas*), y la caracterización clínica mediante índices cardiacos robustos (en adelante *índices cardiacos*). En este sentido, la conjunción de simulaciones numéricas mediante modelos electrofisiológicos y de técnicas de procesado de señal, se constituyen como las herramientas que conforman este marco de investigación integrado, convirtiéndose de esta manera en instrumentos necesarios y complementarios a la experimentación básica y clínica.

Desde el punto de vista del modelado electrofisiológico es necesario desarrollar distintas aproximaciones que permitan describir, y de este modo analizar, el comportamiento del tejido a distintos niveles de detalle y en distintas situaciones patológicas. Los modelos detallados basados en ecuaciones de reacción-difusión, con respecto a las aproximaciones simplificadas, requieren mayor carga computacional, pero permiten simular sustratos arrítmicos más complejos.

Las técnicas de procesado de señal son una pieza clave en este marco experimental, dado que proporcionan el puente de unión entre la señal cardiaca y, (a) el sustrato cardiaco (lo que constituye un problema de estimación), o (b) el índice cardiaco (que representa un problema de clasificación). En ambos casos, el correcto tratamiento de la información para extraer conclusiones válidas requiere de la utilización de métodos robustos de procesado de señal. Dadas sus buenas prestaciones en otros problemas de clasificación y estimación [26, 176], las máquinas de vectores soporte (SVM, del inglés *Support Vector Machines*), proporcionan un método robusto para analizar, reconstruir y predecir, a partir de señales y/o índices cardiacos, el comportamiento, normal y anormal, del corazón.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es establecer el eje de una investigación integrada dedicada al estudio de los mecanismos involucrados la generación y perpetuación de las arritmias cardiacas. Con este fin, se emplean conjuntamente herramientas de modelado y técnicas de procesado de señal para construir un vínculo directo, entre sustrato arrítmico, señal cardiaca e índice cardiaco. En este desarrollo se emplea una aproximación sucesiva, desde lo particular (o conocido, como las ecuaciones que definen los modelos) hasta lo más genérico (o menos conocido, como los datos crudos proporcionados por la investigación clínica o experimental). En virtud de estas consideraciones, y teniendo en cuenta la finalidad última de esta disertación, se definen los siguiente objetivos específicos:

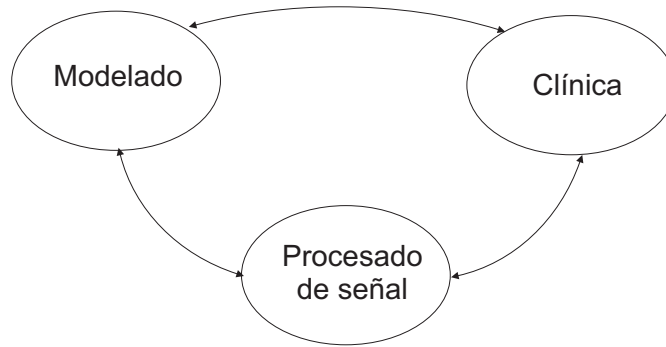


Figura 1.1: *La contribución del modelado, la investigación clínica y el procesado de señal conforman una aproximación novedosa para el estudio de las arritmias cardiacas.*

1. **Estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas a nivel celular a partir de un modelo detallado de tejido y técnicas de procesado digital de señal.** Los modelos microscópicos celulares, si bien son computacionalmente costosos, ofrecen la posibilidad de reproducir en detalle los procesos involucrados en la generación del impulso eléctrico a nivel celular, y constituyen la base para construir modelos macroscópicos de sustrato cardiaco.
2. **Reconstrucción de la actividad eléctrica cardiaca a partir de medidas remotas mediante algoritmos SVM para problemas de estimación.** Si bien las ecuaciones que relacionan el sustrato cardiaco y la señal cardiaca son conocidas, el *problema inverso* no está resuelto actualmente. Esta aplicación permitiría establecer un nexo directo entre medida eléctrica (EGM/ECG) y sustrato cardiaco.
3. **Métodos robustos de detección de arritmias a partir de índices cardiacos basados en SVMs.** Existen actualmente un gran número de índices cardiacos para caracterizar cuantitativamente los procesos arrítmicos en el tejido cardiaco. No obstante, no todos los índices son relevantes y discriminar aquellos de distinta naturaleza aporta información útil sobre las características dinámicas del tejido cardiaco bajo estudio.

1.3. Metodología

En el marco de la investigación integrada se inscribe la metodología seguida en esta Tesis Doctoral, compuesta por la interrelación directa de tres grandes disciplinas científicas, a saber, herramientas de modelado electrofisiológico, procesado de señales cardiacas, e investigación clínica y/o experimental (Figura 1.1). Cada una de ellas aporta información valiosa de distinta naturaleza sobre un mismo fenómeno: el comportamiento del tejido cardiaco. Su integración, en un marco de experimentación común proporciona una valiosa herramienta de investigación, en

la que es posible establecer una correspondencia entre el sustrato cardiaco, las señales cardiacas y los parámetros o índices cardiacos.

1.3.1. Experimentación *in-silico*

Basados en la conjunción de ideas e hipótesis de campos diversos de la ciencia, tales como la biofísica, la ingeniería, las matemáticas y la cardiología, los modelos electrofisiológicos tienen como objetivo fundamental emular y de este modo analizar de forma controlada el comportamiento del tejido cardiaco. Desde el trabajo pionero de los británicos Alan L. Hodgking y Andrew F. Huxley en 1952 [99], muchas aportaciones se han hecho en el campo del modelado. Actualmente se cuenta con modelos que describen los procesos electrofisiológicos involucrados en la generación y propagación del impulso eléctrico en el miocardio a distintas escalas espaciales, en respuesta a necesidades de investigación distintas. A nivel *microscópico* se tienen modelos de canales iónicos y células aisladas. A nivel *macroscópico* existen modelos de tejidos e incluso de órganos. Así, es posible estudiar, por ejemplo, los efectos de mutaciones hereditarias tanto a nivel celular como a nivel de órganos, generando consecuentemente conclusiones a niveles distintos.

La experimentación *in-silico* consiste en la realización de simulaciones numéricas con modelos electrofisiológicos mediante el empleo de máquinas computadoras (ordenadores). Por ello, la capacidad descriptiva de los modelos está limitada por la carga computacional que requieran dichas simulaciones, de forma que la elección del modelo dependerá del problema que se pretenda abordar. A pesar de la limitación intrínseca que supone el compromiso entre exactitud y requisitos computacionales, los modelos electrofisiológicos constituyen un marco de experimentación muy valioso y complementario a la investigación *in-vivo* e *in-vitro* para la generación de hipótesis y la validación de resultados clínicos, por varias razones:

- Reproducibilidad de experimentos y resultados.
- Acceso completo a las variables del experimento, en cualquier instante, en cualquier localización, característica difícilmente realizable en experimentos electrofisiológicos.
- Control total de los parámetros que definen el experimento.

La principal limitación atribuida a los modelos electrofisiológicos viene dada por la propia naturaleza del modelado, esto es, la aproximación simplificada de los complejos procesos que tienen lugar en el sustrato miocárdico. Bajo esta perspectiva se piensa que los modelos electrofisiológicos sólo son capaces de reproducir aquellos los resultados experimentales para los que fueron diseñados. Sin embargo, existen evidencias significativas sobre la capacidad de los modelos para esclarecer los mecanismos subyacentes a las arritmias cardiacas [183]. De esta manera, dada la capacidad predictiva de los modelos electrofisiológicos, se ha impulsado el desarrollo de modelos cada vez más realistas. Con este objetivo, los modelos electrofisiológicos actuales se encuentran en constante evolución, y su desarrollo

avanza a medida que nueva información experimental está disponible. Los últimos avances en modelado incorporan conjuntamente información detallada tanto de la dinámica cardiaca a nivel celular (corrientes iónicas), como de las propiedades de conducción del impulso eléctrico (velocidad de conducción, curvatura, anisotropía) en modelos realistas de cavidades (miocardio tridimensional, fibras de purkinje, células epicárdicas, endocárdicas y mid-miocárdicas). Sin embargo, éstos modelos requieren una carga computacional tan elevada que los hace prácticamente inabordable actualmente².

1.3.2. Señales cardiacas y procesado de señal

Si bien el modelado constituye una herramienta importante para el estudio de las arritmias, la principal fuente de información de la dinámica cardiaca sigue siendo la *observación* directa del fenómeno a estudiar. Mediante el registro con electrodos, la actividad eléctrica del corazón ha sido utilizada como herramienta diagnóstica desde los comienzos de la electrocardiografía en el siglo XIX.

Desde el punto de vista de la electrofisiología clínica, el estudio y diagnóstico de las arritmias se aborda actualmente mediante distintas fuentes de información:

- La principal herramienta diagnóstica ECG, mediante el que se registra la actividad eléctrica cardiaca a partir de electrodos situados sobre la superficie del cuerpo humano.
- Los EGM intracavitarios registrados mediante electrodos situados en el interior de las cavidades del corazón durante los estudios electrofisiológicos a pacientes con arritmias. Estos estudios son un tipo de cateterismo que busca diagnosticar y tratar las fuentes eléctricas responsables de las arritmias severas. Los EGMs representan una fuente importante de información clínica en prácticamente cualquier arritmia, si bien la resolución espacial de los EGM es muy limitada, y no siempre permiten visualizar o tener una descripción inequívoca del fenómeno eléctrico subyacente, como por ejemplo, los circuitos reentrantes.
- Los sistemas de navegación cardiaca (SNC) constituyen una herramienta casi imprescindible para el tratamiento de las arritmias durante los estudios electrofisiológicos invasivos. Mediante un sistema de localización, se detecta la posición precisa de un electro-catéter situado en el interior del corazón. Desplazando de forma secuencial dicho catéter por las paredes de una cavidad cardíaca, se registra la posición y la actividad eléctrica (EGM) asociada a cada punto de exploración, obteniéndose de esta forma un mapa virtual tridimensional de la cavidad bajo estudio. En esta imagen tridimensional se representa la información electrofisiológica relevante, como mapas de activación, mapas de propagación o mapas de voltaje. La cartografía electroanatómica es de gran ayuda en el reconocimiento del mecanismo preciso

²Reproducir 1 s. de actividad eléctrica mediante modelo tridimensional ventricular requiere 8 horas de simulación en un computador con 128 procesadores [215].

de la arritmia y permite su tratamiento efectivo por medio de la ablación cardiaca.

Por otro lado, en ámbitos experimentales *in-vivo* e *in-vitro* con animales, los SMO constituyen otra fuente de información importante sobre la actividad eléctrica del tejido cardiaco. Mediante el empleo de sustancias fluorescentes en las que inciden potentes fuentes de luz es posible registrar directamente, con cámaras de alta definición, la propagación del impulso eléctrico sobre una región de interés del corazón o sobre preparaciones laminares con células cardiacas (*monolayers*).

A diferentes niveles descriptivos, la información de la actividad eléctrica cardiaca obtenida en cada uno de los sistemas de registro proporciona un conjunto de señales cardiacas a partir de las cuales es posible estudiar, analizar y diagnosticar las arritmias cardiacas. La naturaleza dinámica de dichas señales requiere de un *tratamiento* adecuado con el que obtener información adicional acerca de los procesos involucrados en la generación y propagación del impulso eléctrico cardiaco. Por ello, el procesado de señales cardiacas es otra herramienta fundamental para el estudio y análisis de las arritmias, que juega un papel fundamental tanto en la investigación clínica como en la experimental.

El procesado la señal proporcionada por el ECG es el ámbito de investigación de señales cardiacas más amplio y extendido. Basados en el ECG, existen en la literatura científica numerosos algoritmos para la detección y predicción de arritmias cardiacas [202].

En dispositivos de soporte vital, como marcapasos o desfibriladores automáticos implantables (DAI), se emplean los EGMs registrados por los propios dispositivos para detectar y discriminar arritmias cardiacas [112]. En muchos casos, estos algoritmos de detección se basan en criterios heurísticos y nuevos métodos de discriminación han sido propuestos [174], aunque con escaso impacto debido a la política de las casas comerciales. También, mediante EGM registrados en procedimientos electrofisiológicos convencionales, es posible construir una imagen tridimensional de la activación eléctrica del corazón [214], estrategia que se ha convertido en una referencia casi imprescindible para el especialista. Además, en este mismo tipo de intervenciones, recientes investigaciones incorporan un análisis de los parámetros espectrales obtenidos a partir de los EGMs registrados [12,193], con objeto de utilizar dichos parámetros como índices clínicos para localizar regiones de actividad eléctrica reentrante acelerada.

Por último, los SMO utilizan la fluorescencia de los tintes añadidos al tejido cardiaco para construir mapas de la conducción del impulso eléctrico. Además de estos mapas de activación, es común generar, a partir de los anteriores, mapas de fase y mapas de frecuencia [154], con el fin de determinar los *puntos singulares*³ y las regiones asociadas a actividad reentrante de alta frecuencia, respectivamente.

³Núcleos de rotación de la actividad reentrante.

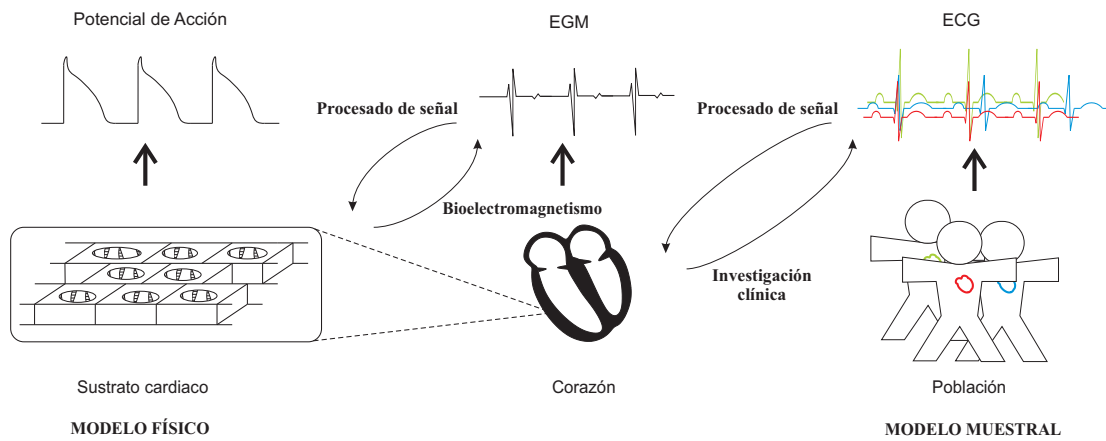


Figura 1.2: Metodología para el estudio de las arritmias cardiacas. De un lado, a nivel de sustrato cardiaco, se define un modelo físico en el que es posible estudiar el comportamiento del tejido cardiaco de acuerdo a un conjunto de ecuaciones conocidas. De otro lado, a nivel poblacional, se define un modelo muestral, a partir del cual se infiere el funcionamiento eléctrico del corazón. Ambos extremos pueden relacionarse gracias a la utilización de modelos electrofisiológicos, el bioelectromagnetismo y las técnicas de procesamiento de señal.

1.3.3. Investigación básica y clínica

La investigación básica y clínica constituyen las principales fuentes de evidencias experimentales sobre el comportamiento del corazón, y la interpretación especialista de los resultados obtenidos mediante herramientas de modelado y de procesamiento de señal. Esta relación no es unidireccional, puesto que, a su vez, el conocimiento básico y clínico se beneficia de los experimentos sintéticos realizados con modelos matemáticos y técnicas de procesamiento de señal para generar y validar hipótesis difícilmente reproducibles en estudios reales.

1.3.4. Aproximación incremental

Cada uno de los elementos que conforman la metodología de esta Tesis Doctoral se emplean aquí siguiendo una aproximación incremental, esto es, una descripción ascendente en escala desde lo particular (o microscópico), escenario en el que es posible establecer un modelo electrofisiológico regido por ecuaciones matemáticas, hasta lo general (o macroscópico), donde la única información disponible son los datos proporcionados por la investigación clínica y/o experimental (Figura 1.2).

El punto de partida es la caracterización del sustrato cardiaco de acuerdo a un *modelo físico*, a partir del cual es posible describir en detalle el comportamiento de las células cardiacas mediante un conjunto de ecuaciones matemáticas conocidas (Figura 1.2). La información disponible en este nivel descriptivo es aquella proporcionada por la investigación experimental a nivel microscópico, a saber, corrientes y potenciales eléctricos celulares (más conocido este último como potencial de acción, véase Capítulo 2). El modelado matemático de las células cardiacas es

importante por varias razones. En primer lugar, permite simular una amplia variedad de sustratos pro-arritmicos, dado que actualmente una gran parte de los mecanismos involucrados la generación de arritmias están descritos a nivel celular. En segundo lugar, esta descripción microscópica puede extenderse a modelos de tejido e incluso de órgano, donde estudiar el comportamiento del sustrato arritmico en función de variables macroscópicas (velocidad de conducción, curvatura), y sus señales cardiacas asociadas.

A nivel de tejido o de cavidad (Figura 1.2), el funcionamiento eléctrico del corazón puede caracterizarse, desde el punto de vista clínico, a partir de los EGMs registrados durante la exploración en procedimientos electrofisiológicos mediante los SNC. Cada uno de los EGMs registrados proporciona información local del tejido cardiaco, y por tanto, describe la dinámica del corazón en su región de alcance. No obstante, en la traducción de los fenómenos eléctricos de naturaleza espacio-temporal que tienen lugar en el corazón, a registro eléctrico unidimensional (EGM), gran parte de la información sobre la dinámica cardiaca queda enmascarada, y como consecuencia, la caracterización del sustrato cardiaco a partir de los EGMs no es una tarea sencilla. Una primera aproximación para ayudar a la correcta interpretación de los EGMs puede realizarse mediante la comparación, en situaciones normales y patológicas, de registros reales y registros simulados por ordenador, en virtud de las herramientas de modelado y de la Teoría del Bioelectromagnetismo. Esta relación puede darse en sentido inverso (Figura 1.2), de forma que, haciendo uso de técnicas de procesado de señal, es posible estimar el comportamiento eléctrico del corazón a partir de medidas eléctricas remotas (reales o simuladas). El conjunto de procedimientos expuestos en este segundo nivel metodológico, proporciona una relación directa entre sustrato cardiaco y medida eléctrica local.

Desde el punto de vista clínico, la detección temprana de episodios y sustratos arritmicos requiere la utilización de técnicas de procesado de señal a partir de la señal contenida en el ECG. Si bien es posible desarrollar modelos de torso humano y de medidas eléctricas de superficie que relacionen el sustrato cardiaco y el ECG, esta aproximación presenta varias limitaciones, dado que su capacidad descriptiva sigue siendo limitada y además requiere una elevada carga computacional. Por ello, la principal fuente de información acerca del comportamiento global del corazón sigue siendo el ECG de superficie Figura (1.2). El análisis poblacional del ECG permite definir un modelo muestral, a partir del cual es posible inferir conclusiones acerca del comportamiento del tejido cardiaco mediante los modelos de aprendizaje basados en muestras.

1.4. Estructura y aportaciones

La estructura formal de la presente disertación está directamente relacionada con los objetivos definidos y la metodología propuesta en la sección anterior. Así pues, esta Tesis Doctoral se articula en seis capítulos, cuyas aportaciones se enumeran a continuación:

- El *Capítulo 2* contempla los conceptos básicos de electrofisiología cardíaca que resultan relevantes para este trabajo. Paralelamente a la descripción electrofisiológica, se examinan los modelos matemáticos de generación y propagación del impulso eléctrico a distintas escalas espaciales. Además, se describen los fundamentos del funcionamiento normal y anormal del corazón, las causas de varias disfunciones y las principales herramientas para detectar estas anomalías, así como los modelos de registro con electrodos.
- El *Capítulo 3* representa una aplicación directa de los modelos electrofisiológicos, dedicada al estudio de los mecanismos de generación de arritmias inducidas por mutaciones congénitas en las células cardíacas. El análisis se basa en la aplicación de distintos protocolos de estimulación sobre modelos detallados de célula cardíaca [8, 40, 44].
- El *Capítulo 4* aborda el *problema inverso* en electrocardiografía [92], en el que se propone la aplicación de algoritmos SVM como herramienta de estimación aplicada a la reconstrucción de imágenes de la actividad eléctrica cardíaca a partir de medidas remotas. En esta aproximación al problema inverso, se adapta adecuadamente la formulación de las SVMs para incorporar información del problema a tratar, lo que supone un enfoque original con respecto a la utilización clásica de las SVMs, que está ofreciendo excelentes prestaciones en otros ámbitos de procesado de señal [26, 176].
- El *Capítulo 5* está dedicado a la detección de arritmias mediante el empleo de SVMs como herramienta diagnóstica. Esta aplicación supone la utilización de las SVMs en su formato clásico, como clasificador automático de arritmias; dada la naturaleza no estacionaria de las señales cardíacas registradas en condiciones arrítmicas, existen diversos esquemas de detección de arritmias basados en parámetros temporales, frecuenciales y tiempo-frecuenciales extraídos a partir de la información contenida en el ECG [180]. En este capítulo, se propone un novedoso esquema de selección de características basado en algoritmos SVM y remuestreo *bootstrap*, a partir del cual es posible realizar tests de hipótesis para determinar la bondad de las prestaciones de los parámetros anteriores como índices de arritmias.
- Finalmente, el *Capítulo 6*, resume las principales contribuciones y resultados de esta Tesis Doctoral y describe las principales líneas de investigación futuras.

Capítulo 2

Modelado de la electrofisiología cardiaca

En este capítulo se presentan los fundamentos electrofisiológicos y las herramientas matemáticas que describen el comportamiento eléctrico del corazón. Siguiendo una línea descriptiva ascendente, desde el nivel microscópico hasta el nivel macroscópico, se exponen de forma paralela los conceptos electrofisiológicos y sus modelos matemáticos asociados. Mediante este desarrollo, se explican en detalle los sistemas de excitación y conducción responsables del funcionamiento normal del corazón. También se examinan los trastornos en la actividad eléctrica cardiaca, más conocidos como arritmias, y se presentan dos modelos de comportamiento ampliamente utilizados para caracterizar algunas de las arritmias más peligrosas. A partir de los modelos de excitación y conducción del corazón, es posible calcular la actividad eléctrica registrada por un sistema de electrodos en dos escenarios: (a) en regiones próximas a la superficie cardiaca (EGM simulados), y (b) en regiones alejadas de la superficie del corazón (ECG simulados). La combinación de modelos eléctricos, modelos de comportamiento y modelos de captación constituye un marco teórico de experimentación fundamental, con el que es posible simular la actividad eléctrica cardiaca y su registro con electrodos, tanto en situaciones normales como en situaciones patológicas, a distintas escalas espaciales. Por ello, cada una de las secciones de este capítulo conforma la base conceptual que, desde el punto de vista electrofisiológico y matemático, proporciona el conjunto de modelos y señales cardiacas que serán utilizados como herramientas de análisis de las arritmias cardiacas en posteriores capítulos de la presente disertación.

2.1. Introducción

El funcionamiento eficiente del corazón requiere la contracción sincronizada de las células que constituyen el tejido muscular cardiaco para proporcionar un bombeo sanguíneo eficaz. La capacidad contráctil cardiaca está gobernada por un estímulo eléctrico que se origina en el propio corazón, y se propaga por todas las células del tejido cardiaco de forma progresiva y secuencialmente ordenada, ac-

tivándolas eléctricamente. De forma casi simultánea, la activación eléctrica produce la contracción del músculo cardiaco. Alteraciones en la generación o conducción del estímulo eléctrico causan alteraciones en la contracción del tejido cardiaco que afectan en última instancia a la capacidad de bombeo del corazón, lo que da lugar a las distintas arritmias cardiacas. Así, el conocimiento de la actividad eléctrica cardiaca proporciona información detallada sobre el estado normal o anormal del corazón. Por este motivo, las herramientas diagnósticas actuales se basan en la captación de dicha actividad mediante sistemas de electrodos.

La actividad eléctrica del corazón tiene su origen en el movimiento de iones a través de la membrana excitable de sus células. Esta corriente iónica se transmite a las células vecinas a través de pequeños canales que comunican unas células con otras. Si este estímulo eléctrico es suficientemente intenso, las células vecinas se excitan, para posteriormente contraerse. Este proceso de excitación genera nuevas corrientes iónicas en las células recién activadas, que se transmiten a su vez a regiones adyacentes, iniciándose de esta forma ondas de excitación que se propagan por el tejido cardiaco, provocando su activación y contracción. En virtud de estas propiedades, el tejido cardiaco se constituye, por tanto, como un *medio excitable*, esto es, un sistema espacialmente distribuido en el que se transmite la información por medio de ondas que se propagan sin pérdidas. Existen numerosos ejemplos en la naturaleza de medios excitables: un incendio en el bosque, en el que el fuego se propaga a medida que nuevos árboles se van quemando, algunas reacciones químicas (como la como reacción oscilante de Belousov-Zhabotinsky [237]), o la transmisión de señales en los sistemas nervioso [99] y muscular, incluyendo el corazón [151, 234].

Dada la complejidad de los fenómenos involucrados en la generación y propagación del impulso eléctrico en el corazón, es común analizar el comportamiento del tejido cardiaco a partir de modelos abstractos simples¹, tanto a nivel clínico como experimental. Así, se habla de modelos de arritmias, a nivel electrofisiológico, o de modelos de membrana, a nivel biofísico. La naturaleza de los modelos depende, pues, de la disciplina en la que ven la luz. En este sentido, asociaciones simples, como la establecida entre el flujo de iones y la corriente eléctrica, o como la caracterización del tejido cardiaco como medio excitable, han impulsado la participación de matemáticos, biofísicos e ingenieros para aportar sus herramientas conceptuales con objeto de describir y así analizar los fenómenos eléctricos que rigen el comportamiento del corazón.

Un sistema físico y su modelo descriptivo asociado están íntimamente relacionados, de forma que no es comprensible el uno sin el otro. Por ejemplo, se entiende que una piedra, separada del suelo, cae por su propio peso gracias a la ley (modelo) de la gravedad. En general, los modelos asociados a sistemas físicos se deducen a partir de medidas experimentales realizadas sobre el propio sistema, para así predecir su comportamiento bajo circunstancias diversas. En ocasiones, sin embargo, la simplificación implícita que supone el empleo de modelos para describir un sistema físico provoca que los resultados predichos por el modelo precedan a las

¹Entiéndase por simples de complejidad menor con respecto a los fenómenos reales.

evidencias experimentales [99].

La estrecha relación entre sistema y modelo físico ha motivado la estructura formal de este capítulo. Tomando como sistema físico el comportamiento eléctrico del corazón, se presentan, de forma paralela, los fundamentos de electrofisiología cardiaca y su descripción matemática asociada. En primer lugar, en la Sección 2.2, se expone la estructura y el funcionamiento básico del corazón, como base fundamental para comprender los posteriores conceptos y modelos electrofisiológicos. Partiendo de una descripción microscópica a nivel celular, la Sección 2.3 analiza el origen de la actividad eléctrica cardiaca (Figura 2.1 (a)). En este nivel de detalle surgen dos tipos de modelos: *modelos de membrana y canales iónicos* y *modelos de célula* que permiten simular el flujo de corriente y la variación de voltaje (potencial de acción) a través de la membrana celular cardiaca, respectivamente. En la Sección 2.4 se detalla la propagación del impulso eléctrico sobre el tejido cardiaco (Figura 2.1 (b)). La conexión de modelos aislados de célula mediante elementos resistivos constituye un *modelo de tejido*, con el que se describe la trasmisión del impulso eléctrico a través de los canales que comunican las células cardiacas. A nivel de órgano, en la Sección 2.5 se presenta el sistema de excitación y conducción cardiaco, responsable de la generación y conducción ordenada del impulso eléctrico para la contracción eficiente del corazón (Figura 2.1 (c)). La incorporación de estas propiedades en un modelo de tejido con geometría realista, en el que se distinguen diversos tipos celulares, define un *modelo de órgano*. La descripción eléctrica del corazón finaliza en la Sección 2.6, en la que se examinan los principales trastornos que afectan a la actividad eléctrica cardiaca, y que dan lugar a los distintos tipos de arritmias. En este último nivel descriptivo (Figura 2.1 (d)), se presentan dos *modelos de arritmias* asociados con algunas de las alteraciones cardiacas más peligrosas: la reentrada y los rotors.

Tras esta descripción detallada, en la Sección 2.7, se introducen los principales sistemas de captación de la actividad eléctrica cardiaca que actualmente se emplean en los ámbitos clínico y experimental (Figura 2.2), a saber, ECGs, EGMs y SMO. Esta sección se completa con los fundamentos bioeléctricos que permiten modelar la captación eléctrica mediante sistemas de electrodos colocados sobre la superficie del cuerpo (ECGs) o en el interior del corazón (EGMs). El cierre de este capítulo, en la Sección 2.8, se dedica a recapitular los conceptos aquí presentados, y a reflexionar sobre las ventajas del uso de modelos matemáticos como herramientas para analizar la actividad eléctrica cardiaca.

2.2. Anatomía y fisiología del corazón

El corazón es el órgano fundamental del apartado circulatorio, y su función principal consiste en bombear la sangre al resto del organismo. Se sitúa en el pecho, entre los pulmones, por detrás del esternón y por encima del diafragma. Está formado por dos bombas separadas: el *corazón derecho* y el *corazón izquierdo* (Figura 2.3). Cada lado tiene dos cavidades, una *aurícula* y un *ventrículo*. Las aurículas, de paredes delgadas, sirven para llenar los ventrículos, de paredes gruesas.

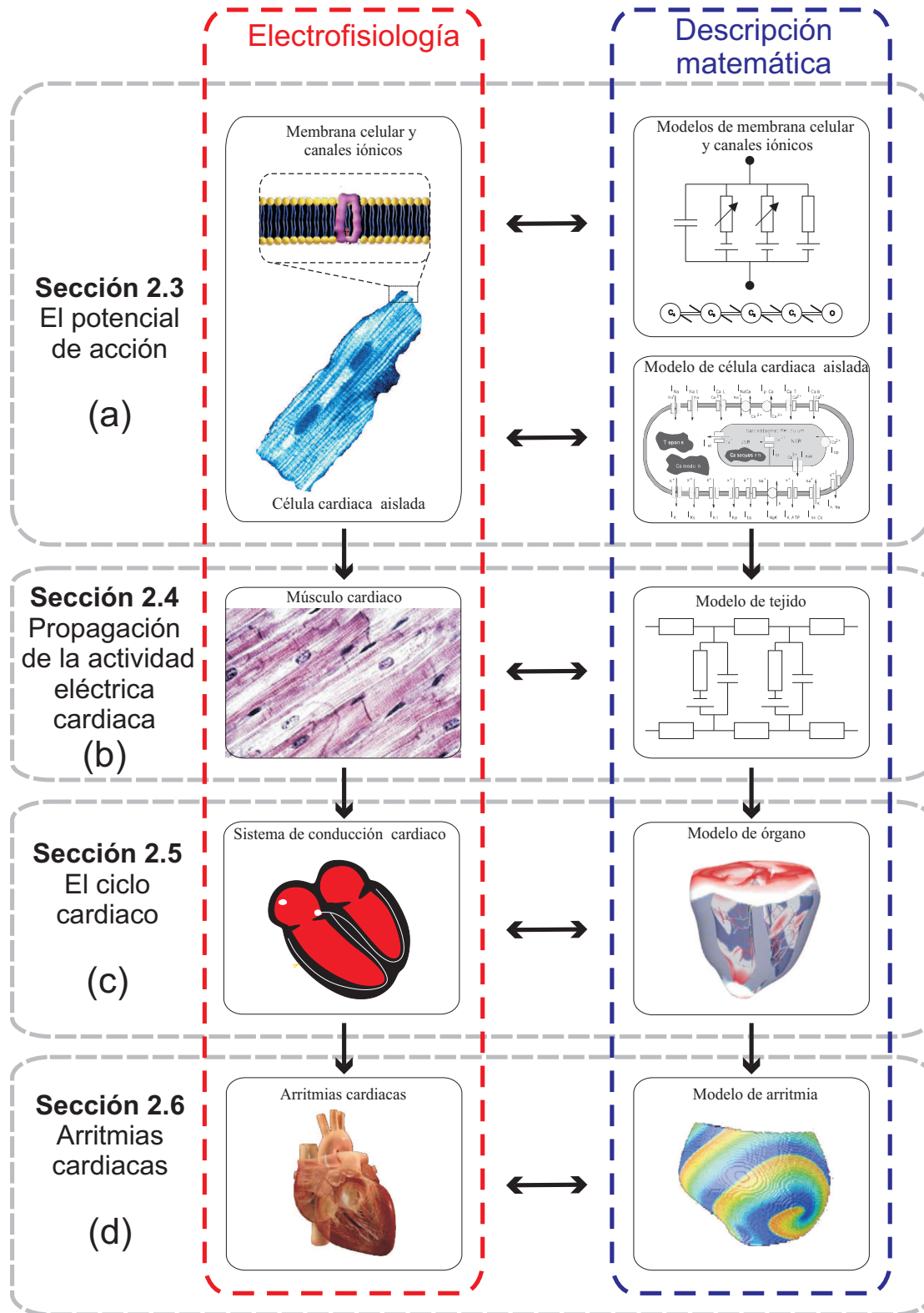


Figura 2.1: Estructura del Capítulo 2. Conceptos electrofisiológicos y modelos matemáticos asociados.

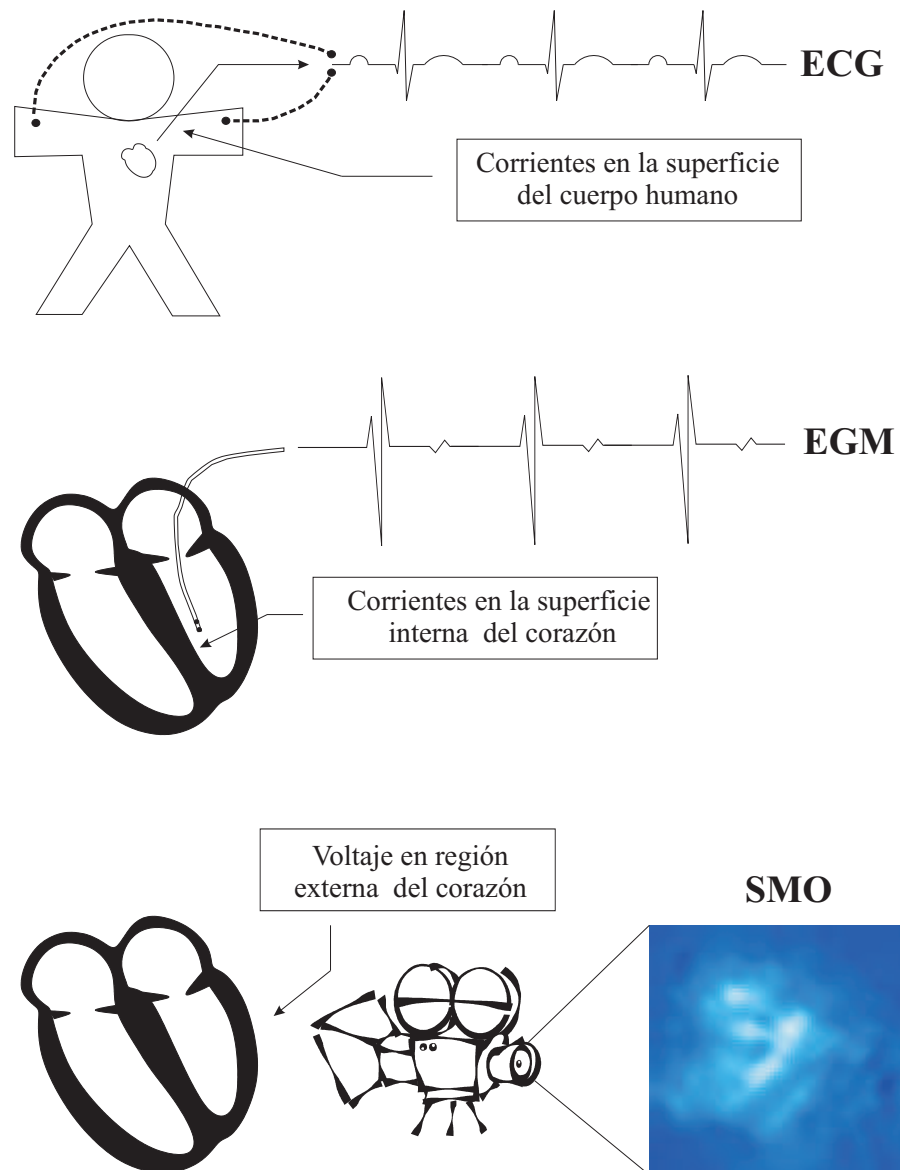


Figura 2.2: Herramientas de estudio de las arritmias.

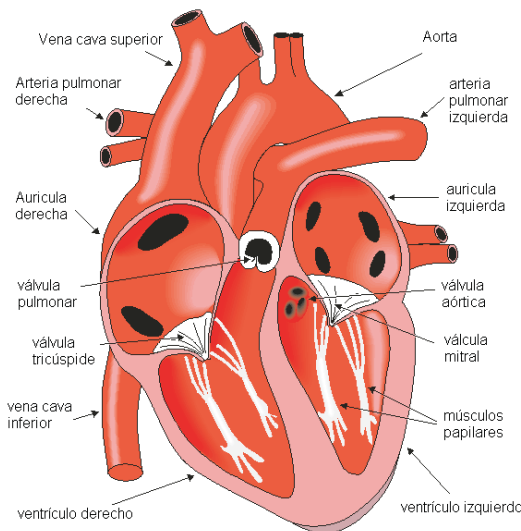


Figura 2.3: *Anatomía del corazón.* En el corazón derecho, la sangre proveniente del sistema circulatorio llena la aurícula derecha y ésta impulsa su contenido a través de la válvula tricúspide hasta el ventrículo derecho. Desde ahí, la sangre se dirige hacia la arteria pulmonar, la cual difunde su contenido por los pulmones para el intercambio de gases (circulación menor o pulmonar). En el corazón izquierdo, la sangre oxigenada vuelve a la aurícula izquierda por las cuatro venas pulmonares y pasa al ventrículo izquierdo, que la bombea al resto del cuerpo a través de la arteria aorta (circulación mayor o sistémica)

sas, para que éstos, dada su mayor fuerza de contracción, distribuyan la sangre hacia los pulmones o hacia los órganos periféricos. Para evitar el retroceso de la sangre desde los ventrículos hacia las aurículas, estas cavidades están separados por unas compuertas llamadas *válvulas*. Con el mismo fin, existen también válvulas que separan los ventrículos y las arterias.

2.2.1. Anatomía y fisiología del músculo cardíaco

El corazón está formado en su mayor parte por el tejido muscular cardíaco² conocido como *miocardio*. La parte interna del miocardio se denomina *endocardio*, y recubre las cavidades del corazón; la parte externa es conocida como *epicardio*. Todo el corazón, y parte de los vasos que salen de él, están revestidos por el *pericardio*, que es una película que recubre el corazón, lo mantiene en su lugar y permite su movimiento mediante la secreción de un líquido que lubrica la cavidad.

Las células musculares miocárdicas (miocitos) están dispuestas longitudinalmente formando fibras musculares alargadas, las cuales, a su vez, se unen lateralmente en forma de paquetes cilíndricos llamados *fascículos*. La agrupación de varios fascículos constituye el músculo cardíaco. Las propiedades de los miocitos confieren al corazón su funcionamiento básico, dado que:

²Existen tres tipos de tejido muscular: esquelético, liso y cardíaco.

- En primer lugar, se **contraen** ante estímulos de naturaleza eléctrica, debido a la presencia de finos filamentos constituidos por proteínas contráctiles (*actina* y *miosina*) intercalados con las células musculares.
- En segundo lugar, tienen la capacidad de transmitir impulsos eléctricos a las células adyacentes de forma que un impulso eléctrico generado en una región del miocardio se **propaga** a las células vecinas.

Los miocitos que componen una fibra muscular están conectados en serie entre sí, de tal manera que se favorece la propagación del impulso eléctrico en la dirección del eje de la fibra muscular. Se dice, por tanto, que el músculo cardiaco es un *sincitio*, esto es, un agrupamiento de miocitos conectados eléctricamente en el cual cualquier excitación sobre una de estas células se propaga lateralmente por las células vecinas, alcanzando finalmente a todas las que forman parte de este sistema.

En el corazón se distinguen claramente dos sincitios, el auricular y el ventricular, que se encuentran separados por un tejido fibroso que los rodea y aísla eléctricamente. Así, un impulso eléctrico sólo puede viajar del primero al segundo a través un sistema de conducción especializado, el *nodo auriculoventricular* (o nodo AV). Esta división funcional permite que el impulso eléctrico contraiga las aurículas simultáneamente para, un poco después, contraer los ventrículos. De esta forma, se coordina eficientemente el bombeo de sangre a los pulmones y vasos periféricos. Para producir esta contracción eficaz, existe un sistema de generación y conducción del impulso eléctrico que recorre el corazón. En las siguientes secciones se describen los mecanismos involucrados tanto en la generación como en la propagación del impulso eléctrico que controla la contracción del corazón.

Desde la generación del impulso eléctrico a nivel celular hasta la contracción coordinada de las cavidades del corazón, tienen lugar una serie de complejos fenómenos cuyo objetivo es proporcionar un funcionamiento eficiente del corazón. En las próximas secciones se describen los fundamentos electrofisiológicos, físicos y matemáticos que nos permiten aproximar, estudiar y comprender el comportamiento del tejido cardiaco.

2.3. El potencial de acción

Cada miocito está rodeado por una fina membrana continua (5 – 7 nm), denominada *sarcolema*. El sarcolema separa el *líquido extracelular*, que se halla fuera de la célula, del *líquido intracelular*, situado en el interior de la misma. Está formado por una bicapa lipídica, en la que flotan un gran número de moléculas proteicas, muchas de las cuales atraviesan la membrana por completo, poniendo en contacto el interior y el exterior de la membrana celular (Figura 2.4). Constituye, por tanto, una barrera de permeabilidad selectiva, que controla el intercambio de sustancias y regula la composición iónica y molecular del medio interno. Bajo ciertas circunstancias, se altera la permeabilidad de la membrana, permitiendo el movi-

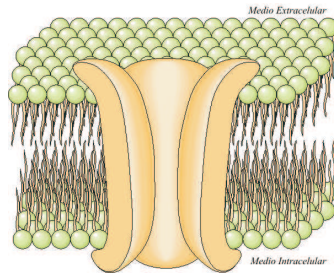


Figura 2.4: Estructura de la membrana celular (ilustración tomada de [139]).

miento de iones específicos a través de las moléculas proteicas que la atraviesan, más conocidas como **canales iónicos**.

La desigual concentración iónica entre el interior y el exterior de la membrana celular genera una diferencia de potencial eléctrico entre el espacio intracelular y el espacio extracelular. Más concretamente, el exterior de la membrana contiene grandes cantidades de sodio (Na^+) y en menor medida cloro (Cl^-), y un bajo contenido en potasio (K^+). En el interior sucede lo contrario, los iones de K^+ se hallan en grandes cantidades mientras que el Cl^- y el Na^+ apenas tienen presencia. El resultado de esta distribución de cargas es una clara electronegatividad del medio interno con respecto al externo, lo que se conoce como *potencial de membrana*. Esta distribución no es aleatoria, sino que junto a las superficies de la pared celular los iones se alinean de forma bipolar, es decir, por cada ion negativo hay otro positivo que lo neutraliza. Este efecto es el mismo que se produce en las placas de un condensador, por lo que se puede decir que la membrana celular se comporta como un **condensador eléctrico**, siendo la bicapa lipídica el dieléctrico. A causa de la delgadez extrema de la pared celular (de 7 a 10 nm), su capacitancia es muy grande para su superficie: aproximadamente $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$.

En estado de reposo, el potencial de membrana se encuentra en equilibrio; el gradiente químico, que tiende a igualar la concentración iónica a ambos lados de la membrana celular, se compensa con el gradiente eléctrico, que lucha por separar las cargas positivas de las negativas. En estas condiciones se habla de *potencial de reposo*, en el que la célula se encuentra *polarizada*, de tal forma que el potencial dentro de la membrana es de unos -90 mV con respecto al exterior³. Sin embargo, determinados eventos (como la inyección de una corriente iónica al medio intracelular), rompen el equilibrio electroquímico, alterando la permeabilidad de la membrana que favorece el movimiento de iones a través de ella, provocando así un cambio en el potencial de membrana. Si la perturbación es pequeña, la célula responde con una variación prácticamente lineal del potencial de membrana que,

³Conocidas las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana, el valor de potencial de membrana en el equilibrio creado por un ion puede determinarse por medio de la ecuación del *potencial de Nernst*: $V(\text{mV}) = \pm 61 \log(C_i/C_e)$, donde C_i y C_e son respectivamente las concentraciones intra y extracelulares. El potencial de membrana en estado de reposo coincide prácticamente con el potencial de Nernst del potasio, puesto que el principal factor que mantiene este valor constante es la difusión iones K^+ .

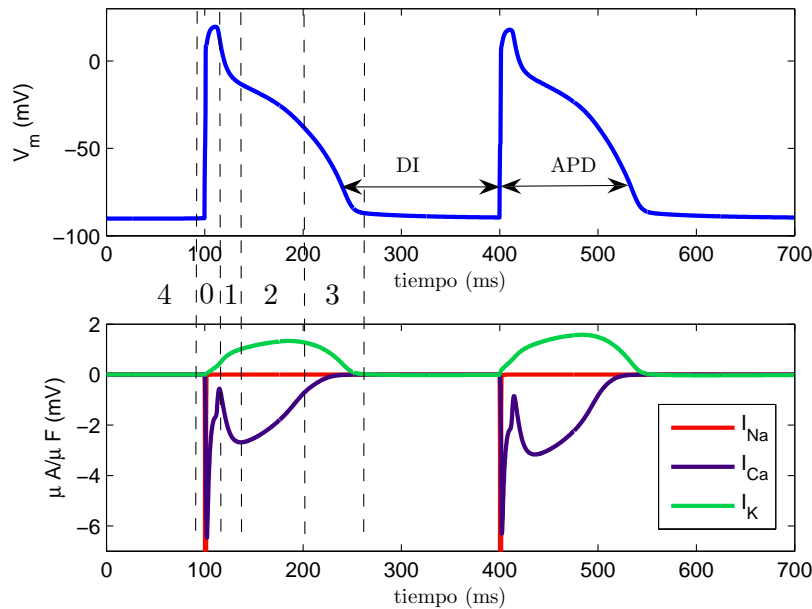


Figura 2.5: *Fases del potencial de acción. Evolución temporal del potencial de membrana (V_m) y de las principales corrientes iónicas involucradas en la generación del potencial de acción. Por convenio, las corrientes con sentido entrante al interior de la célula, se representan con signo negativo, mientras que las corrientes salientes tienen signo positivo. En la fase 0, la corriente de sodio (I_{Na}) alcanza los $-200 \mu A/\mu F$, por lo que sólo se ha representado una fracción de esta corriente.*

inmediatamente, vuelve de nuevo a su estado de reposo. Si, en caso contrario, la estimulación es suficientemente grande para aumentar el potencial de membrana por encima de un determinado *potencial umbral*, la célula cardíaca se activa, produciéndose una variación brusca y no lineal del potencial de membrana, conocido como **potencial de acción**.

El potencial de acción de un miocito ventricular presenta cinco fases distintas [108], como se muestra en la Figura 2.5:

- *Fase 0: fase ascendente del potencial de acción.* Cuando el potencial de membrana alcanza el valor umbral de aproximadamente unos -65 mV , los canales de sodio se abren repentinamente, permitiendo el paso de iones de Na^+ que se introducen rápidamente en el interior de la membrana celular, generando de esta forma la *corriente de sodio* (I_{Na}). La corriente entrante de sodio provoca un aumento del potencial de membrana (despolarización) que alcanza aproximadamente los $+20 \text{ mV}$. La apertura de los canales de sodio es muy breve. Al cabo de pocos unos milisegundos, los canales se inactivan⁴, cerrando el flujo iónico para el Na^+ .

⁴Se distinguen tres estados en un canal iónico: abierto, cerrado e inactivo. En estado abierto, un canal iónico permite el flujo de iones a través de la membrana. El estado inactivo se corresponde con un estado transitorio de recuperación del canal, en el que no se permite el traspaso de

- *Fase 1: repolarización rápida.* En el instante en que los canales de sodio se inactivan, se abren los canales de potasio para llevar de nuevo la célula al estado de reposo. Este proceso se conoce como repolarización, y se lleva a cabo durante la duración del potencial de acción por medio de la corriente saliente de potasio (I_K).
- *Fase 2: meseta del potencial de acción.* Varios milisegundos después del comienzo del potencial de acción, se abren los canales de calcio, activados en la despolarización (fase 0), aunque a una tasa de apertura más lenta que los canales de sodio. La corriente entrante de calcio (I_{Ca}) contrarresta la acción de los iones de potasio (I_K), creando un equilibrio transitorio que se refleja como una meseta relativamente plana en la morfología del potencial de acción. Además, la entrada de iones de Ca^{2+} en el interior de la membrana activa los mecanismos de contracción a nivel celular.
- *Fase 3: repolarización final.* La inactivación de los canales de calcio determina el final de la meseta en el potencial de acción. Sólo los canales de potasio continúan activos, devolviendo rápidamente el potencial de membrana a su valor de reposo.
- *Fase 4: potencial de reposo.* Los miocitos de los ventrículos y aurículas permanecen a este nivel constante hasta que un nuevo estímulo aumenta el potencial de membrana por encima del potencial umbral, generando así un nuevo potencial de acción.

Parámetros básicos del potencial de acción

Diversos parámetros son comúnmente empleados para caracterizar la magnitud de los cambios en el potencial de acción. La amplitud del potencial de acción se mide desde el potencial de reposo al pico máximo de despolarización. La **duración del potencial de acción** (APD, del inglés *Action Potential Duration*) se refiere al intervalo de tiempo que transcurre desde el comienzo de la despolarización hasta una fracción anterior del instante final de la repolarización (Figura 2.5). Por ejemplo, APD_{90} indica que el APD ha sido medido al 90 % de la repolarización. Desde el final del APD, hasta el comienzo de un nuevo potencial de acción se tiene el **intervalo diastólico** (DI, del inglés *Diastolic Interval*), también conocido como tiempo de recuperación (Figura 2.5). Por último, se define la velocidad máxima de despolarización como la primera derivada del potencial de membrana con respecto al tiempo en el instante de despolarización (representado normalmente como \dot{V}_{max} o dV/dt_{max}).

iones, pero tampoco permite que el canal se vuelva a abrir hasta pasado un tiempo. En estado cerrado, no hay corriente a través del canal, si bien en este estado el canal tiene la capacidad de abrirse de nuevo si se aplica un estímulo eléctrico. Como se verá más adelante, la descripción en estados de una canal iónico tiene su origen en el modelo de comportamiento propuesto por Hodgkin y Huxley a raíz de sus descubrimientos en el axón del calamar gigante [99].

La magnitud de los parámetros anteriores depende del tipo de célula y del potencial de reposo intrínseco. De igual forma, estos parámetros también difieren entre especies; por ejemplo, el APD de un miocito ventricular de un ratón es significativamente más pequeño que el de un humano.

Periodo refractario

El periodo refractario es el intervalo de tiempo en el que un miocito está despolarizado a causa de un potencial de acción precedente, y durante el cual no puede desencadenarse un nuevo potencial de acción. El período refractario está asociado con el proceso de inactivación de los canales de sodio, puesto que durante este estado los canales no pueden volver a abrirse sea cual sea la señal excitadora que se aplique a los mismos, pudiendo hacerlo únicamente cuando el potencial de membrana sea próximo o idéntico al potencial de reposo. Se definen un *periodo refractario absoluto* y un *periodo refractario relativo*. El período refractario absoluto es aquel en que los canales de sodio se encuentran en estado inactivo, y de este modo no puede desencadenarse un posterior potencial de acción, incluso si se aplican estímulos de gran intensidad. El período refractario relativo es aquel en que los canales de sodio comienzan paulatinamente a abandonar el estado inactivo, y por tanto los estímulos de mayor energía sí que podrán desencadenar un potencial de acción.

Como se ha visto hasta ahora, el conjunto de procesos que desencadenan un potencial de acción supone la interacción compleja de diversos fenómenos para alterar de forma controlada el potencial de membrana. Predecir el comportamiento de estas complejas interacciones no lineales, supone dejar de lado nuestra intuición *lineal* para poder abordar la descripción de los mecanismos subyacentes responsables del potencial de acción. La aplicación de herramientas matemáticas resulta, por tanto, una aproximación acertada, tal y como sucede en otros campos de la ciencia, como la física o la ingeniería.

En las dos próximas subsecciones se presentan las aproximaciones matemáticas a los fenómenos involucrados en la generación del potencial de acción a nivel celular. Desde el punto de vista de las corrientes iónicas, existen dos formalismos para describir el flujo de corriente a través de la membrana celular, que conforman los aquí denominados *modelos de membrana y canales iónicos*: el formalismo de Hodgkin y Huxley, y el formalismo markoviano. Si bien la descripción markoviana es más reciente que la aproximación de Hodgkin y Huxley, ambos esquemas modelan el comportamiento de las corriente iónicas a la misma escala espacial, y por esta razón se presentan en el siguiente apartado paralelamente. La integración de estas aproximaciones en modelos detallados proporciona una descripción del potencial de acción celular, y serán presentados bajo el título de *modelos de célula cardiaca*. A este nivel descriptivo, los modelos de célula cardiaca han permitido estudiar en detalle los procesos involucrados en el potencial de acción, así como el efecto de distintos fármacos y mutaciones genéticas.

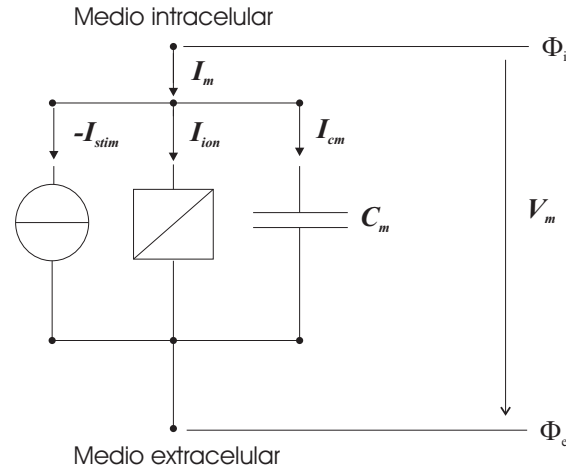


Figura 2.6: *Modelo circuital de la membrana plasmática. La corriente transmembrana I_m está compuesta por la suma de tres corrientes: la iónica (I_{ion}), la de estimulación (I_{stim}) y la que atraviesa el condensador equivalente de la membrana (I_{cm}).*

2.3.1. Modelos de membrana y canales iónicos

Aprovechando la similitud que se puede establecer entre el flujo de iones y el movimiento de cargas por un cable, es común analizar el comportamiento de la membrana celular desde el punto de vista de teoría de circuitos, tal y como propusieron Hodgkin y Huxley en 1952 [99]. El modelo circuital de la membrana plasmática incluye tres componentes en paralelo (Figura 2.6), y puede describirse mediante:

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} - I_{stim} \quad (2.1)$$

donde V_m es el *potencial transmembrana* definido como la diferencia entre los potenciales intracelular (ϕ_i) y extracelular (ϕ_e), es decir, $V_m = \phi_i - \phi_e$; C_m es la capacitancia asociada a la membrana plasmática; I_{ion} es la suma de las corrientes iónicas; e I_{stim} representa una fuente de corriente externa de estimulación, que desencadena el potencial de acción. La contribución de elementos anteriores proporciona la corriente neta total que fluye a través de la membrana plasmática, o *corriente transmembrana*, I_m .

Como se detalla a continuación, en los dos próximos apartados, el formalismo de Hodgkin y Huxley y el formalismo markoviano son dos aproximaciones que permiten modelar las corrientes iónicas individuales que componen la variable I_{ion} .

Formalismo de Hodgkin–Huxley

En su trabajo valedor del Premio Nobel, los investigadores Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley establecieron los fundamentos para la descripción matemática

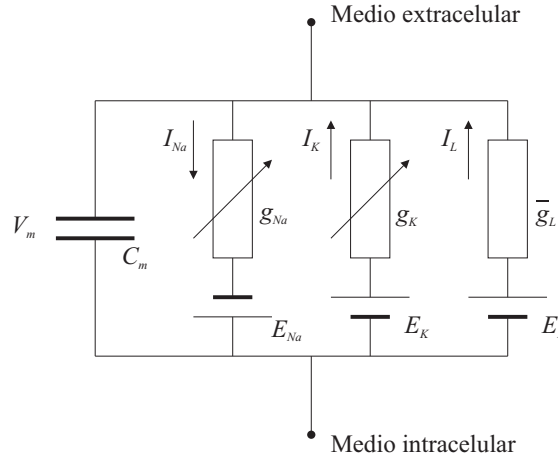


Figura 2.7: Modelo de H-H. Las propiedades eléctricas de la membrana están representadas por un condensador (C_m) en paralelo con dos conductancias dependientes del voltaje (g_{Na} y g_K) y una conductancia de valor constante (\bar{g}_L). Las fuentes de voltaje representan el potencial de Nernst para cada ión.

ca de los canales iónicos, a partir de los cuales postularon un modelo funcional de comportamiento que, salvo excepciones, sigue constituyendo la base de la mayoría de los modelos matemáticos de membrana celular [99]. Hodgkin y Huxley describieron su trabajo diciendo:

“Our object here is to find equations which describe the conductance with reasonable accuracy and are sufficiently simple for theoretical calculation of the action potential and refractory period. For sake of illustration we shall try to provide a physical basis for the equations, but must emphasize that the interpretation given is unlikely to provide a correct picture of the membrane”.

Hodgkin y Huxley tomaron como premisa el modelo circuital de membrana (Figura 2.6), donde cada corriente iónica está representada como:

$$I_x = g_x(V_m - E_x) \quad (2.2)$$

donde I_x es la corriente asociada al ión x [$\mu A/cm^2$], g_x es la conductancia del canal iónico correspondiente [mS/cm^2] y E_x es el potencial de Nernst del ión x [mV]. En el equilibrio, $V_m = E_x$, por tanto, la corriente del ión x se anula.

A partir de sus experimentos, observaron que cuando la membrana de una célula nerviosa es despolarizada más allá de un valor umbral, tiene lugar en la célula una corriente de entrada transitoria provocada por iones de sodio, seguida de una corriente de salida formada por iones de potasio. Conocían, además, que otros iones (predominantemente cloro) también atravesaban la membrana celular, aunque en una proporción mínima comparada con el Na^+ y el K^+ . Determinaron entonces que el flujo de iones de sodio despolarizaba la célula y que el potasio la repolarizaba, mientras que el efecto de otros iones se correspondía con la permeabilidad natural

de la membrana plasmática. Así, su modelo de membrana, representado en la Figura 2.7, consta de cuatro componentes, cada de las cuales se asume que utiliza su propio camino y por tanto tiene una representación circuital directa:

- Corriente generada por el flujo de iones de sodio (I_{Na}).
- Corriente generada por el flujo de iones de potasio (I_K).
- Corriente generada por el flujo de otros iones (*leak current* I_L), principalmente iones de cloro. Este modelo no tiene en cuenta la corriente de calcio, ya que está referido a una célula nerviosa.
- Corriente capacitiva, asociada al efecto capacitivo de la membrana.

El modelo de Hodgkin y Huxley (H-H) fue desarrollado para una célula aislada; en estas condiciones, ninguna corriente puede fluir hacia el medio intracelular, por tanto $I_m = 0$, y la evolución del potencial transmembrana puede escribirse, a partir de la Ecuación 2.1, como:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{1}{C_m}(I_{ion} - I_{stim}) \quad (2.3)$$

Basados en este marco teórico, Hodgkin y Huxley caracterizaron la dependencia con el voltaje de la conductancia de los canales iónicos del axón del calamar gigante mediante la aplicación de técnicas de *voltage-clamp*⁵. Las conductancias del sodio g_{Na} y del potasio g_K resultaron ser dependientes tanto del voltaje como del tiempo. Hodgkin y Huxley justificaron este comportamiento postulando la existencia de ciertas *partículas cargadas* que, unidas al canal iónico correspondiente en localizaciones específicas, permitirían o no el flujo de iones por el canal:

“...it depends on the distribution of charged particles which do not act as carriers in the usual sense, but which allow the ions to pass through the membrane when they occupy particular sites in the membrane”.

Cada una de estas partículas controlaría las *compuertas* de un canal, de forma que la acción individual de cada partícula se correspondería con la probabilidad de apertura (z) o cierre ($1 - z$) de cada compuerta ($0 \leq z \leq 1$). Así, las compuertas proporcionan la dependencia con respecto al tiempo y al voltaje, mientras que la conductancia máxima (\bar{g}_{Na} y \bar{g}_K) se obtiene cuando todas las compuertas están abiertas. Cada compuerta puede pasar del estado abierto al cerrado o viceversa, siguiendo una ley dependiente del voltaje de primer orden:

⁵En las técnicas de *voltage-clamp*, manteniendo constante el voltaje transmembrana a un nivel seleccionado, es posible medir la variación temporal de las corrientes iónicas. Conocido el voltaje (V_m) y medida la corriente (I_x), la ley de Ohm (Ecuación 2.2) permite determinar la conductancia (g_x) del canal.

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_z(1 - z) - \beta_z z \quad (2.4)$$

donde las variables α_z (intervalo de tiempo en el que el canal iónico está abierto) y β_z (intervalo de tiempo en el que está cerrado) se obtienen empíricamente y dependen directamente de V_m . Se trata, por tanto, de un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas, cuya solución, bajo condiciones de estado estacionario, se caracteriza por sus valores asintóticos z_∞ y su constante de tiempo τ_z .

El ajuste de la función conductancia ($g_x(z) = \bar{g}_x f(z)$) a partir de las curvas experimentales obtenidas mediante *voltage-clamp*, permitió a Hodgkin y Huxley describir la dinámica de los canales iónicos. En sus experimentos, determinaron que el incremento de g_K durante la despolarización sigue una evolución de tipo sigmoïdal, mientras que la repolarización es exponencial. Encontraron, además, que para simular este comportamiento son necesarias cuatro compuertas. Sea n una compuerta que sigue una ley de variación temporal como la presentada en la Ecuación (2.4). Bajo estas condiciones, n será función exponencial, de forma que n^4 evolucionará como una curva de tipo sigmoïdal, imitando más fielmente el incremento de g_k durante la despolarización; por otro lado, si n decae exponencialmente, n^4 también lo hará, reproduciendo la caída de g_K durante la repolarización. Basados en este análisis, Hodgkin y Huxley postularon que la conductancia máxima del potasio sería proporcional a n^4 . En el caso de la corriente de sodio, su conductancia mostraba un activación rápida, modelada como la acción combinada de tres compuertas (m^3), para inmediatamente después sufrir una caída abrupta, fenómeno que fue denominado como *inactivación* y se representó como otra compuerta independiente con probabilidad de apertura h . Matemáticamente, el formalismo de Hodgkin y Huxley (en adelante, formalismo H-H) se resume en las siguientes expresiones:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) \quad (2.5)$$

$$I_k = \bar{g}_K n^4 (V_m - E_k) \quad (2.6)$$

$$I_L = \bar{g}_L (V_m - E_L) \quad (2.7)$$

en donde se asume que la conductancia \bar{g}_L de la corriente *leak* es constante y no varía con el tiempo ni con V_m .

En virtud de este trabajo, Hodgkin y Huxley fueron los primeros en postular la existencia de canales iónicos en la membrana celular. Este resultado se confirmó en los años 70 con la aparición de las técnicas de *patch-clamp*⁶ [155]. Dada su simplicidad y eficiencia, el formalismo H-H sigue hoy vigente y constituye la base de la gran mayoría de los modelos actuales de célula cardíaca.

⁶Mediante estas técnicas es posible medir el flujo de corriente que atraviesa la membrana plasmática en una célula individual o en un canal iónico aislado en una pequeña región (*patch*) de la membrana.

Formalismo markoviano

El formalismo H-H supone una aproximación elegante y eficaz para describir el flujo iónico en la membrana celular. Sin embargo, no permite describir los mecanismos subyacentes al comportamiento de los canales iónicos. Gracias al desarrollo de las técnicas de *patch-clamp* y al mayor conocimiento estructural de los canales iónicos ha sido posible desarrollar herramientas matemáticas que, de forma precisa, simulen la dinámica de los canales iónicos.

Los canales iónicos son estructuras proteicas integradas en la membrana celular, y constituyen las unidades elementales de excitación de las células cardiacas, controlando así el flujo iónico a través del sarcolema. Desde el punto de vista funcional, un canal iónico se compone de varios elementos independientes, cada uno de los cuales cumple una función específica [98]:

- Un *filtro selectivo*, que permite el paso de un ión específico a través del canal.
- Un *poro acuoso*, que conforma el canal por el que circulan los iones.
- Un *sensor de voltaje*, que detecta los estímulos eléctricos en el canal.
- Una *compuerta*, que se abre y cierra con cierta probabilidad dependiendo del estímulo aplicado.
- Un *receptor*, para la unión con ligandos, que controlan la activación y la inactivación del canal.

Desde el punto de vista estructural, un canal iónico está formado por la unión de varias proteínas homólogas (subunidades) que se asocian circularmente alrededor del poro acuoso. La subunidad que forma el poro se denomina subunidad α , mientras que las subunidades auxiliares son denotadas sucesivamente con la letras griegas β, γ , etc. La estructura y el número de subunidades de un canal iónico dependen de su selectividad iónica (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). El canal de sodio, por ejemplo, está formado por una única subunidad α , compuesta por cuatro dominios (DI-DIV) divididos en seis segmentos (S1-S6) cada uno (Figura 2.8). Los cuatro dominios se pliegan formando un cilindro que atraviesa la membrana celular, permitiendo el movimiento de iones de un lado a otro de la misma.

El análisis de la estructura molecular de los canales iónicos aporta gran información acerca de su dinámica. En el caso del canal de sodio, la unión de los segmentos S5-S6 le confiere la selectividad iónica, mientras que el segmento S4 proporciona la dependencia con el voltaje. Así, cuando el canal de sodio se activa, el sensor de voltaje S4 se desplaza, lo que produce un cambio en la *conformación* del canal⁷, el cual modifica su configuración para permitir el flujo iónico. El pro-

⁷Los canales iónicos son macromoléculas flexibles y dinámicas. Pueden cambiar su forma en respuesta a las propiedades del entorno. Cada posible configuración del canal se denomina *conformación*, de forma que la transición de una conformación a otra es conocida como *cambio conformacional*. Entre otros, los cambios conformacionales están inducidos por diversos factores como la temperatura, el pH, el voltaje, la concentración iónica o la unión con otras partículas (ligandos).

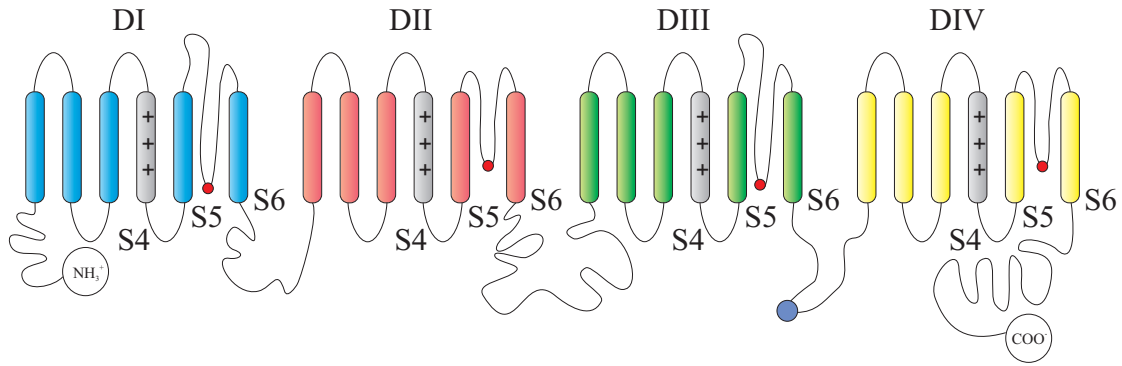


Figura 2.8: Subunidad α del canal de sodio activado por voltaje, codificada por el gen *SCN5A*. Está compuesto por cuatro dominios (DI-DIV) divididos en cuatro segmentos (S1-S6) cada uno.

ceso de inactivación también conlleva un cambio conformacional. En este caso, el bucle que une los dominios DIII-DIV se pliega cerrando el paso de iones.

El mayor avance en el estudio electrofisiológico de los canales iónicos, no obstante, se produjo gracias al empleo de las técnicas de *patch-clamp* [189]. Las evidencias experimentales demostraron que la corriente iónica que fluye por un único canal iónico celular varía de acuerdo a transiciones aleatorias entre dos niveles de corriente [98]. Dichas transiciones se corresponden con las dos características observables de un canal: paso de corriente, y no paso de corriente. Estas medidas, sin embargo, *esconden* el comportamiento dinámico real del canal, en tanto en cuanto pueden existir varias conformaciones distintas del canal que produzcan una misma medida de corriente. Por ejemplo, tanto en el *estado* cerrado como en el *estado* inactivo el canal no conduce, y por tanto la medida de corriente será nula en ambos casos. Así pues, la dinámica de un canal iónico está determinada por un conjunto de estados, de forma que las transiciones entre ellos se corresponden con los cambios conformacionales del canal [98]. Si bien no todas las transiciones de un estado a otro son posibles, éstas sólo dependen del estado anterior.

En este contexto, el procesado estadístico de señal proporciona herramientas adecuadas para modelar la dinámica de los canales iónicos. Concretamente, los procesos de Markov continuos resultan adecuados para este propósito [50, 51], dado que la naturaleza que rige los cambios conformacionales en los canales iónicos cumple la propiedad de Markov: para cualquier instante de tiempo $s > t > 0$, la distribución de probabilidad del proceso en el instante s , dada la historia completa del proceso hasta el instante de tiempo t , depende únicamente del estado del proceso en el instante t .

Sea $I(t)$ la corriente registrada en un único canal iónico cuyo valor depende de los estados (*ocultos*) del canal. Para cada uno de los i posibles estados discretos ($i = 1 \dots N$), la corriente I_i tomará uno de los dos posibles valores: $I_i = 0$, para los estados de no-conducción, e $I_i = I_{max}$ para los estados de conducción, dado un valor de voltaje transmembrana V_m fijo⁸. Puesto que la evolución del estado

⁸En realidad se tendría que $I_i = I_{max}(V_m)$.

interno (dinámica) del canal se representa como un proceso de Markov continuo, la probabilidad $p_i(t)$ del sistema de encontrarse en el estado i satisface:

$$\frac{dp_i(t)}{dt} = \sum_{j,j \neq i}^N [k_{ji} \cdot p_j(t)] - p_i(t) \cdot \sum_{j,j \neq i}^N k_{ij} \quad (2.8)$$

donde k_{ij} representa la probabilidad de abandonar el estado i para ocupar el estado j , cumpliéndose además que $p_i(t) \geq 0$ y que $\sum_i^N p_i(t) = 1$.

Dado que la transición entre estados es una variable aleatoria, también lo será la corriente en cada uno de los canales $I(t)$. Para un valor de voltaje V_m constante, la corriente media que circula por un canal iónico será pues:

$$\langle I(t) \rangle = \sum_i^N p_i(t) I_i = I_{canal} \quad (2.9)$$

Teniendo en cuenta que el número de canales en la membrana es bastante elevado (del orden de $10^2 - 10^3$ canales por μm^2), se puede utilizar la *ley de los grandes números* para calcular la corriente macroscópica $I_{membrana}$, a partir de la media de la corriente del canal:

$$I_{membrana}(t) = \#\{canales\} \cdot I_{canal}(V_m) \quad (2.10)$$

donde desarrollando la Ecuación (2.9), se tiene que

$$I_{canal}(V_m) = \sum_i^N p_i(t) I_i = I_{max}(V_m) \sum_i^N p_i(t) = \bar{g}_x(V_m - E_x) \sum_k^K p_k(t) \quad (2.11)$$

siendo $k = 1, \dots, K$ el número de estados de conducción del canal, y donde \bar{g}_x representa la conductancia máxima del canal y E_x el potencial de equilibrio del ion x . Agrupando los términos de las Ecuaciones (2.10) y (2.11) y suponiendo un único estado abierto o de conducción se llega a:

$$I_{membrana}(t) = \#\{canales\} p_o(t) \bar{g}_x(V_m - E_x) \quad (2.12)$$

donde $p_o(t)$ representa la probabilidad de que el canal se encuentre en estado abierto en el instante t . En la expresión anterior puede reducirse el término $\#\{canales\}$ teniendo en cuenta de nuevo la ley de los grandes números. En esta situación, se pasa de un plano de probabilidades a un plano poblacional. Esto es, definiendo

$$P_o(t) = \#\{canales\} p_o(t) \quad (2.13)$$

como la proporción de canales en estado abierto, las tasas de transición k_{ij} , se redefinen como la proporción de canales que pasan de un estado a otro por unidad de tiempo (s^{-1}). Finalmente, incluyendo (2.13) en (2.12), la expresión de la

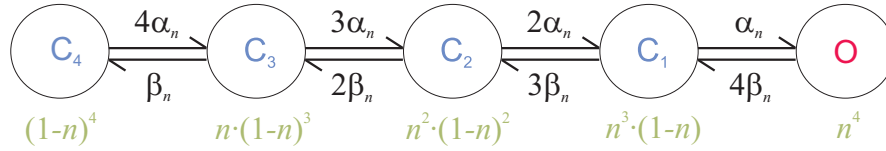


Figura 2.9: Modelo markoviano del canal de potasio I_K y su correspondencia con el modelo propuesto por Hodgkin y Huxley para el mismo canal.

corriente según el formalismo markoviano queda:

$$I_{membrana}(t) = \bar{g}_x P_o(t)(V_m - E_x) \quad (2.14)$$

donde $P_o(t)$ varía de acuerdo a la expresión (2.8).

Cabe destacar la similitud formal en las expresiones finales del formalismo markoviano y del formalismo H-H. De hecho, en cierto casos, un modelo markoviano y un modelo H-H son equivalentes. Sirva como ejemplo el modelado del canal de potasio I_K . A partir de sus experimentos, Hodgkin y Huxley postularon la existencia de cuatro compuertas que gobiernan la dinámica del canal de potasio. Hoy en día se conoce que el canal de potasio tiene una estructura tetramérica (formada por cuatro unidades α). Para que el canal permita el flujo de iones, cada una de las cuatro subunidades tiene que estar activa [98], fenómeno que matemáticamente se corresponde con la variable n^4 (Figura 2.9), poniendo de manifiesto la elegancia y exactitud de los descubrimientos de Hodgkin y Huxley. Por otro lado, el modelo markoviano para el canal de potasio se compone de cuatro estados cerrados y uno abierto (Figura 2.9). Para alcanzar el estado de apertura O del canal, es necesario pasar por cada uno de los cuatro estados cerrado C_4-C_1 . Puesto que cada transición en un modelo de Markov se corresponde con una ecuación diferencial de primer orden, el modelo H-H y el markoviano en este caso coinciden [24].

A pesar de sus similitudes, el proceso de generación de ambos modelos es totalmente distinto. El modelo H-H se obtiene a partir de un ajuste de curvas experimentales, mientras que el formalismo markoviano requiere la estimación de los parámetros que definen el modelo estadístico. En este último caso, es necesario fijar a priori la topología y el número de estados del modelo, para posteriormente calcular las tasas de transición. La topología de los modelos markovianos comenzó a desarrollarse a partir de consideraciones heurísticas, sin embargo, este desarrollo ha ido perfeccionándose a medida que nueva información relativa al comportamiento de los canales iónicos ha estado disponible. Hoy en día, los modelos markovianos representan con gran exactitud el comportamiento de los canales iónicos, gracias a la incorporación, en forma de nuevos estados, de información detallada sobre la dinámica del canal iónico. En contraposición, el incremento del número de estados produce un aumento de la complejidad, lo que se traduce en una mayor carga computacional. Otro aspecto relevante de los modelos markovianos radica en la estimación de las tasas de transición. Para un topología dada, se escogen las tasas de transición óptimas mediante métodos de máxima verosimilitud a partir de datos experimentales proporcionados por las técnicas de *path-clamp* [222]. Existen

también otras aproximaciones basadas en registros de *voltage-clamp* [15].

La ventaja de los modelos markovianos frente al formalismo H-H es su capacidad descriptiva sobre la dinámica de los canales iónicos. En su formulación, el modelo H-H se basa en la premisa de independencia entre sus variables de puerta (n, m, h). Sin embargo, se ha demostrado que los estados del canal están acoplados y, por tanto, la suposición de independencia no es válida. Gracias a su capacidad descriptiva, los modelos markovianos resultan de gran interés para el estudio de situaciones arritmogénicas inducidas por trastornos en dinámica del canal, como sucede en las mutaciones genéticas.

El modelo de H-H y los modelos markovianos constituyen dos de los formalismos más extendidos para representar matemáticamente las corrientes iónicas que fluyen a través de la membrana. Su integración, en un modelo único en el que se describa cada una corrientes iónicas responsables de la generación de un potencial de acción, conforma los denominados *modelos de célula cardiaca*, tal y como se explica en la siguiente subsección.

2.3.2. Modelos de célula cardiaca

En 1962, Denis Noble [156] publicó el primer modelo matemático de célula cardiaca, en el que se describía el potencial de acción de las fibras de Purkinje (véase la Sección 2.5), a partir de la adaptación de las ecuaciones del modelo H-H. Posteriormente, en 1975, McAllister *et al.* [141] mejoraron el modelo de Noble mediante la incorporación, en forma de nuevas corrientes iónicas, de nuevas evidencias experimentales sobre las propiedades de la membrana celular. Seguidamente, Beeler y Reuter [21] desarrollaron en 1977 el primer modelo de miocito ventricular, reformulado por Luo y Rudy en 1991 [134]. Características importantes del tejido cardiaco, como la bombas iónicas⁹ y la concentración de cargas, no se tuvieron en cuenta hasta el desarrollo de los modelos de DiFrancesco y Noble [58] (para las células de Purkinje), y Luo y Rudy los incorporarían en posteriores versiones revisadas de su modelo de miocito ventricular [135, 136]. Si bien la mayor parte de los modelos celulares cardiacos estaban dirigidos a representar el comportamiento de las células ventriculares, unos pocos modelos fueron desarrollados también para la células auriculares. Las células del *nodo sinoauricular* (véase Sección 2.5) fueron las primeras células auriculares en ser descritas matemáticamente [56, 157, 158]. En 1998, Nygren *et al.* [160] publicaron un modelo de miocito auricular, reformulado un año después por Courtemanche *et al.* [52, 53].

A medida que la investigación experimental avanza en el estudio de los procesos involucrados en la generación del potencial de acción, los modelos de célula cardiaca se han ido actualizando para incorporar información cada vez más deta-

⁹Las bombas iónicas son moléculas proteicas que atraviesan la membrana celular. Al contrario que los canales iónicos (transporte pasivo), las bombas iónicas permiten el traspaso de iones a través de la membrana en contra de un gradiente electroquímico, por lo que se requiere un gasto de energía (transporte activo). Posiblemente el proceso más conocido de transporte activo sea el de la *bomba sodio-potasio*, mediante la cual la proteína de transporte involucrada consigue que tres iones de sodio salgan al líquido extracelular y dos iones de potasio entren en el intracelular.

llada, proporcionando una descripción más realista. En contraposición, los modelos han ido adquiriendo mayor complejidad, y actualmente incorporan un gran número de variables y ecuaciones para describir las corrientes iónicas (I_{ion} , Ecuación 2.1) que tienen lugar durante un potencial de acción. Las diferencias entre unos modelos y otros estriba pues, en el número de elementos y variables que conforman la corriente iónica total (I_{ion}). A continuación, se presentan dos ejemplos de modelos de célula cardiaca, el modelo de Beeler-Reuter [21] y el modelo de Luo-Rudy (y sus posteriores evoluciones) [69, 134–136, 224, 239]. De forma resumida, se incidirá únicamente en sus principales componentes y aportaciones.

Modelo de Beeler-Reuter

El modelo de Beeler-Reuter (B-R) se describe en [21], y sus ecuaciones pueden encontrarse en el Apéndice A.1. Se compone de 4 corrientes iónicas y 6 variables que representan el estado de las compuertas de los canales iónicos (en adelante *variables de estado*), tal y como se describe en la Tabla 2.1.

Ion	Dependencia Temporal	Dirección	Nombre	Variables de estado
K ⁺	No	Extracelular	I_{k_1}	
K ⁺	Sí	Extracelular	I_{x_1}	x_1
Na ⁺	Sí	Intracelular	I_{Na}	m, h, j
Ca ²⁺	Sí	Intracelular	$I_s([Ca_i])$	d, f

Tabla 2.1: *Corrientes iónicas en el modelo de B-R.*

La principal aportación del modelo B-R, con respecto a los modelos previos de Noble y McAllister, es la representación de la concentración de calcio intracelular.

Modelo de Luo-Rudy

El modelo original de Luo-Rudy (L-R) se describe en [134] y sus ecuaciones se pueden encontrar en el Apéndice A.2. Es una reformulación del modelo de B-R e incluye información experimental más reciente: se compone de 6 corrientes iónicas y 8 variables de estado (Tabla 3.2). A diferencia del modelo de B-R, la formulación de L-R describe más detalladamente la corriente no dependiente del tiempo de K⁺, cuya aportación ha sido separada en tres contribuciones I_{K_1} , I_{K_p} , I_b .

Ion	Dependencia Temporal	Dirección	Nombre	Variables de estado
K ⁺	No	Extracelular	I_{K_1}	K_1
K ⁺	No	Extracelular	I_{K_p}	
K ⁺	No	Extracelular	I_b	
K ⁺	Sí	Extracelular	I_K	X, X_i
Na ⁺	Sí	Intracelular	I_{Na}	m, h, j
Ca ²⁺	Sí	Intracelular	$I_s([Ca_i])$	d, f

Tabla 2.2: *Corrientes iónicas en el modelo L-R.*

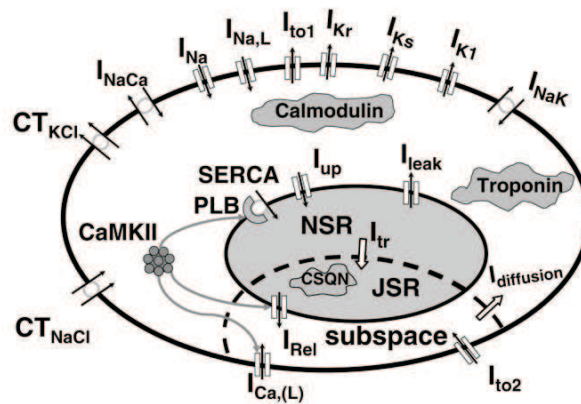


Figura 2.10: Diagrama esquemático del modelo LRd07 para un miocito ventricular.

Posteriormente, el modelo L-R fue redefinido por sus autores [135, 136] para incorporar una descripción más realista sobre los procesos que regulan la concentración intracelular y el movimiento de iones de calcio a través de la membrana y el *retículo sarcoplásmico*¹⁰. El conjunto de los procesos anteriormente mencionados son comúnmente conocidos bajo el sobrenombre de *dinámica del calcio*. Por ello, las siglas que identifican a este modelo son LRd.

Desde su publicación en 1994, el modelo LRd ha sido actualizado en varias ocasiones, a medida que nueva información experimental ha estado disponible:

- LRd95 [239]: incorpora dos contribuciones separadas (I_{Kr} e I_{Ks}) para describir con más detalle la corriente de potasio dependiente del tiempo.
- LRd99 [224]: refina la definición de la corriente I_{Ks} y reformula la corriente que describe la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico ($I_{rel,CICR}$). Define, además, tres tipos celulares distintos: endocardio, miocardio, epicardio.
- LRd00 [69]: reformula la corriente $I_{rel,CICR}$ y el intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa}).
- LRd07 [133]: incorpora nuevos descubrimientos en relación con la corriente $I_{Ca(L)}$ y el proceso de captación de calcio en el retículos sarcoplásmico.

La última versión del modelo de LR (LRd07) se representa en la Figura 2.10, y sus ecuaciones pueden encontrarse en [186].

¹⁰El retículo sarcoplásmico es el principal almacén de calcio intracelular de las células cardiacas y participa de forma importante en el proceso de excitación-contracción del músculo cardíaco, regulando las concentraciones intracelulares de calcio durante la contracción y la relajación muscular.

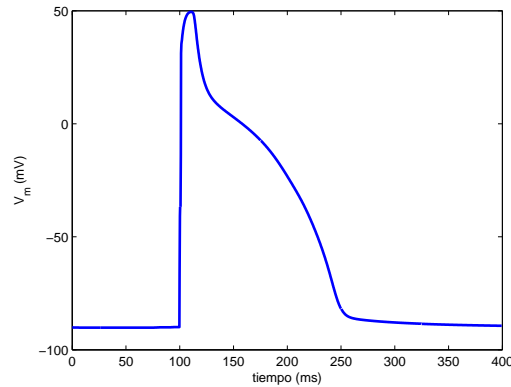


Figura 2.11: *Potencial de acción resultante del modelo LRd07 para un miocito ventricular.*

Cálculo del potencial de acción

Todos los modelos de célula cardiaca siguen una misma metodología para calcular el potencial de acción. Una vez obtenidas las corrientes iónicas (I_{ion}) según el modelo de célula correspondiente, y definidos los parámetros del sistema (C_m , I_{st}), se calcula la evolución temporal de V_m a partir de la ecuación (2.1), utilizando técnicas de integración numérica, generalmente los métodos de Euler o de Runge-kutta. La Figura 2.11 ilustra un ejemplo de potencial de acción de un miocito ventricular calculado según el modelo de LRd00.

Clasificación de los modelos de célula cardiaca

Como se presentó al comienzo de esta sección, los modelos de célula cardiaca no están restringidos a la descripción de los miocitos ventriculares. Existen también otros modelos para representar la actividad eléctrica del corazón de sus células auriculares [52, 53, 160], de las células del nodo sinoauricular [56, 157, 158] y de las fibras de Purkinje [58, 141]. Dada su eficacia para representar el potencial de acción de las distintas células cardiacas, los modelos celulares se han convertido en una potente herramienta de validación en estudios experimentales con animales. Por este motivo, existen actualmente modelos de células cardiacas capaces de simular la actividad eléctrica celular de una gran variedad de especies animales: ratones, ratas, cobayos, conejos y perros.

De forma general, los modelos de célula cardiaca están formulados de acuerdo al formalismo H-H. En los últimos años, el conocimiento alcanzado sobre la estructura de los canales iónicos ha permitido estudiar los defectos genéticos que alteran la dinámica de los canales y que están asociados con las arritmias cardiacas [168]. En este sentido, la integración de modelos matemáticos de mutaciones en modelos celulares constituye un marco de experimentación adecuado para estudiar el efecto de las alteraciones genéticas sobre el potencial de acción cardiaco. Esta aproximación requiere la utilización de modelos markovianos, que represen-

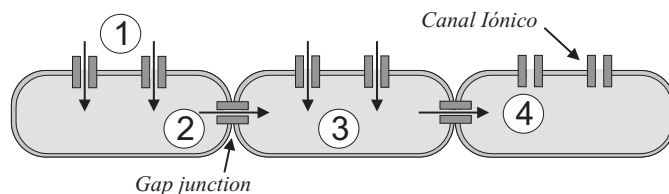


Figura 2.12: Esquema ilustrativo de la propagación del impulso eléctrico en el tejido cardiaco. El impulso eléctrico se propaga de una células a otras a través de las gap junctions o uniones comunicantes. Ilustración tomada de [107].

ten fielmente los estados estructurales (conformacionales) de los canales iónicos. El primer ejemplo de mutación congénita incorporado en un modelo de célula cardiaca, fue desarrollado por Clancy y Rudy en 1999 [40]. En este trabajo, analizaron el efecto de la mutación ΔKPQ , que afecta al canal de sodio y que está asociada con el síndrome del QT largo tipo 3 (véase Capítulo 3). En otros ejemplos, los mismo autores simularon el efecto de mutaciones que afectan al gen *HERG* que codifica la corriente I_{Kr} [41], además de otras mutaciones relativas al canal de sodio (1795insD) que producen dos fenotipos distintos, síndrome del QT largo y síndrome de Brugada [42]. Los modelos de mutaciones basados en el formalismo markoviano constituyen, por tanto, una potente herramienta de experimentación, a partir de la cual se puede establecer un enlace entre los trastornos genéticos y su manifestación en la actividad eléctrica cardiaca, o incluso evaluar la acción de fármacos para contrarrestar el efecto pro-arritmico de las alteraciones genéticas [44].

2.4. Propagación de la actividad eléctrica cardiaca

Hasta ahora se han explicado los procesos involucrados en la generación del potencial de acción, así como las herramientas matemáticas que permiten describirlos. No obstante, para comprender el funcionamiento del tejido cardiaco es indispensable abordar la propagación y conducción del potencial de acción sobre el miocardio. En esta sección, se explican estas cuestiones, en la que se describen los mecanismos que dan lugar a la propagación del impulso eléctrico que recorre el corazón.

Una propiedad muy importante del tejido cardiaco es la propagación célula a célula del impulso eléctrico responsable de la despolarización y contracción del miocardio. Las células cardiacas están conectadas a través de pequeñas uniones (*uniones comunicantes* o *gap junctions*) que comunican el medio intracelular de células adyacentes [243]. Cuando se aplica un estímulo eléctrico sobre una célula cardiaca, se abren los canales de sodio y calcio de forma que iones cargados positivamente se desplazan por difusión hacia el interior de la membrana (Figura 2.12, paso 1), aumentando su potencial intracelular. La diferencia de potencial

resultante entre el medio intracelular de la célula recién excitada y su célula vecina genera una corriente eléctrica que circula a través de las uniones comunicantes (Figura 2.12, paso 2), elevando consecuentemente el potencial interno de la célula vecina. Cuando el potencial del medio interno supera el potencial umbral, la célula se excita (Figura 2.12, paso 3) y repite el mismo proceso con sus células más cercanas, propagando así el potencial de acción de una célula a otra (Figura 2.12, paso 4) [108]. La propagación del frente de despolarización recibe el nombre de *impulso muscular*, ya que produce la contracción del músculo, cardiaco en este caso. El impulso muscular puede viajar en cualquier dirección a unos 0.6 m/s, si bien se propaga más rápidamente (del orden de 3 a 5 veces) en sentido paralelo a las fibras musculares cardiacas (propiedad conocida como *anisotropía*). No obstante, el impulso muscular puede detenerse por dos motivos:

- En primer lugar, pueden existir zonas en las que la corriente de despolarización no sea suficiente para estimular regiones adyacentes, por lo que la propagación se detiene. Esta es la conocida *ley del todo o nada*.
- La despolarización se detendrá también cuando se alcancen zonas en las que es imposible la conducción, como por ejemplo un infarto o regiones en estado refractario.

2.4.1. Propiedades de restitución

Los parámetros básicos que caracterizan un potencial de acción (amplitud, APD, dV/dt_{max}) dependen del tiempo en el que una célula permanece en reposo (DI) antes de que una nueva estimulación se suceda (Figura 2.13 (a)). Las propiedades de restitución reflejan estas dependencias [18], las cuales constituyen los mecanismos mediante el cual el corazón responde adecuadamente a aceleraciones naturales del ritmo [23], como pueden ser las debidas a la realización de ejercicio físico.

El valor actual del APD puede expresarse en función del valor precedente del DI, esto es, del DI asociado al latido anterior. La curva que relaciona el APD con respecto al DI recibe el nombre de *curva de restitución* para el APD. Otra característica importante de la propagación del impulso eléctrico es su velocidad de conducción (CV, del inglés *Conduction Velocity*). La CV también depende del DI anterior, y su relación se expresa mediante la curva de restitución para la CV. Un ejemplo de tales curvas se muestra en la Figura 2.13. Como se puede observar, una disminución del valor de DI provoca una disminución tanto de la CV como del APD; esto es, cuanto menor sea el tiempo que la membrana celular permanezca en reposo, menor será el intervalo que permanezca excitada y menor será también la velocidad con la que el estímulo eléctrico se propague a otras regiones del tejido cardiaco.

La elevación del ritmo cardiaco puede mantenerse gracias a que las propiedades de restitución impiden que nuevos frentes alcancen la cola refractaria de frentes precedentes, en cuyo caso dejarían de propagarse. En efecto, cuando tiene

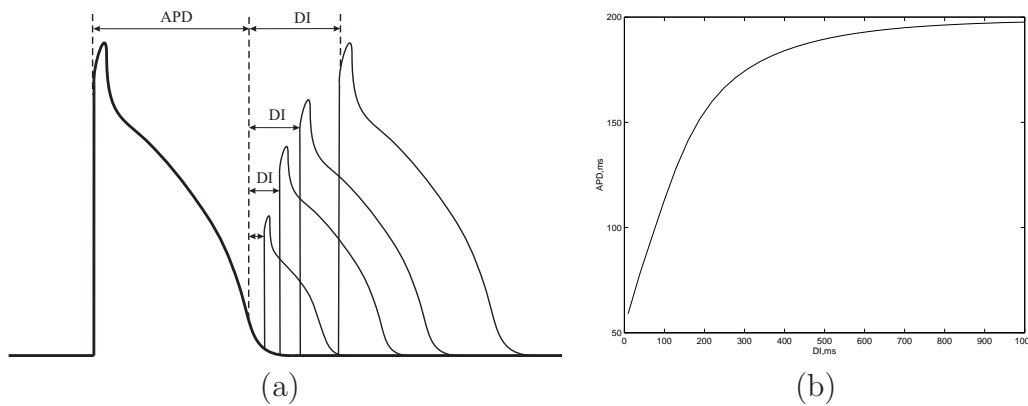


Figura 2.13: (a) *Propiedades de restitution del potencial de acción. Ha medida que el DI disminuye, también lo hacen los parámetros básicos (amplitud y APD, en esta figura) del potencial de acción.* (b) *Curvas de restitution del APD, y de la CV. Los valores del APD y de la CV están relacionados con el DI por medio de una ley de variación exponencial.*

lugar una aceleración del ritmo cardiaco, se reduce progresivamente la separación entre estímulos consecutivos, y en principio un estímulo podría llegar a aplicarse mientras que la membrana se encuentra despolarizada; no obstante, y como consecuencia de las propiedades de restitution, el tiempo que permanece despolarizada la membrana (APD) se reduce, evitando de esta manera que se dé esta situación.

2.4.2. Modelos de propagación

El conocimiento de las propiedades de propagación del impulso eléctrico en el tejido cardiaco surgió a raíz de los experimentos realizados a finales del siglo XIX, en los que se asociaba la conducción eléctrica cardiaca con la propagación eléctrica sobre un cable. En los siguientes apartados se realiza una breve introducción a los modelos de propagación y se presentan la ecuaciones que se emplean actualmente para simular la propagación del impulso muscular cardiaco.

Primeros modelos

Ludvig Hermann (1905) [95] fue el primero en sugerir que la membrana celular se puede describir mediante una red uniformemente distribuida de resistencias y condensadores en paralelo¹¹ (Figura 2.14). Posteriormente, Hodgkin y Rushton [100] consideraron que el axón era eléctricamente análogo al cable submarino, y de esta forma la teoría matemática desarrollada para el cable pudo ser aplicada a la descripción de las propiedades de conducción de las células nerviosas. Utilizando técnicas de registro intracelular, Fatt y Katz [73] mostraron en 1951 las propiedades de cable de las fibras musculares.

¹¹Los primeros experimentos se realizaban sobre células nerviosas. En estas investigaciones, se asociaba la propagación en el interior de la membrana con la propagación eléctrica sobre un cable rodeada de una solución salina. De esta forma, se trabajaba con una sola dirección (eje x) y se obviaba la estructura intrínsecamente discreta del tejido nervioso.

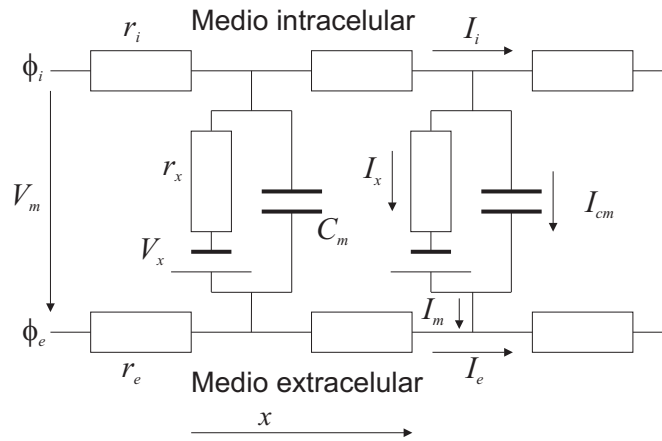


Figura 2.14: *Primer modelo circuital de fibra muscular, propuesto por Ludvig Hermann. Está compuesto por una red uniformemente distribuida de resistencias y condensadores en paralelo.*

La utilización de las ecuaciones del cable proporcionó información muy valiosa acerca de las propiedades pasivas de las fibras musculares cardíacas. Con estas ecuaciones, S. Weidmann demostró en 1970 que la comunicación entre células es de naturaleza eléctrica y se comporta como un sincitio funcional [228]. En este contexto, se puede considerar que el corazón está formado por dos sincitios, uno intracelular y otro extracelular, separados por una membrana [16]. Cada sincitio se comporta como un medio pasivo, cuya naturaleza depende de tres factores: (1) las propiedades eléctricas (pasivas) del medio intra y extracelular; (2) las propiedades eléctricas de las uniones comunicantes; y (3) la organización geométrica de las células [82]. Consecuentemente, la respuesta a un estímulo arbitrario se puede evaluar en este modelo desde el punto de vista de teoría de circuitos¹² (Figura 2.14), cuyo resultado, en estado estacionario, es la ecuación general del cable:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = (r_i + r_e)I_m \quad (2.15)$$

donde r_i , r_e son las resistencias por unidad de longitud de los medios intracelular y extracelular respectivamente.

Tejido cardíaco como un continuo

Dado que tanto el medio intracelular como el extracelular pueden considerarse como dos sincitios funcionales, la distribución de potencial y corriente eléctrica puede considerarse también continua en los mismos medios. Sin embargo, la presencia de las uniones comunicantes pone de manifiesto la naturaleza discreta del tejido cardíaco. Éstas, a nivel celular, se comportan como elementos concentrados,

¹²Suponiendo una fibra infinita unidimensional y pasiva, en la que todas las resistencias y condensadores son constantes, de forma que la propagación se produce sin discontinuidades

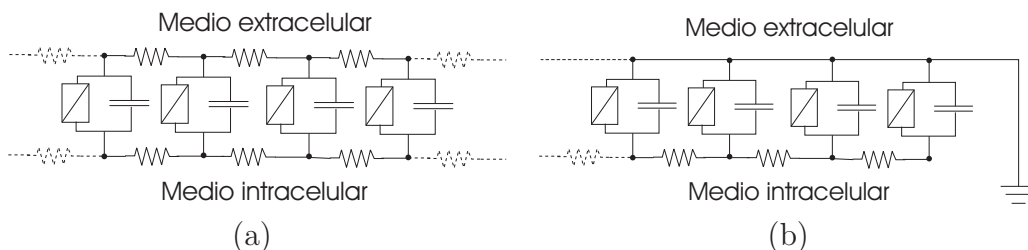


Figura 2.15: *Modelo circuital equivalente del cable unidimensional continuo para (a) formulación bidominio (b) formulación monodominio. Los componentes de la membrana corresponden con la figura 2.6, si bien la corriente de estimulación I_{stim} se ha obviado para simplificar la representación.*

y por tanto introducen discontinuidades en los patrones de voltaje y corriente. No obstante, si se restringe el interés a las variaciones a escala macroscópica, se puede considerar que el tejido cardiaco se comporta como un continuo, esto es, un medio cuyas propiedades eléctricas se han promediado [101, 146]. Así, el complejo tejido cardiaco se puede sustituir por tres medios continuos, a saber, el medio intracelular, el medio extracelular y la membrana celular, de forma que los tres medios ocupan el mismo espacio físico. En estas estas condiciones, se habla de *modelos bidominio* y *modelos monodominio* (Figura 2.15).

La aplicación experimental de un modelo continuo de propagación cardiaca está limitado a estructuras geométricas regulares. Este modelo no admite discontinuidades en el tejido cardiaco, a pesar de que obstáculos reales como trabéculas o capas de tejido conectivo pueden estar presentes en el miocardio. Además, tampoco tiene en cuenta posibles variaciones en el tamaño de la célula o de las propiedades pasivas de los medios intra o extracelular. A pesar de todo, la representación del corazón como un medio continuo ha demostrado ser una buena una aproximación para describir la propagación en el tejido cardiaco a nivel macroscópico [120].

2.4.3. Modelos bidominio y monodominio

Un **modelo bidominio** es aquel en el que se considera que el tejido cardiaco está compuesto por dos medios continuos separados, uno intracelular y otro extracelular [146]. En este sistema (Figura 2.15 (a)), cuando se aplica un corriente eléctrica en el medio intracelular, parte de la energía se emplea para descargar el condensador y fluye al medio extracelular, mientras que otra parte se propaga a través de las uniones comunicantes a las células vecinas que, a su vez, reparten de nuevo la energía con sus células adyacentes. Como resultado de esta propagación, se produce un decaimiento de la corriente con la distancia. Puesto que esta variación es mayor que las dimensiones de una célula aislada, se puede considerar que los medios intra y extracelular se comportan como dos medios paralelos continuos de conductividades Σ_i , y Σ_e , que definen las propiedades promediadas del medio intracelular y extracelular, respectivamente. Aplicando la ley de Ohm en

cada medio,

$$\begin{aligned}\mathbf{J}_i &= -\boldsymbol{\Sigma}_i \nabla \phi_i \\ \mathbf{J}_e &= -\boldsymbol{\Sigma}_e \nabla \phi_e\end{aligned}\tag{2.16}$$

donde los subíndices i y e se refieren al medio intracelular y extracelular, respectivamente, de forma que ϕ_i representa el potencial intracelular, ϕ_e el potencial extracelular, y $\boldsymbol{\Sigma}_i$ y $\boldsymbol{\Sigma}_e$ son los tensores de conductividad intra y extracelular respectivamente.

Las densidades de corriente intracelular \mathbf{J}_i y extracelular \mathbf{J}_e están acopladas en virtud de la *ley de la conservación de la carga*, esto es, la corriente que emana desde un medio tiene que ser la que recibe el otro. La corriente de transmembrana que fluye del medio intracelular al medio extracelular actúa, por tanto, como sumidero del medio intracelular, y además como fuente del medio extracelular. Evaluando la divergencia, se cumple

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \nabla \cdot \mathbf{J}_e = S_v I_m\tag{2.17}$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de área [A/m^2] y S_v es el área de la membrana por unidad de volumen [$1/m$]. Combinando las ecuaciones (2.17) y (2.16), el potencial en cada medio se representa como:

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\boldsymbol{\Sigma}_i \nabla \phi_i) &= S_v I_m \\ \nabla \cdot (\boldsymbol{\Sigma}_e \nabla \phi_e) &= -S_v I_m \end{cases}\tag{2.18}$$

que no es más que una extensión tridimensional de la ecuación del cable. Además, ϕ_i y ϕ_e se relacionan a través del potencial transmembrana:

$$V_m = \phi_i - \phi_e\tag{2.19}$$

Resolver numéricamente las ecuaciones del modelo bidominio no es, por lo general, una tarea fácil, ya que requiere la computación simultánea de dos potenciales ϕ_e y V_m [119]. Afortunadamente, es posible simplificar de forma eficaz el formalismo del modelo bidominio y reducir el coste computacional. Esta simplificación se basa en la hipótesis de que la conductividad del medio extracelular es mucho mayor que la conductividad del medio intracelular [94], lo que permite establecer los siguientes supuestos:

- Las variaciones del potencial extracelular son suficientemente pequeñas con lo que las variaciones del potencial transmembrana coinciden con las del potencial intracelular.
- El efecto del potencial extracelular en la corriente de transmembrana es despreciable, lo que permite desacoplar las ecuaciones bidominio.

Bajo estos supuestos, un **modelo monodominio** es aquel que considera el potencial extracelular isopotencial, es decir $\phi_e = 0$, y la corriente en juego es

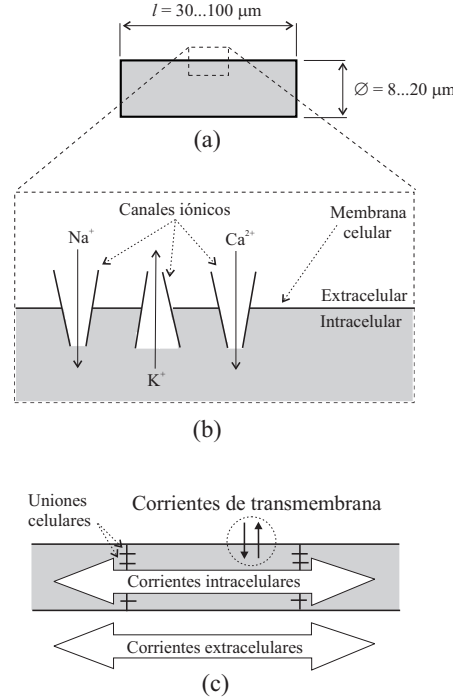


Figura 2.16: Esquema de la actividad cardiaca. (a) Dimensiones de una célula cardiaca aislada. (b) La membrana plasmática contiene canales iónicos que permiten el paso de los iones de forma selectiva, iniciando el potencial de acción. (c) El potencial de acción se propaga por la células vecinas generando las corrientes intra y extracelular. Figura tomada de [22].

simplemente la intracelular (Figura 2.15 (b)). De esta forma, el formalismo monodominio queda representado como:

$$S_v I_m = \nabla \cdot (\Sigma \nabla V_m) \quad (2.20)$$

donde el tensor Σ coincide con Σ_i .

Utilizando la aproximación monodominio, y combinando las ecuaciones (2.20) y (2.1), la propagación en el tejido cardiaco puede describirse a partir de la siguiente ecuación de *reacción-difusión*:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (\Sigma \nabla V_m) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} - I_{stim} \quad (2.21)$$

A diferencia del modelo bidominio, las ecuaciones del monodominio no relacionan explícitamente los potenciales intra y extracelular, sino su diferencia, es decir, el potencial transmembrana V_m . El potencial creado en las proximidades de la muestra de tejido se puede estimar calculando la densidad de corriente transmembrana en cada punto del tejido y sumando el potencial generado por cada fuente de corriente. A pesar de las limitaciones del modelo monodominio [94], los resultados que proporciona para una muestra fina de tejido son parecidos a los que se obtendrían con la formulación bidominio [81].

La descripción matemática de la generación y propagación del impulso muscular permite simular el comportamiento del tejido cardíaco, lo que se denomina *modelo de tejido*. Un modelo de tejido comprende un modelo de membrana y otro de propagación celular. La Figura 2.16 muestra claramente esta división. En ella, se puede observar cómo cada uno de los modelos representa fenómenos eléctricos originados en la membrana plasmática a distintos niveles: los modelos de membrana describen la relación entre el voltaje a ambos lados de la misma y las corrientes iónicas que la atraviesan (corrientes transmembrana) en una célula aislada (Figura 2.16 (b)); los modelos de propagación, sin embargo, simulan el flujo de las corrientes intra y extracelular de una célula a otra (Figura 2.16 (c)).

Todavía queda por abordar otro aspecto relevante relativo al comportamiento eléctrico del corazón. El sistema de conducción cardíaco es el responsable de la guiar el impulso eléctrico de forma adecuada para permitir la contracción coordinada de aurículas y ventrículos. A lo largo de la siguiente sección se profundizará acerca del sistema de generación y conducción de impulsos, cuyo resultado provoca la contracción regular del corazón, también conocida como *ciclo cardíaco*.

2.5. Ciclo cardíaco

Puede entenderse ciclo cardíaco como el intervalo de tiempo comprendido entre dos latidos consecutivos, o como la secuencia de acontecimientos relacionados con la contracción y relajación repetida del corazón. Para llevar a cabo este procedimiento, el corazón está dotado de un sistema especializado de excitación y conducción (Figura 2.17), compuesto por los siguiente elementos:

- **Nodo SA.** Es el origen del impulso eléctrico que despolariza el músculo cardíaco. El *nodo sinoauricular* (o nodo SA) es una pequeña cinta aplanada y elipsoide de músculo especializado, localizado en la parte anterosuperior de la aurícula derecha. Sus fibras conectan toda la región auricular, de forma que el impulso autogenerado se extiende inmediatamente a las aurículas, provocando su contracción.
- **Nodo AV.** Localizado en la pared septal de la aurícula derecha, inmediatamente detrás de la válvula tricúspide, el *nodo auriculoventricular* (nodo AV) y sus fibras de conducción asociadas son responsables del retardo en la transmisión del impulso cardíaco de las aurículas a los ventrículos, lo cual permite que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos antes de que comience la contracción de éstos. Este retardo total es de alrededor de 150 ms, aproximadamente una cuarta parte del cual se origina en las fibras de transición, pequeñas fibras que se conectan con las vías internodales auriculares con el nodo AV.
- **Sistema His-Purkinje.** Es el sistema que conduce el impulso a lo largo de los ventrículos, para que así se contraigan al unísono. Sus fibras parten del nodo AV, siguiendo el haz de His, y penetran en los ventrículos. El

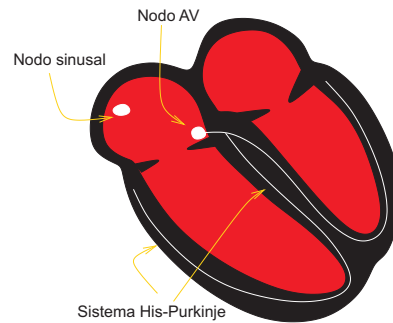


Figura 2.17: *Sistema de excitación y conducción del corazón. El impulso, generado en el nodo SA, se propaga rápidamente, despolarizando y contrayendo la región auricular. Alcanza el nodo AV, donde se retarda antes de transmitirse a través del sistema His-Purkinje, a los ventrículos que se contraen de forma prácticamente simultánea.*

haz de His se divide casi inmediatamente en dos ramas (la rama derecha y la rama izquierda), que se encuentra por debajo del endocardio. Cada una de estas ramas se extiende hacia abajo en dirección al ápex del ventrículo correspondiente, y se subdivide cada vez en ramas más pequeñas, hasta llegar a las fibras de Purkinje terminales. Desde el momento en que el impulso penetra en el haz de His, hasta que alcanza las terminaciones de las fibras de Purkinje transcurren aproximadamente 30 ms, por lo que el impulso cardíaco se difunde casi inmediatamente a toda la superficie endocárdica del músculo ventricular.

2.5.1. Génesis de la señal cardíaca

La autoexcitación es una propiedad característica de la mayor parte de las células cardíacas y consiste en la generación espontánea de impulsos eléctricos sin necesidad de estímulos externos. El origen del ciclo cardíaco está en la generación rítmica de impulsos eléctricos en el nodo SA, que recibe el nombre de marcapasos, desde el cual se propaga la excitación hacia el resto del miocardio.

Ritmicidad cardíaca

La ritmicidad propia del corazón surge como consecuencia de un proceso de reexcitación, consistente en despolarizaciones repetitivas autoinducidas. Este proceso se articula en varios pasos:

- *Autoexcitación.* Los iones de sodio tienden a difundirse hacia el interior de la membrana, resultando un flujo de cargas positivas que aumentan el potencial de membrana progresivamente. Cuando se alcanza el voltaje umbral, se abren los canales de sodio y calcio, iniciándose el potencial de acción.

- *Recuperación del potencial de reposo.* Pocas milésimas de segundo después se inactivan las compuertas de los canales de sodio y calcio y se abren las del potasio, interrumpiendo el potencial de acción.
- *Hiperpolarización.* Los canales de potasio se mantiene abiertos durante unas pocas décimas de segundo, lo que provoca que el voltaje interior de la membrana alcance valores muy negativos. Esta excesiva electronegatividad es conocida como *hiperpolarización*. Al mismo tiempo que la fibra cardiaca se encuentra hiperpolarizada comienza de nuevo el flujo entrante de iones de sodio, iniciándose así un nuevo ciclo.

Marcapasos del corazón

Hay ocasiones en que el impulso originado en el nodo SA no alcanza al resto de las fibras cardiacas. En este caso, el corazón no detiene su actividad, y otra región asume el papel de marcapasos, aunque su ritmicidad no sea la misma que la del nodo SA. Normalmente, la regiones anatómicas del corazón que actúan como marcapasos adicionales son las fibras del haz de His y las fibras de Purkinje. En estas circunstancias se dice que el marcapasos del corazón se ha desplazado desde el nodo SA a un nuevo foco, que recibe el nombre de *marcapasos ectópico*.

Las fibras del haz de His, cuando no son estimuladas desde el exterior, descargan en un intervalo rítmico de 40 a 60 lpm¹³, mientras que las fibras de Purkinje descargan con frecuencias entre 15 y 40 lpm. Estas frecuencias contrastan con la frecuencia normal del nodo SA, que es de 70 a 80 lpm. Es este hecho, la mayor frecuencia de generación de impulsos, el que hace que el nodo SA controle la ritmicidad del corazón. Cada vez que el nodo SA descarga su impulso, éste alcanza las fibras del nodo AV y las de Purkinje, despolarizando sus membranas excitables. A continuación, cuando todos estos tejidos se recuperan del potencial de acción, se encuentran hiperpolarizados, pero el nodo SA se recupera mucho antes que cualquiera de los otros dos y emite otro impulso antes de que ninguno de ellos haya alcanzado su umbral propio de autoexcitación. El nuevo impulso descarga nuevamente el nodo AV y las fibras de Purkinje. Este proceso se repetirá una y otra vez; salvo fallo, el nodo sinusal excitará constantemente estos otros tejidos potencialmente autoexcitables antes de que se produzca una auténtica autoexcitación de los mismos.

La incorporación de la actividad eléctrica realista en modelos cavidades cardiacas proporciona un modelo tridimensional del corazón. Este *modelo de órgano* permite estudiar fenómenos relativos a la función global del corazón y a su anatomía. Supone, por tanto, una aproximación de mayor nivel con respecto a los modelos de tejido. Actualmente, el esfuerzo de la *cardiología computerizada* se centra en el desarrollo de modelos que contengan conjuntamente información detallada tanto de la dinámica cardiaca a nivel celular (corrientes iónicas), como de las propiedades de conducción del impulso eléctrico (propiedades de restitución, anisotropía), en modelos de cavidades realistas (miocardio tridimensional, sistema de conducción:

¹³La frecuencia cardiaca se expresa, normalmente, en latidos por minuto (lpm).

nodo SA, nodo AV y fibras de Purkinje). El apartado que se presenta a continuación presenta brevemente las características básicas que definen un modelo de órgano.

2.5.2. Modelos de órgano: el corazón

Para describir la actividad eléctrica en el corazón tridimensional son necesarios tres elementos [187]:

- *Propiedades a nivel celular*, reflejado en modelos de células que tengan en cuenta la diversidad celular del corazón. Entre otros, nodo SA, His-Purkinje, aurículas y ventrículos.
- *Modelos de propagación eléctrica*. Además de las aproximaciones monodominio y bidominio, también son habitualmente utilizados los modelos de autómatas, dada su menor carga computacional.
- *Descripción de la geometría del corazón*. El volumen cardiaco es discretizado espacialmente mediante estructuras tridimensionales (regulares o irregulares) a partir de imágenes segmentadas proporcionadas por técnicas de *resonancia magnética* o *tomografía computerizada*.

Para reconstruir la actividad eléctrica del corazón es necesario resolver, en cada uno de los nodos que definen el volumen cardiaco discretizado, las ecuaciones que gobiernan la propagación eléctrica, es decir, las ecuaciones monodominio o bidominio. La solución se calcula empleando métodos numéricos, tales como métodos de diferencias finitas (FDM, del inglés *Finite Difference Method*), o métodos de elementos finitos (FEM, del inglés *Finite Element Method*). El primero, FDM, se emplea en situaciones en que el corazón está dividido en estructuras regulares tridimensionales (vóxeles). Si bien es un método computacionalmente eficiente, la discretización del corazón es demasiado gruesa (Figura 2.18 (a)). Refinar la estructura cardiaca requiere la utilización de métodos de triangulación (tetraedros) (Figura 2.18 (b)). En este tipo de *mallado* (mediante tetraedros) no es posible utilizar FDM, por lo que los FEM constituyen la única solución posible.

2.6. Arritmias

Uno de los principales objetivos de la investigación clínica en el ámbito de la electrofisiología consiste en dilucidar los mecanismos que intervienen en la generación y perpetuación de las arritmias cardiacas. Si bien muchas de ellas están perfectamente caracterizadas a nivel clínico, otras son sólo parcialmente conocidas, por lo que habitualmente los especialistas recurren a modelos simples de comportamiento para explicar los factores y/o consecuencias involucrados en dichas arritmias. Un *modelo de arritmia* constituye el último paso en el modelado

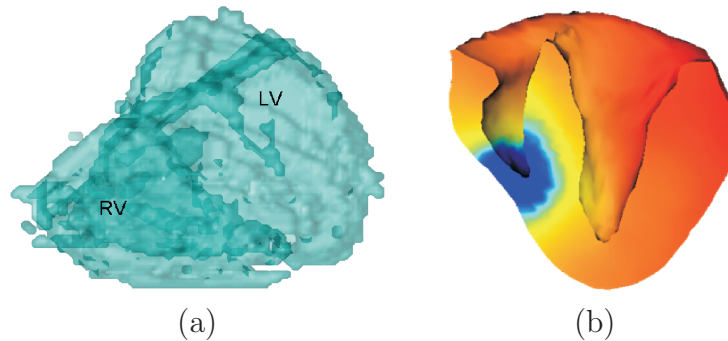


Figura 2.18: Geometría ventricular proporcionada por (a) métodos de diferencias finitas (FDM), y (b) métodos de elementos finitos (FEM). Como se puede apreciar, la descripción mediante FEM proporciona un volumen suavizado.

cardíaco por ordenador. La simulación de condiciones patológicas permite analizar los parámetros del modelo (de órgano, y por ende de tejido y celular) que caracterizan las arritmias. No obstante, no hay que olvidar que en todo momento las conclusiones extraídas de estudios con modelos cardíacos han de referirse a los parámetros definidos en el modelo, por lo que su extrapolación a indicadores o parámetros reales ha de tomarse con precaución.

El objetivo de esta sección es presentar de forma breve los modelos de comportamiento que dan respuesta a las arritmias más peligrosas, a saber, el modelo de reentrada y la teoría del rotor.

2.6.1. Definición de arritmia cardíaca

El ritmo normal, o *ritmo sinusal* (RS) se origina en el nodo SA, el cual genera el impulso eléctrico que se propaga y despolariza al resto de las células. Esta despolarización progresa siempre en un sentido y de forma ordenada, ya que así las células, una vez excitadas, entran en período refractario y no pueden volver a ser activadas, evitándose el retroceso del impulso eléctrico.

Las arritmias cardíacas son *ritmos anormales* que alteran el funcionamiento eléctrico del corazón y que, por tanto, afectan directamente a la eficacia del bombeo. No obstante, no siempre se corresponden con procesos perjudiciales para el organismo, sino que muchas veces se dan en respuesta a necesidades fisiológicas comunes, como el caso del aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio físico.

2.6.2. Mecanismos de las arritmias

Varias son las causas que originan las arritmias, aunque habitualmente se producen por una combinación de las siguientes anomalías del sistema cardíaco:

- *Alteraciones del automatismo*, o ritmos sinusales anormales. Normalmente se producen por la estimulación del sistema simpático o parasimpático, provocando un aumento o disminución de la ritmicidad normal del nodo SA,

respectivamente. También puede deberse a la acción de diferentes fármacos, así como disfunciones en el nodo SA.

- *Bloqueo de la transmisión del impulso.* Se interrumpe la progresión normal del impulso eléctrico. Puede producirse en varias localizaciones, y afectar de forma parcial o total.
- *Reentrada y movimientos circulares.* Supone uno de los mecanismos más importantes de la génesis de los trastornos cardiacos, por ello, será explicado a continuación en el siguiente apartado.
- *Generación espontánea de impulsos anormales.* También conocidas como *extrasístoles*, se definen como latidos anticipados de origen ectópico. Generalmente responden a una aportación insuficiente de oxígeno o a la presencia de sustancias tóxicas que aumentan la excitabilidad de las células.

2.6.3. Modelo de reentrada

Normalmente, el frente de despolarización originado en el nodo SA recorre por completo el corazón, activando las aurículas, el nodo AV y finalmente los ventrículos, de forma que el impulso cardiaco no puede volver a excitar sus células, que se encuentran en periodo refractario, por lo que ese impulso muere. En el ciclo siguiente, una vez pasado el periodo refractario, un nuevo potencial de acción se origina en el nodo SA y vuelve a propagarse de la misma forma. Hay ocasiones, por el contrario, en que el impulso creado en el nodo SA se propaga indefinidamente alrededor de un obstáculo anatómico (generalmente una zona infartada, las venas pulmonares o las válvulas) o funcional (zonas del miocardio con diferentes períodos refractarios o velocidades de conducción). Este fenómeno es conocido como *reentrada*.

Cuando el frente de onda alcanza un circuito de reentrada, se bifurca y se propaga una onda por cada lado del circuito. En condiciones normales, al acabar el circuito las ondas se unen de nuevo, y la propagación continua su curso. Para que exista reentrada tienen que darse las siguientes condiciones:

- *Bloqueo en la conducción* en una dirección de modo que una de las ondas no pueda progresar. Esta condición es necesaria para que se produzca la reentrada, acompañada de al menos una de las siguientes situaciones.
- *Conducción decremental.* El impulso no bloqueado atraviesa una zona de conducción lenta o *decremental*, transcurriendo tiempo suficiente para que alcance el punto de bloqueo fuera de su período refractario. De esta manera, el impulso original puede progresar alrededor del circuito continuamente (Figura 2.19).
- *Vía larga.* En estas circunstancias la onda no se retarda. Sin embargo, la longitud del circuito tiene los mismos efectos que el caso anterior: la onda

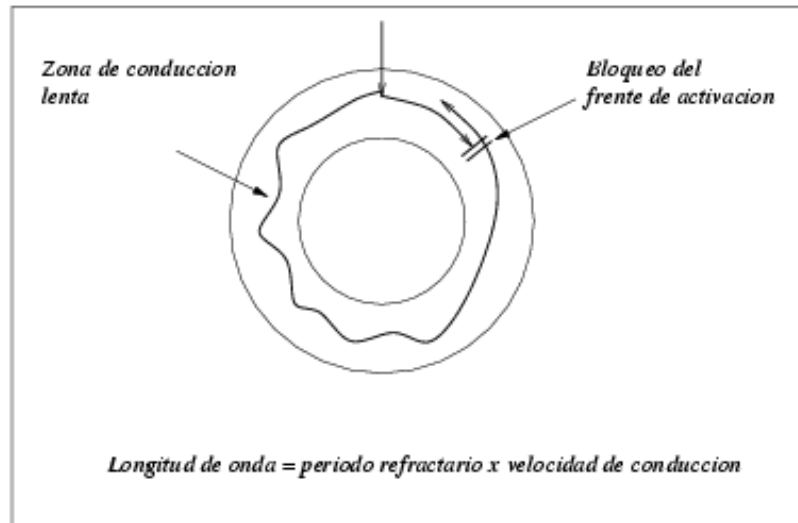


Figura 2.19: Reentrada: teoría de la Longitud de Onda. Se conoce como **Longitud de Onda** al producto del período refractario por la velocidad de conducción, y representa la longitud efectiva del circuito de reentrada. Cuanto menor es la velocidad y el período refractario, mayor es la posibilidad de que se produzca una reentrada.

bifurcada no bloqueada continúa alrededor del círculo una y otra vez (Figura 2.19). Una vía larga es frecuente en corazones dilatados.

- *Periodo refractario corto.* Otra posibilidad para generar reentrada es que el período refractario se acorte, por lo que no hay necesidad de la longitud del circuito sea más grande o que se retarde el impulso. Es frecuente que el período refractario se acorte como respuesta a diversos medicamentos o después de una intensa estimulación vagal.

Las vías reentrantes que establecen movimientos circulares locales irradian nuevos frentes de excitación de origen ectópico. Éstos pueden ser muy rápidos, en perfecto equilibrio dinámico, pudiendo perpetuarse horas o incluso indefinidamente, superponiéndose al ritmo cardíaco normal. Este modelo de comportamiento arrítmico suele utilizarse en electrofisiología para explicar ciertas taquicardias, las cuales pueden agruparse en dos grandes grupos en función del origen del trastorno arrítmico.

Dentro de las taquicardias que se producen en las aurículas o el nodo AV (taquicardias supraventriculares), se tienen los siguientes ejemplos:

- *Taquicardia auricular (TA).* Se conoce como TA a la sucesión de tres o más extrasístoles¹⁴ de origen supraventricular.

¹⁴Impulsos que nacen de un foco ectópico.

- *Flúter o aleteo auricular*. Es una de las arritmias más frecuentes, y a menudo evoluciona de manera espontánea a fibrilación auricular. El mecanismo se atribuye a un movimiento circular alrededor de las aurículas, que ocasionaría una activación auricular periódica y muy rápida, y una aceleración de la frecuencia ventricular.
- *Fibrilación auricular* (FA). Es una de las arritmias más frecuentes en la práctica clínica, en particular en pacientes de edad avanzada, pero en ningún caso es mortal como la fibrilación ventricular.

Ejemplos de las taquicardias que se producen en los ventrículos (taquicardias ventriculares), son los siguientes:

- *Taquicardia ventricular* (TV). Se conoce como TV a la sucesión de tres o más extrasístoles ventriculares sucesivas, sin latidos normales interpuestos. Este tipo de taquicardia suele ser un trastorno muy grave, dado que desemboca muy frecuentemente en fibrilación ventricular.
- *Flúter ventricular*. Presenta las mismas características de génesis que en el flúter auricular, si bien en este caso el foco reentrante está situado en los ventrículos. La mayoría de las veces da lugar a fibrilación ventricular.
- *Fibrilación ventricular* (FV). Es la más grave de todas las arritmias. La activación ventricular se realiza de forma desorganizada y parcelas, con múltiples movimientos de reentrada. No existe actividad mecánica útil, por lo que, si no revierte en el plazo de 3-4 min, sobreviene la muerte. Su único tratamiento eficaz consiste en practicar una desfibrilación eléctrica y, si esto no es posible, maniobras de reanimación cardiopulmonar hasta que se disponga de un desfibrilador.

2.6.4. Modelo de génesis y perpetuación de la FV

Si bien se coincide en que la base de la fibrilación son los fenómenos de reentrada y movimientos circulares, el origen de la fibrilación, sin embargo, no es totalmente conocido. El modelo clásico de reentrada describe el proceso de fibrilación como un movimiento circular del impulso eléctrico a una frecuencia de rotación tan elevada, que el tejido circundante es incapaz de responder a los frentes de onda generados por la reentrada. Como resultado, se producen los nuevos frentes de onda que colisionan unos con otros, que constituyen un conjunto de focos que laten cada uno a su ritmo de forma caótica [150, 151]. No obstante, el modelo de reentrada no es válido para explicar los fenómenos involucrados en la fibrilación, en el que complejos movimientos circulares forman patrones de activación que giran en forma de espiral en el miocardio tridimensional, aún en ausencia de obstáculos. Estos movimientos en espiral reciben el nombre de *rotores*, y giran en el tejido cardiaco alrededor de un punto central o vórtice, semejante a los huracanes. Los rotores son una característica particular de los medios excitables, y por tanto su manifestación no es exclusiva en el tejido cardiaco.

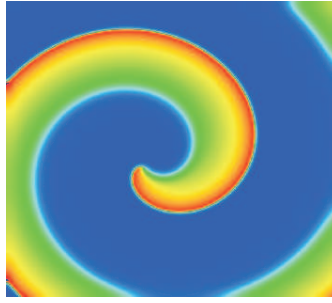


Figura 2.20: Un rotor desencadena una propagación del frente de despolarización en forma de espiral. En el pivote se encuentran todas las fases del potencial de acción.

Definición de rotor

En 1978, A. Winfree definió como rotor la rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote [233]. Estos pivotes o *singularidades de fase* se crean tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. En ese punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, creándose un rotor de activación [152] (Figura 2.20).

Evolución y teorías actuales

A finales de los años 70, simulaciones numéricas realizadas en el ámbito de la teoría de los sistemas excitables demostraron que el corazón podía mantener una actividad eléctrica que rotaba alrededor de un obstáculo funcional [124, 235]. Años más tarde, con el desarrollo de técnicas de mapeo de alta resolución, Davidenko *et al.* consiguieron visualizar directamente sobre el tejido cardíaco ondas espirales que mantenían el proceso fibrilatorio [55]. Desde entonces, el modelo de rotor se propuso como el mecanismo principal subyacente a la fibrilación.

La génesis de la FV se atribuye a los factores que dan lugar a la generación de defectos topológicos alrededor de los cuales giran los rotores. Existen tres tipos de defectos o heterogeneidades, a saber, anatómicas (cicatriz o lesión), funcionales (refractariedad heterogénea de las células cardíacas) o dinámicas (como un latido ectópico). Por el contrario, los mecanismos de perpetuación de la FV no están consensuados, y las principales hipótesis emergen desde dos escuelas de pensamiento distintas. Algunos investigadores sostienen que la FV es el resultado de la inestabilidad y movilidad de los rotores, que en última instancia producen su ruptura, lo que da lugar a una actividad cardíaca desorganizada y caótica. Defienden que las propiedades de restitución definen las características dinámicas de los rotores, de forma que el aumento o disminución de la pendiente de la curva de restitución produce la fragmentación o estabilización de los mismos [79, 171]. En contraposición a la hipótesis de la restitución, otros piensan que la fibrilación se mantiene debido a múltiples frentes de onda que emanan a una frecuencia tremendamente alta desde un rotor relativamente estable [84, 85]. De estos rotores estables se dis-

tinguen dos tipos: cuando el rotor está anclado, provoca taquicardia monomórfica, mientras que cuando se mueve o rota a una frecuencia muy alta el resultado es la fibrilación.

Como se comentó al inicio de esta sección, la incorporación de condiciones patológicas sobre un modelo de tejido o de órgano permite analizar el comportamiento de las arritmias cardiacas en un entorno totalmente controlado. El modelo clásico de reentrada y el modelo de rotor constituyen los paradigmas más extendidos para el estudio de la FV. En esta línea de investigación, es indudable la aportación de los estudios experimentales basados en simulaciones numéricas sobre medios excitables.

2.7. Herramientas de estudio de las arritmias

Para poder estudiar los mecanismos involucrados en la generación y perpetuación de las arritmias cardiacas, se hace necesario un *sistema de observación*, que proporcione información fiable acerca de los fenómenos bajo estudio. Esta metodología de análisis requiere, pues, la determinación de dos elementos. Por un lado, la observación o medida en sí, y por otro el sistema mediante el que se obtiene dicha medida. En este sentido, la actividad eléctrica cardiaca constituye la principal fuente de información (observaciones) acerca del funcionamiento normal o anormal del corazón. El sistema de medida, sin embargo, depende de la escala a la que se quiera obtener dicha información. Por ejemplo, las técnicas de *patch-clamp* o *voltage-clamp* son paradigmas de sistemas de medida de la actividad eléctrica del corazón a nivel iónico. En el estudio de los factores involucrados en la generación de arritmias se utilizan tres sistemas de medida, que consecuentemente permiten analizar la actividad eléctrica cardiaca desde tres niveles descriptivos distintos:

- A nivel local del tejido cardiaco bidimensional están los SMO. Mediante el empleo de sustancias fluorescentes en las que inciden potentes fuentes de luz, es posible registrar directamente, con cámaras de alta definición, la propagación del impulso eléctrico sobre una región de interés del corazón o sobre preparaciones laminares con células cardiacas (*monolayers*).
- A nivel local del corazón tridimensional se tienen los EGMs intracavitarios. Un EGM es el registro de la actividad eléctrica cardiaca medida dentro del corazón mediante catéteres intracavitarios. Constituye la principal fuente de información en los procedimientos electrofisiológicos convencionales y en los dispositivos de soporte vital.
- A nivel global del corazón tridimensional está el ECG. Es el registro de la actividad eléctrica del corazón mediante electrodos colocados en el torso del paciente. Es la herramienta diagnóstica más utilizada en la práctica clínica.

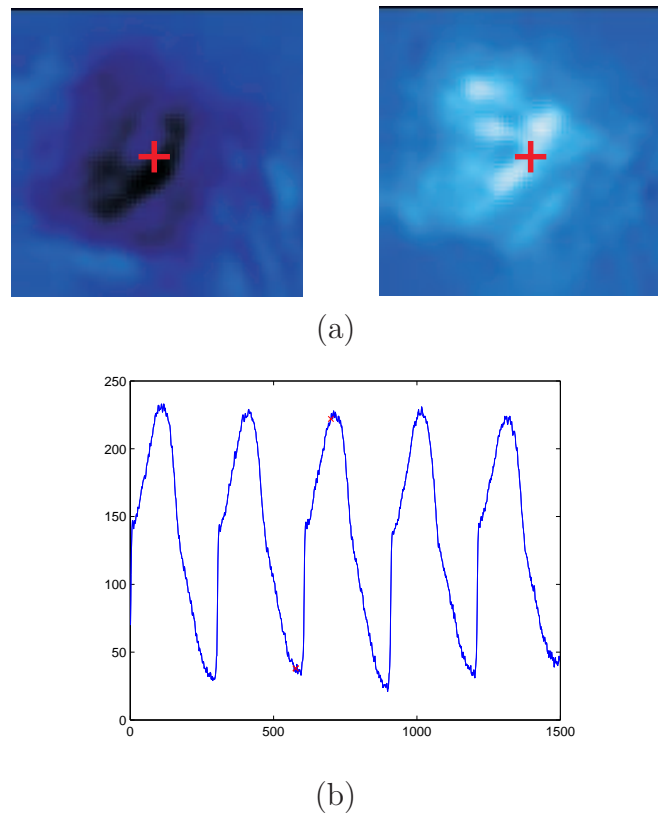


Figura 2.21: Señales obtenidas mediante SMO. (a) Fotogramas (64×64 píxeles) de la repolarización (izquierda) y la despolarización (derecha) registrada durante estudios experimentales. (b) Señal eléctrica asociada al pixel marcado con una cruz.

2.7.1. Sistemas de Mapeo Óptico

Los SMO suponen el único sistema de medida que proporciona una imagen de la actividad eléctrica del corazón. Las técnicas de mapeo óptico se fundamentan en la utilización de tintes fluorescentes sensibles al voltaje. Las moléculas del tinte se adhieren a la membrana celular, de forma que la frecuencia de emisión de luz del tinte fluorescente varía de forma proporcional a la variación del voltaje transmembrana [11]. Mediante cámaras de alta resolución (espacial y temporal), se registra directamente en múltiples localizaciones el potencial de acción cardiaco (Figura 2.21 (a)). De esta forma, se obtiene una imagen bidimensional (*píxel* \times *píxel*) de la actividad eléctrica cardiaca.

El potencial de acción registrado en cada píxel representa el voltaje transmembrana promedio de la región espacial captada bajo su campo de visión (Figura 2.21 (b)). En función de la resolución, el campo de visión puede hacerse mayor o menor, y con ello se consigue registrar la actividad eléctrica a nivel de una sola célula, o a nivel de tejido [65]. Gracias a esta versatilidad, los SMO proporcionan un enlace directo entre los fenómenos a nivel celular y los mecanismos que intervienen en la propagación del impulso eléctrico (nivel de tejido).

Las técnicas de mapeo óptico se utilizan normalmente en dos escenarios. En

primer lugar, en estudios experimentales con corazones *in-vivo* [62]. En este caso los SMO registran la actividad eléctrica sobre el epicardio en una región (bidimensional) de interés. En segundo lugar, en cultivos laminares de células cardiacas (*monolayers*) [65]. Mediante el empleo de *monolayers*, es posible estudiar los procesos celulares en su contexto natural, evitando en parte las deficiencias asociadas a los estudios con células aisladas o con corazones enteros. En ambos casos, la resolución de los SMO proporciona una imagen suficientemente detallada de los procesos involucrados en la generación y propagación del potencial de acción, que permite contrastar los resultados experimentales con modelos matemáticos de tejido cardiaco. Con estas herramientas, se han realizado importantes avances en la comprensión de los factores involucrados en la generación y perpetuación de las arritmias cardiacas.

2.7.2. EGMs intracavitarios

Un EGM intracavitario es el registro de la actividad eléctrica del corazón cuando los electrodos están situados en el interior de las cavidades cardiacas. Los EGM constituyen una herramienta diagnóstica importante en los procedimientos de electrofisiología clínica, ya que de su interpretación se obtiene información de dos tipos:

- *Cronológica*. Colocando el electrocatéter directamente sobre la superficie endocárdica, se registra un EGM a partir del cual se extrae el instante de despolarización de la región del miocardio en contacto con el catéter. Este instante de despolarización se conoce como el *tiempo de activación local*. Calculado en varios puntos, se puede realizar un mapeo que determina el patrón espacio-temporal de la propagación eléctrica sobre el endocardio en ritmos sostenidos.
- *Morfológica*. El estudio morfológico del EGM caracteriza la propagación del frente de onda en la región cardiaca de interés.

Es esa información la que hace de los EGM fundamentales en diferentes contextos como:

- *Ablación endocárdica*. A partir del mapa de tiempos de activación es posible localizar circuitos de reentrada, los cuales son destruidos mediante la aplicación de calor de alta intensidad producido por radiofrecuencia (ablación) [196], o mediante congelación (crioablación) [59].
- *Desfibrilador Automático Implantable (DAI)*. Son dispositivos implantados en pacientes con alto riesgo de sufrir TV y FV [97]. Mediante el registro de EGMs, monitorizan la actividad eléctrica del corazón y, en función de la anomalía detectada, actúan en consecuencia, ya sea mediante la estimulación eléctrica (tren de pulsos que infieren el circuito de la taquicardia), la cardioversión (técnica antiarrítmica que hace uso de un choque eléctrico sincronizado de baja energía), o la desfibrilación (choque no sincronizado de alta energía).

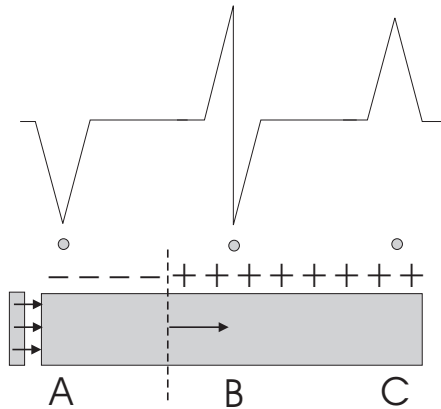


Figura 2.22: EGM en configuración unipolar. El rectángulo del borde izquierdo representa el punto en el que se inicia la activación eléctrica. A partir de ese punto la despolarización avanza hacia la derecha generando EGM de distinta morfología en cada uno de los electrodos de registro.

Tipos de derivaciones

La configuración de los electrodos intracavitarios determina la información que se puede obtener a partir del registro de la actividad eléctrica. En un EGM se distinguen dos tipos de derivaciones: monopares o unipolares, y bipolares.

Se conoce como **EGM unipolar** al sistema de captación eléctrico que registra la diferencia de potencial entre un electrodo en contacto directo con la superficie cardíaca (explorador) y otro electrodo lejano, llamado indiferente, de voltaje nulo [97]. La morfología de los EGM monopares es característica, y depende exclusivamente de la posición del electrodo explorador con respecto al punto donde se inicia la activación eléctrica (Figura 2.22). A medida que la despolarización se acerca al electrodo, el voltaje registrado aumenta; en el momento que atraviesa el electrodo se produce un cambio brusco de polaridad, que provoca una onda de valor negativo que vuelve a cero una vez a pasado el frente de despolarización (B). Así, cuando el electrodo está situado cerca del estímulo, la forma de onda registrada tiene una deflexión rápida negativa y continúa siendo negativa después hasta hacerse cero (A). En el punto de terminación, la onda es predominantemente positiva, en la que el valor de tensión aumenta a medida que se acerca la excitación (C). Por tanto, la morfología del EGM unipolar aporta información tanto del tiempo de activación local como de la posición relativa de la fuente o el final del impulso con respecto al electrodo explorador.

Un **EGM bipolar** registra la diferencia de potencial entre dos electrodos muy próximos entre sí (Figura 2.23). El EGM bipolar se puede interpretar como la diferencia de los electrogramas unipolares de cada uno de los electrodos, por lo que su morfología, en condiciones normales de conducción del impulso, depende principalmente de la distancia entre los electrodos y de la orientación de los electrodos con respecto al frente de activación [97]. Las características del EGM bipolar hacen que no sea demasiado útil para conocer la dirección del frente de despolarización,

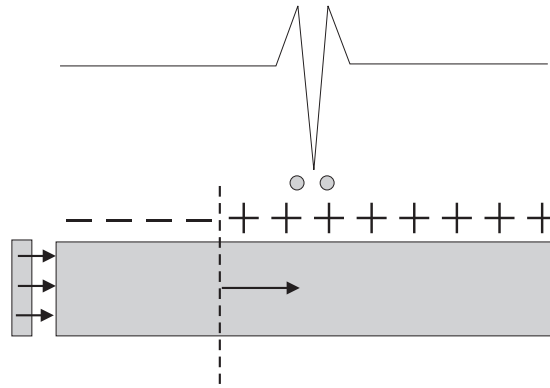


Figura 2.23: EGM en configuración bipolar. En él también se representa la fuente de la actividad eléctrica y el frente de despolarización antes de alcanzar los electrodos.

pero sí para reflejar fenómenos locales, puesto que su morfología se ve afectada por la propiedades de conducción del tejido del que registra su actividad eléctrica. Por esta razón, los EGMs bipolares constituyen una herramienta útil para determinar la patología que origina anomalías en la actividad eléctrica.

2.7.3. Electrocardiograma

El ECG es el registro del campo eléctrico generado por el corazón a través de electrodos colocados sobre la superficie corporal. La lejanía de los electrodos del ECG con respecto al corazón permite extraer información acerca de su funcionamiento global. Así, las distintas fases de propagación del impulso eléctrico a través del miocardio se reflejan en distintas variaciones en el ECG. En un ECG normal (Figura 2.24) se distinguen tres deflexiones características: una *onda P*, un *complejo QRS*¹⁵ y una *onda T*, de forma que:

- La onda P está causada por las corrientes que producen despolarización de las aurículas antes de su contracción.
- Las corrientes que despolarizan los ventrículos producen el complejo QRS.
- La repolarización de los ventrículos produce la onda T. La repolarización auricular queda enmascarada por el complejo QRS.

A lo largo del ciclo cardíaco, las células cardíacas generan corrientes eléctricas que se propagan por los tejidos circundantes. Por esta razón, es posible registrar la actividad eléctrica cardíaca sobre la superficie del corazón (mediante SMOs), en sus proximidades (mediante EGMs) e incluso sobre la superficie del cuerpo humano (a partir del ECG). Las *fuentes de corriente* cardíacas son las responsables de la generación de un campo eléctrico en el interior del cuerpo humano, de forma que, de acuerdo a los principios generales del *bioelectromagnetismo*, es posible

¹⁵El complejo QRS incluye en realidad tres ondas separadas: Q, R y S.

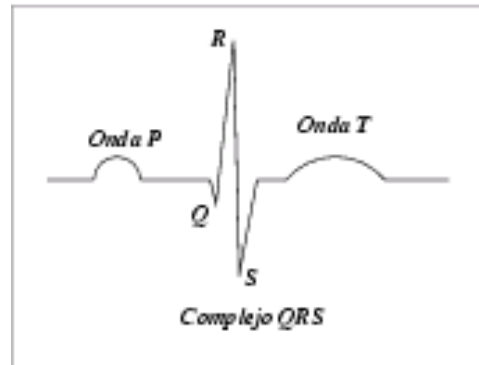


Figura 2.24: Morfología de un ECG normal. Está formado por una onda P, causada por la despolarización de las aurículas; un complejo QRS, provocado por la despolarización de los ventrículos; y una onda T, que se corresponde con la repolarización ventricular.

describir el potencial eléctrico registrado en distintos puntos del mismo. En la siguiente sección, de forma resumida, se presentan las principales propiedades que definen la descripción matemática de las corrientes que se propagan en el interior del cuerpo humano. Para su mejor comprensión, la base teórica en la que se fundamenta los conceptos presentados a continuación ha sido separada en el Apéndice A. Nótese que a lo largo del desarrollo matemático se referenciará habitualmente a este apéndice como soporte básico a la explicación.

2.7.4. Teoría del conductor volumétrico en electrofisiología

En el proceso de activación del corazón, el movimiento de iones a través de la membrana celular es el responsable de la generación de corrientes eléctricas que, en última instancia, inducen un campo eléctrico en el medio que las rodea. Se denomina *conductor volumétrico* al medio conductor pasivo (puesto que no contiene fuentes), continuo y tridimensional que rodea a las fuentes del campo eléctrico inducido. Estas fuentes de corriente surgen durante el proceso de despolarización celular, y por tanto, presentan una localización temporal y espacial específica. Concretamente, se sitúan en aquellas regiones del tejido cardiaco en las que tiene lugar el potencial de acción. Conocidas las fuentes eléctricas, el conductor volumétrico está constituido por el resto de tejidos que componen el cuerpo humano. Entre otros, el resto de las fibras musculares cardiacas (tejido excitable que se encuentra suficientemente lejos de las fuentes para ser descrito de forma pasiva) junto con el torso inhomogéneo¹⁶ que contiene varios órganos contiguos (Figura 2.25); dentro del corazón las cavidades llenas de sangre, mientras que exteriormente se tiene el pericardio, los pulmones, músculo esquelético, huesos, grasa, piel, aire, etc.

¹⁶Cada uno de los órganos que componen el conductor volumétrico tiene una conductividad asociada, lo que conforma un volumen inhomogéneo.

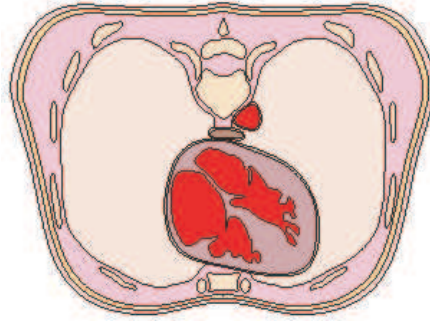


Figura 2.25: Sección horizontal del tórax. Figura tomada de [139]

Fuentes del conductor volumétrico

Las fuentes bioeléctricas que dan lugar las corrientes que fluyen en el conductor volumétrico considerado se describen normalmente mediante la función $\mathbf{J}^i(x, y, z, t)$ ¹⁷, que varía tanto en el espacio como en el tiempo [139]. Esta función es conocida formalmente como la *densidad de corriente impresa* y tiene dimensiones de corriente por unidad de área [A/m^2] o de momento dipolar por unidad de volumen (véase el Apartado B.1.1 del Apéndice B). En el caso del tejido cardíaco, estas corrientes se generan como consecuencia de la conversión de energía química a eléctrica, y por tanto, dichas corrientes son *no conservativas*. Por otro lado, el comportamiento temporal de las fuentes cardíacas del conductor volumétrico se inscribe predominantemente en las bajas frecuencias, dado que su densidad espectral de potencia está por debajo de 1KHz. Por ello, los campos electromagnéticos inducidos presentan el mismo comportamiento, denominado como *cuasi-estático*. Esta condición conlleva dos implicaciones importantes. En primer lugar, todas las corrientes y campos, para cada instante de tiempo, se comportan como en estado estacionario, y por tanto la fase de la variación temporal se puede obviar ya que todos los campos varían sincronamente. En segundo lugar, se puede despreciar la componente capacitiva del tejido cardíaco (correspondiente a la membrana celular), por lo que en el conductor volumétrico sólo se tienen corrientes de conducción¹⁸ que requieren únicamente especificar la resistividad (o la conductividad) de los tejidos. De este modo, se puede suponer que el conductor volumétrico es puramente **resistivo**.

En el caso más general, el conductor volumétrico que define el torso humano se considera lineal, isótropo (menos en las fibras musculares), e inhomogéneo (Tabla 2.3), donde la permeabilidad y la permitividad son las del espacio libre.

¹⁷A partir de este momento, a no ser que se indique de forma explícita, se obviará la variación espacio-temporal de forma que $\mathbf{J}^i(x, y, z, t) \equiv \mathbf{J}^i$. Conviene destacar que, si bien la notación de la densidad de corriente intracelular \mathbf{J}_i y la función \mathbf{J}^i son parecidas, representan magnitudes físicas distintas.

¹⁸Las corrientes de conducción son aquellas generadas por el movimiento de cargas en un volumen (como puede ser un conductor) y vienen descritas por una densidad de corriente \mathbf{J} . En las corrientes de convección, como por ejemplo las corrientes de desplazamiento en un condensador, no hay transporte de cargas.

Tejido	Resistividad [Ωm]
Sangre	1.6
Músculo cardiaco	2.5 (paralelo a las fibras) 5.6 (normal a las fibras)
Músculo esquelético	1.9 (paralelo a las fibras) 13.2 (normal a las fibras)
Pulmones	20.0
Grasa	25.0
Huesos	177.0

Tabla 2.3: Valores de resistividad para los diferentes tejidos representados en la Figura 2.25.

Relaciones básicas en un conductor volumétrico homogéneo

Supóngase, en una primera aproximación, un medio conductor infinito, homogéneo, lineal y de conductividad σ (isótropo), en el que se sitúan las fuentes de corriente \mathbf{J}^i [139]. El efecto de las fuentes de corriente es la inducción de un campo eléctrico \mathbf{E} de forma que sobre cada uno de los puntos del conductor volumétrico aparece una densidad de corriente \mathbf{J} . Esta densidad de corriente, en aquellas regiones suficientemente alejadas de los puntos de despolarización, depende linealmente de la intensidad del campo eléctrico \mathbf{E} , es decir

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (2.22)$$

Dado que los efectos de onda electromagnética se pueden despreciar, esto es, dado que sólo se tiene el campo eléctrico creado por las fuentes, para cada instante de tiempo se cumple que

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi \quad (2.23)$$

Como consecuencia de la propiedad de cuasi-estática, se asume, además, que la densidad de corriente \mathbf{J} , en cualquier instante de tiempo, depende exclusivamente de las fuentes eléctricas \mathbf{J}^i en ese mismo instante, y por tanto, obedecen al principio de superposición. De esta forma, la Ecuación(2.22) se puede modificar para incluir las regiones activas, como sigue:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}^i + \sigma \mathbf{E} \quad (2.24)$$

Puesto que la componente capacitiva de los tejidos es despreciable, las cargas se distribuyen en un período de tiempo insignificante en respuesta a cualquier cambio en las fuentes eléctricas, y por tanto, la tasa de cambio de la densidad volumétrica de carga será nula. En virtud de la ecuación de continuidad, la divergencia de \mathbf{J} se anulará, llevando (2.24) a

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = \nabla \cdot (\mathbf{J}^i + \sigma \mathbf{E}) = 0 \quad (2.25)$$

ecuación que puede combinarse junto con (2.23), y reducirse a una ecuación de

Poisson:

$$\sigma \nabla^2 \phi = \nabla \cdot \mathbf{J}^i \quad (2.26)$$

Esta última ecuación expresa la relación directa entre el potencial eléctrico y las fuentes del campo inducido. A partir de ella, se puede calcular la distribución de potencial en todos los puntos del conductor volumétrico. Así, el potencial eléctrico calculado en el interior de las cavidades del corazón proporciona un modelo de EGM, mientras que el potencial eléctrico calculado sobre la superficie del torso permite obtener un modelo de ECG. En ambos casos, la metodología para el cálculo de ϕ es equivalente y se fundamenta en el *teorema de Green* proporcionado por la teoría clásica del Electromagnetismo (véase Sección B.1.2 del Apéndice B). Sin embargo, dado el carácter local del EGM y el carácter global del ECG, diferentes aproximaciones en el conductor volumétrico considerado pueden utilizarse para obtener una solución. La Sección B.2 del Apéndice B recoge las distintas aproximaciones realizadas para calcular el potencial ϕ en distintos escenarios que simulan las condiciones de captación de un EGM y de un ECG.

Modelo de EGM

Supóngase que el tejido cardiaco (activo) yace en un conductor volumétrico lineal, homogéneo, isótropo de conductividad σ y de extensión infinita [167]. Bajo estas condiciones, tal y como se demuestra en el Escenario B.1.2 del Apéndice B, el potencial en cualquier punto (x', y', z') del interior del conductor volumétrico V considerado es [107]:

$$\phi(x', y', z') = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left(\frac{1}{r}\right) (\nabla \cdot \mathbf{J}^i) dv \quad (2.27)$$

donde, para cada dv , $\nabla \cdot \mathbf{J}^i$ se comporta como una fuente puntual que genera un campo que varía con $1/r$.

Las regiones activas del tejido cardiaco han sido representadas hasta ahora como el elemento ideal \mathbf{J}^i que representa los generadores externos que inducen el campo eléctrico en el volumen conductor. No obstante, con objeto de resolver numéricamente la Ecuación (2.27), es necesario asociar \mathbf{J}^i con magnitudes físicas que caractericen la actividad eléctrica asociada a la propagación del impulso eléctrico en el tejido cardiaco. En este sentido, las magnitudes físicas definidas en la descripción de los modelos de propagación monodominio y bidominio constituyen el enlace requerido (Apartado 2.4.3).

Sea V_m el potencial transmembrana calculado mediante la aproximación monodominio. Combinando (2.16), (2.17) y (2.19), el potencial eléctrico en el medio extracelular del tejido cardiaco puede expresarse como:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\Sigma} \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\boldsymbol{\Sigma}_i \nabla V_m) \quad (2.28)$$

donde $\boldsymbol{\Sigma} = \boldsymbol{\Sigma}_i + \boldsymbol{\Sigma}_e$. Suponiendo que los medios intra y extracelular son ho-

mogéneos e isótropos ($\sigma = \sigma_i + \sigma_e$), y haciendo uso de la ecuación (2.20)

$$S_v I_m = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) \quad (2.29)$$

se obtiene el siguiente resultado:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi_e) = -S_v I_m \quad (2.30)$$

Identificando términos y comparando (2.26) con respecto a (2.30), se tiene que el potencial extracelular en un conductor volumétrico V lineal, homogéneo, infinito e isótropo de conductividad σ es

$$\phi_e(x', y', z') = \frac{S_v}{4\pi\sigma} \int_V \frac{I_m}{r} dv \quad (2.31)$$

La ecuación (2.31) proporciona un modelo EGM y será empleada para simular el registro de la actividad eléctrica cardiaca por un electrodo cercano a la superficie endocárdica del corazón.

Modelo de ECG

En este caso el volumen conductor está formado por el corazón (pasivo) y el resto de tejidos que componen el cuerpo humano (Figura 2.26) [24]. Consecuentemente, la distribución de potencial se ve afectada por la contribución de las *fuentes primarias* \mathbf{J}^i , y de las *fuentes secundarias* creadas entre las discontinuidades entre tejidos [139] (Escenario B.2 en el Apéndice B, véase ecuación B.55).

Se quiere calcular el potencial eléctrico en un cualquier punto t del torso humano modelado de acuerdo a la representación de la Figura 2.26. La solución matemática a este problema consiste exclusivamente en particularizar la Ecuación (B.55) para el caso bajo estudio. Siguiendo la nomenclatura de la Figura 2.26, se tiene:

$$\begin{aligned} 4\pi\sigma_t\phi(x', y', z') = & \int_{V_h} \mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dv - \\ & - \oint_{S_h} \left[(\sigma_h - \sigma_t) \phi_h \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}_h \\ & - \oint_{S_l} \left[(\sigma_l - \sigma_t) \phi_l \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}_l \\ & - \oint_{S_t} \left[\sigma_t \phi_t \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}_t \end{aligned} \quad (2.32)$$

Del mismo modo que sucede con el modelo de EGM, es necesario modelar las fuentes de corriente \mathbf{J}^i para obtener una solución a la ecuación del potencial. En este caso, no es posible hacer uso de las magnitudes definidas en los modelos monodominio y bidominio, puesto que existen otras fuentes de corriente (secundarias) que afectan al resultado. Normalmente se emplean dos tipos de modelos para describir las fuentes primarias. Los primeros asocian \mathbf{J}^i con modelos físicos

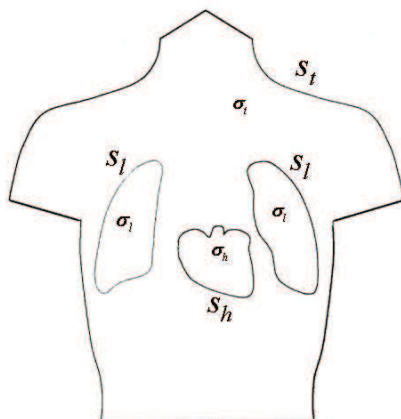


Figura 2.26: Modelo de conductor volumétrico para el torso humano.

equivalentes de generadores, como el dipolo, el dipolo con movilidad, la asociación de dipolos o multipolos. Los segundos, conocidos como modelos macroscópicos de fuente representan la fuente primaria como la contribución de elementos unitarios que describen el potencial eléctrico generado por un conjunto de células.

El cálculo de la distribución de potencial en la superficie del cuerpo a partir de un modelo de fuente se conoce como el *problema directo en electrocardiografía*. Definido el modelo de fuente, el problema directo tiene solución única, y constituye un prerequisite para abordar el *problema inverso en electrocardiografía*. El problema inverso consiste en determinar la activación eléctrica del corazón a partir del análisis de los potencial registrados sobre el torso. Este problema, sin embargo, no tiene solución única, y por tanto se hace necesario imponer restricciones en la descripción de las fuentes eléctricas del corazón.

2.8. Conclusiones

En el presente capítulo hemos presentado los fundamentos de la electrofisiología cardiaca y su descripción matemática asociada. Como se ha podido observar, el avance experimental en el estudio de los procesos involucrados en la generación y propagación de la actividad eléctrica cardiaca, y su descripción mediante modelos matemáticos han seguido un desarrollo paralelo. Los modelos electrofisiológicos complementan a los estudios *in-vivo* o *in-vitro* para aportar nuevas evidencias experimentales, a partir de las cuales se mejora la capacidad descriptiva de los modelos matemáticos, y con ello su potencialidad como soporte a la investigación. El estudio de los mecanismos subyacentes a las arritmias cardiacas siempre ha seguido una aproximación reduccionista, cuyo objetivo ha sido analizar el efecto individual de cada una de las corrientes iónicas en la generación y propagación del impulso eléctrico cardiaco. Hoy en día, no obstante, gracias al desarrollo de la capacidad computacional de los ordenadores actuales, los esfuerzos están dirigidos hacia la conjunción de modelos microscópicos y macroscópicos para construir

modelos electrofisiológicos *realistas* con información anatómica tridimensionales. Con todo, el estudio de los procesos arrítmicos mediante experimentos *in-silico* requiere la simulación, de forma más o menos detallada, de la actividad eléctrica a todos los niveles, desde el nivel celular al nivel de arritmia.

No sólo el análisis de los fenómenos electrofisiológicos del corazón es importante para comprender los mecanismos responsables de las arritmias cardiacas. El estudio de la captación de la actividad eléctrica cardiaca mediante electrodos resulta de especial interés para relacionar el sustrato cardiaco y su registro eléctrico asociado, y con ello ganar información sobre los procesos arrítmicos a partir de la información disponible en pruebas diagnósticas mediante ECGs o EGMs.

Capítulo 3

Síndrome del QT largo: análisis de señal a nivel celular

El presente capítulo se dedica al estudio a nivel celular de los mecanismos de generación de arritmias inducidas por mutaciones genéticas cardiacas. En particular, se investigan los factores dinámicos que desencadenan un comportamiento arrítmico en células miocárdicas afectadas por el Síndrome del QT largo tipo 3 (LQT3). El LQT3 constituye una de las patologías cardiacas más peligrosas, puesto que está relacionado con graves arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca, especialmente cuando el ritmo cardiaco es lento. Para estudiar el comportamiento dinámico del LQT3, analizamos la variación temporal de las señales asociadas a la actividad eléctrica celular obtenidas mediante simulaciones por ordenador. Concretamente, estudiamos la variación latido a latido del APD y del DI de una célula afectada por el LQT3. Para ello, empleamos un modelo markoviano detallado de la mutación ΔKPQ , responsable del LQT3, sometido a un protocolo de estimulación específicamente diseñado para analizar las variaciones del APD y del DI. En contraposición al análisis morfológico empleado normalmente para caracterizar la manifestación eléctrica a nivel celular del LQT3, el análisis dinámico resulta especialmente adecuado para profundizar en los mecanismos involucrados en la generación de arritmias dependientes de la frecuencia cardiaca, tal y como sucede en el LQT3. Este capítulo supone la primera aportación de la presente Tesis Doctoral, en el que se pone de manifiesto la utilidad de los modelos matemáticos para estudiar los mecanismos de las arritmias cardiacas.

3.1. Introducción

El síndrome del QT largo (LQTS, del inglés *Long QT Syndrome*) es una enfermedad cardiaca congénita caracterizada por una repolarización ventricular tardía, efecto que se manifiesta como una prolongación del segmento QT en el ECG de superficie. El LQTS está asociado con la aparición de arritmias ventriculares ma-

lignas, particularmente con la *torsades de pointes*¹, las cuales predisponen a los individuos afectados a sufrir episodios de síncope y muerte súbita cardiaca, predominantemente en edades tempranas [195]. El LQTS es un desorden genético causado por diversas mutaciones que afectan a los genes que codifican los canales iónicos de la membrana celular. Así, existen distintos tipos de LQTS, dependiendo del canal iónico que se vea alterado. El LQTS de tipo-3 (LQT3) es un caso particular de LQTS, y está causado por un conjunto de mutaciones que afectan al gen SCN5A del canal de sodio activado por voltaje [226]. El efecto de las mutaciones involucradas en el LQT3, se manifiesta como una prolongación excesiva del intervalo QT a bajas frecuencias cardiacas, que produce comportamientos arrítmicos que tienen lugar preferentemente durante estados de sueño o reposo. La delección de los aminoácidos KPQ (Δ KPQ) en el gen SCN5A es una de las mutaciones más severas relacionadas con el LQT3, dado que altera el proceso de inactivación del canal de sodio [60] (Figura 3.1). Los canales Δ KPQ mutantes (MT), en comparación con los canales sanos (WT, del inglés *Wild-Type*), se activan e inactivan a mayor velocidad, y por ello, sufren aperturas continuas durante la despolarización, induciendo una corriente de sodio residual que prolonga el APD y consecuentemente el intervalo QT del ECG [28, 60]. Además, el aumento excesivo del APD puede desencadenar la aparición de postdespolarizaciones tempranas² (EADs, del inglés *Early Afterdepolarizations*). Ambos fenómenos, esto es, la prolongación del APD y la presencia de EADs han sido confirmados en experimentos *in-vitro* con ratones transgénicos alterados con la mutación Δ KPQ [54, 93]. Si bien se admite que las EADs son las responsables de la generación de las arritmias cardiacas en el LQT3, los mecanismos que promueven este comportamiento arrítmico no es, sin embargo, del todo conocido.

Complementariamente a los estudios *in-vitro*, los modelos matemáticos por ordenador también han sido utilizados para investigar los mecanismos de generación de arritmias cardiacas involucradas en el LQT3. En 1999, Clancy y Rudy desarrollaron un modelo Markoviano detallado de la mutación Δ KPQ en el canal de sodio [40], que incorporaron en un modelo de célula cardiaca (LRd) [136], para simular los efectos de dicha mutación en el potencial de acción ventricular. Los resultados de este estudio demostraron que, el potencial de acción de una célula afectada por el LQT3, presenta una repolarización ventricular tardía, predominantemente para ritmos cardiacos lentos, para los cuales es muy probable que se produzcan EADs. Basado únicamente en el análisis de la morfología del potencial de acción, el modelo de Clancy y Rudy ha sido utilizado en dos escenarios. En primer lugar, para establecer una asociación directa entre el defecto genético (geno-

¹La *torsades de pointes* es una taquicardia ventricular polimórfica, caracterizada por la inversión periódica del complejo QRS con respecto a la línea de base. Aunque es una arritmia poco frecuente, es muy peligrosa, puesto que puede degenerar en FV.

²Las postdespolarizaciones tempranas (EADs) son oscilaciones en el potencial de membrana que ocurren durante la fase 2 o 3 del potencial de acción. Las EADs surgen como resultado de la disminución de la corriente de salida, o el aumento de las corrientes de entrada. Los resultados experimentales sugieren que la generación de las EADs se debe a la reactivación de los canales de calcio [108].

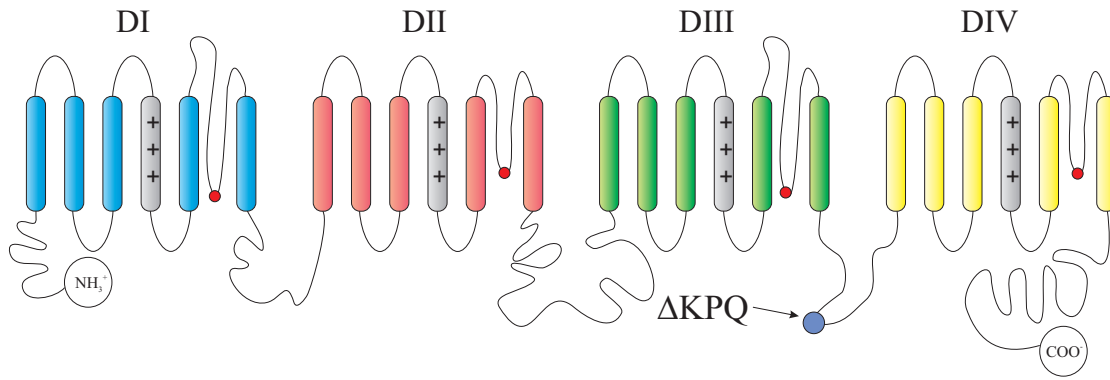


Figura 3.1: La delección de los aminoácidos KPQ altera el proceso de inactivación del canal de sodio $SCN5A$, puesto que afecta a la unión entre los dominios $DIII$ - DIV , que constituye la compuerta de inactivación (véase Sección 2.3.1). Estudios experimentales con técnicas de patch-clamp revelaron que la mutación ΔKPQ produce de una corriente de sodio residual, que es responsable de la prolongación del APD. Dicha corriente de sodio residual ha sido asociada con dos tipos de comportamiento (o modos de funcionamiento): reaperturas tardías aisladas (isolated brief openings), y ráfagas de aperturas (burst of openings) [28, 60].

tipo) y su manifestación (fenotipo) eléctrica a nivel de potencial de acción [42, 43]. En segundo lugar, para evaluar el efecto de los fármacos antiarrítmicos para el tratamiento de arritmias cardiacas [44]. Además de alteraciones en su morfología, las anomalías en la dinámica del potencial de acción (variaciones latido a latido), han demostrado estar relacionadas con la generación de arritmias cardiacas. Entre otras, la *alternancia* en el APD es la alteración dinámica que más atención ha recibido en los estudios experimentales [229]. El término *alternancia* en el APD se refiere a la variación latido a latido del valor del APD, y se postula como un factor pro-arrítmico clave. Es más, la *alternancia* en el APD está directamente relacionada con la *alternancia* en la onda T [163], fenómeno que constituye un importante indicador de arritmias ventriculares asociadas con el LQTS [164].

El principal objetivo del presente capítulo consiste en analizar el comportamiento dinámico del modelo de mutación genética ΔKPQ asociado con el LQT3, en adelante modelo LQT3- ΔKPQ . Con este fin, hemos utilizado un protocolo de estimulación específico, denominado *Restitution Portrait* (RP) [117]. El protocolo RP constituye una importante herramienta para analizar el comportamiento dinámico de las células cardiacas [117], y resulta adecuado, por tanto, para estudiar el fenómeno de la *alternancia* en el APD [212]. Además del protocolo RP, se ha utilizado también un protocolo de estimulación aleatorio [38], que permite analizar de forma exhaustiva la dinámica del APD. El estudio desarrollado en este capítulo aporta nuevas evidencias relacionadas por la ocurrencia del LQT3, y podría explicar por qué los pacientes afectados por la mutación ΔKPQ son propensos a desarrollar graves arritmias ventriculares en un rango de frecuencias cardiacas distinto comparado con individuos normales u otros tipos de LQTS.

La estructura del capítulo es como sigue. La Sección 3.2, se dedica a los méto-

dos empleados en este estudio, esto es, el modelo matemático $\Delta\text{KPQ-LQT3}$ y los protocolos de estimulación utilizados. En la Sección 3.3 se investigan las propiedades dinámicas del modelo $\text{LQT3-}\Delta\text{KPQ}$ y se presentan los principales resultados. El análisis del comportamiento del APD requiere una descripción en términos de la Teoría Dinámica No-lineal. Posteriormente, en la Sección 3.4, se discuten los principales hallazgos en relación con trabajos previamente publicados. Por último, en esta misma sección, se resumen los resultados y se proponen líneas de investigación futuras.

3.2. Métodos

La base conceptual de los métodos aquí presentados ha sido introducida en el capítulo precedente. Con objeto de clarificar la explicación, se repetirán aquí algunas de las ecuaciones ya presentadas anteriormente. En estos casos, se hará referencia explícita a la ecuación original, para enfatizar el contexto en que fueron descritas.

3.2.1. Modelo matemático $\text{LQT3-}\Delta\text{KPQ}$

El modelo que simula el comportamiento del LQT3 está formado por la integración de dos niveles descriptivos distintos, a saber, un modelo de célula cardiaca aislada (Sección 2.3.2) y, un modelo de canal iónico representado de acuerdo al formalismo Markoviano (Sección 2.3.1).

Modelo de célula cardiaca aislada

El comportamiento de una célula aislada ha sido simulado de acuerdo al modelo de LRd00 de potencial de acción para un miocito ventricular [136]. Tal y como se presentó en la Sección 2.3.2, el potencial de acción, para una célula aislada ($I_m = 0$), se puede reconstruir por medio de la ecuación:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot (I_{ion} + I_{st}) \quad (3.1)$$

en la que se relaciona la tasa de variación del potencial transmembrana (V_m) con la corriente iónica global (I_{ion}) y la corriente de estimulación (I_{st}). C_m representa la capacidad de la membrana celular, para la que se ha tomado un valor de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. Todas las corrientes del modelo de LRd00, excepto la corriente de sodio (I_{Na}), han sido formuladas según el formalismo H-H. Una descripción detallada de cada una de estas corrientes puede encontrarse en el artículo original [136].

Modelo Markoviano de la corriente I_{Na}

La dinámica (estados conformacionales) del canal de sodio ha sido representada mediante un modelo de Markov continuo [40]. De esta forma, el canal de

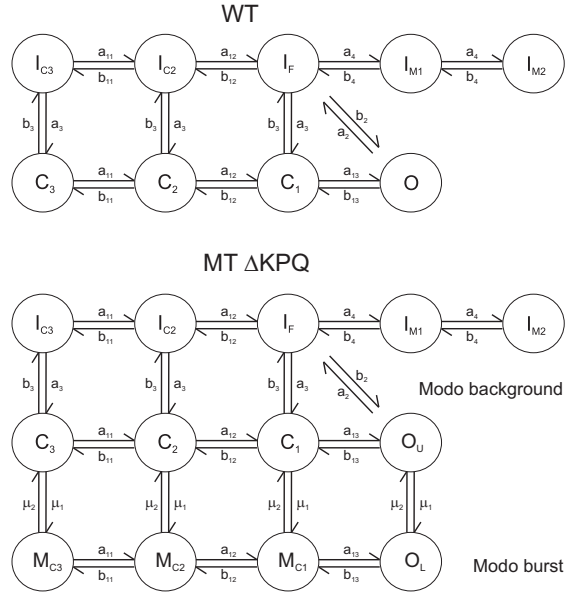


Figura 3.2: Modelo Markoviano de los canales WT y MT. El modelo markoviano para el canal WT se compone de tres estados cerrados, un estado de apertura y cinco estados de inactivación. El modelo Markoviano MT combina dos modos de funcionamiento, los cuales se corresponden con los fenómenos de reaperturas tardías del canal (modo background) y ráfagas de apertura (modo burst), respectivamente.

sodio puede describirse como un conjunto de estados distintos³, donde la transición entre estados está gobernada por una ecuación diferencial de primer orden. Sea N el número de estados del modelo de Markov del canal de sodio, y sea k_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) la tasa de transición de abandonar el estado del canal i y ocupar el estado j . Bajo estos supuestos, la variación temporal del porcentaje de canales $p_i(t)$ de encontrarse en el estado i puede modelarse como:

$$\frac{dp_i(t)}{dt} = \sum_{j, j \neq i}^N [k_{ji} \cdot p_j(t)] - p_i(t) \cdot \sum_{j, j \neq i}^N k_{ij} \quad (3.2)$$

cumpliéndose que $p_i(t) \geq 0$ y que $\sum_i^N p_i(t) = 1$ (tal y como se presentó en la Ecuación 2.8). Nótese además, que las tasas de transición dependen del potencial transmembrana, es decir, $k_{ij} = k_{ij}(V_m)$. El valor instantáneo de $p_i(t)$ puede calcularse mediante técnicas de integración numérica a partir de la ecuación (3.2). La utilización de estas técnicas se sustenta bajo la discretización temporal, $t_n = t_{n-1} + \Delta t$, resultando en:

$$p_i(t_n) = p_i(t_{n-1}) + \Delta p_i(t_n) \quad (3.3)$$

donde se ha empleado un método de Runge-Kutta para calcular $\Delta p_i(t_n)$ [44].

En la Figura 3.2 se muestra el modelo Markoviano para los canales WT y los

³Entiéndase por distinto inteligible, claro, sin confusión.

canales Δ KPQ MT. La descripción del canal WT está formada por un conjunto de nueve estados: tres estados cerrados (C_3 , C_2 , y C_1), un estado de apertura del canal (O), y cinco estados que representan la inactivación del canal, que tienen en cuenta los procesos de inactivación rápida (I_F), inactivación lenta (I_{M1} , I_{M2}) e inactivación de los estados cerrados (I_{C3} , I_{C2}). El modelo Markoviano para los canales Δ KPQ presenta dos modos de funcionamiento para representar la dinámica del canal, a saber, el modo básico (o modo *background*) y el modo ráfaga (o modo *burst*). Si bien el modo básico del canal Δ KPQ MT comparte la misma topología que el canal WT (Figura 3.2), existen diferencias en las tasas de transición: comparado con los canales WT, los canales MT se caracterizan por (a) una activación más rápida, lo que se refleja en mayores tasas de transición de los estados cerrado al estado abierto, y (b) una recuperación de la inactivación más rápida, representado como mayores tasas de transición de los estados de inactivación a los estados cerrados. El modo de funcionamiento en ráfaga representa la alteración en el proceso de inactivación de los canales Δ KPQ MT. Sólo una pequeña proporción de los canales MT entran en este modo de funcionamiento, desplazándose constantemente entre los estados cerrados (M_{C3} , M_{C2} , M_{C1}) y el estado de conducción (O_L), lo que simula continuas reaperturas del canal. Una vez que los canales entran en el modo básico o el modo ráfaga, la probabilidad de abandonar este modo de funcionamiento es mínima, dado que los valores de μ_1 y μ_2 son muy pequeños comparado con el resto de tasas de transición.

De acuerdo con el formalismo Markoviano (Ecuación 2.14), la corriente macroscópica de sodio se puede expresar de la siguiente forma:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot P_{open} \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (3.4)$$

donde \bar{g}_{Na} es la conductancia máxima para el sodio, E_{Na} es el potencial de Nernst del sodio, y P_{open} es el porcentaje de canales que ocupan un estado de conducción, definido como

$$P_{open} = \alpha \cdot P_{O_{MT}} + (1 - \alpha) \cdot P_O \quad (3.5)$$

donde $P_{O_{MT}} = P_{O_U} + P_{O_L}$ es el porcentaje de canales MT en estado abierto (Figura 3.2), y donde la variable α se define como el *índice de penetración* de la mutación, esto es, la proporción de canales WT y MT en una célula, de forma que:

- $\alpha = 0$ representa una célula WT;
- $\alpha = 0.5$ representa una célula heterocigótica;
- $\alpha = 1.0$ represents una célula MT homocigótica.

La incorporación de la descripción Markoviana de la corriente I_{Na} en el modelo LRd00 de potencial de acción define el modelo Δ KPQ-LQT3. La exactitud de este modelo ha sido testada y validada de forma exhaustiva a partir de datos experimentales [40, 42–44].

3.2.2. Protocolos de estimulación

Los protocolos de estimulación permiten analizar el comportamiento dinámico del modelo $\Delta\text{KPQ-LQT3}$, esto es, estudiar la variación temporal del APD y del DI. En este estudio se han utilizado dos protocolos de estimulación: el protocolo RP y el protocolo de estimulación aleatoria. El protocolo RP, define un conjunto de pasos específicos para examinar de las propiedades de restitución del modelo. El protocolo de estimulación aleatoria, emplea un intervalo de estimulación aleatorio, y por tanto, en comparación con el anterior, no asume ningún modelo de comportamiento desde el punto de vista de las propiedades de restitución.

Protocolo de estimulación *Restitution Portrait*

El protocolo RP ha sido propuesto en [117] y ha sido utilizado en este estudio para caracterizar dinámicamente las células WT y las ΔKPQ MT. La restitución se define como el análisis del APD en función del DI precedente (Sección 2.4.1). Esto es, sean APD_n y DI_n los valores del APD y DI para el latido n , respectivamente. Para una longitud de ciclo básica (BCL, del inglés *Basic Cycle Length*) dada, se tiene que la relación entre el APD y el DI puede expresarse como $DI_n = BCL - APD_n$. De esta forma, la representación de APD_n con respecto a DI_{n-1} se conoce como curva de restitución del APD. Dicha curva, representa la variación del APD y del DI ante los cambios en la BCL, los cuales se producen en respuesta a las necesidades fisiológicas del organismo. Tal y como se recoge en [117], existen diferentes curvas de restitución en función del protocolo de estimulación utilizado:

- *Curva de restitución S1-S2 (S)*. Tras la aplicación de una serie de estímulos (S1) a una tasa BCL constante, se aplica un estímulo prematuro (S2) en distintos instantes de tiempo desde el final de S1. La representación del intervalo de estimulación variable en que se aplica S2 (DI_{n-1}), y su APD correspondiente (APD_n), define la curva de restitución S.
- *Curva de restitución dinámica (D)*. Relaciona el APD_n y el DI_{n-1} para distintas BCLs una vez que el APD ha alcanzado el estado estacionario, lo que requiere una estimulación de larga duración para alcanzar el estado estacionario en cada BCL.
- *Curva de restitución a BCL constante (CB)*. Se divide en dos curvas de restitución. Para una BCL dada, la curva CB dinámica (\mathbf{CB}_D) se obtiene midiendo el APD_n y el DI_{n-1} durante su adaptación hasta alcanzar el estado estacionario. Para una BCL dada, la curva CB en estado estacionario (\mathbf{CB}_S) relaciona el APD_n y el DI_{n-1} cuando ambos han alcanzado el estado estacionario.

Cada una de las cuatro curvas de restitución anteriormente mencionadas (S, D, \mathbf{CB}_S y \mathbf{CB}_D), se obtienen simultáneamente mediante el protocolo RP: comenzando

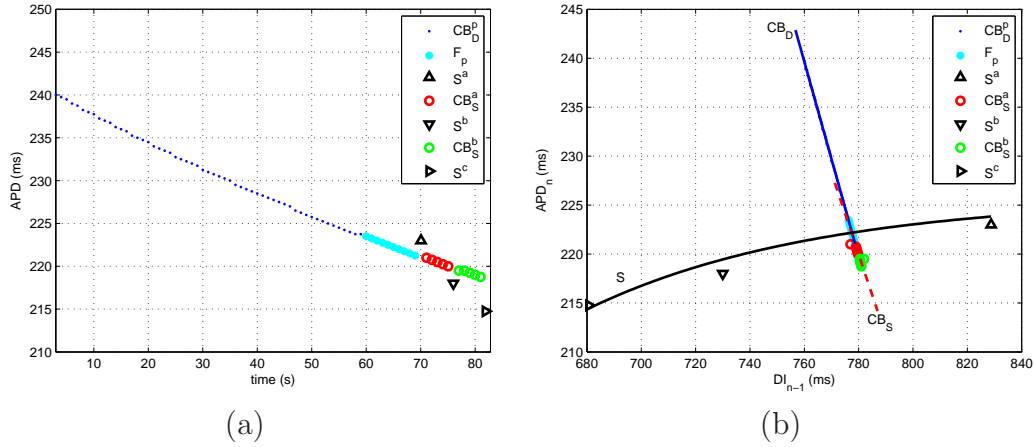


Figura 3.3: *Protocolo RP para B constante, en el que se han empleado los siguientes valores: $\delta = 50$ ms, $\Delta = 100$ ms y $B = 1000$ ms. (a) Evolución temporal del protocolo RP. (b) Curvas de restitución medidas con el protocolo RP. Tanto CB_D como CB_S se ajustan mediante regresión lineal (líneas gruesa y discontinua, respectivamente). Los puntos obtenidos tras perturbar la tasa de estimulación B ($B + \delta$: S^a , $B - \delta$: S^b y $B - \Delta$: S^c), junto con F_p definen los valores del APD que aproximan la curva de restitución S .*

por una una longitud de ciclo inicial (B_0), las células WT y las células MT son estimuladas para distintas longitudes de ciclo B cuyo valor decrece progresivamente. Para cada B , se definen los siguientes seis pasos (Figura 3.3):

- 1) Estimulación durante 60s a una B constante: CB_D^p .
- 2) 10 estímulos cada B : *puntos fijos* (F_p).
- 3) 1 estímulo a $B_L = B + \delta$: denominado como S^a .
- 4) 5 estímulos cada B : CB_S^a .
- 5) 1 estímulo a $B_S = B - \delta$: representado como S^b .
- 6) 5 estímulos cada B : CB_S^b .

Después del sexto y último paso, se disminuye el valor de B en Δ ms, de forma que $B_{actual} = B_{anterior} - \Delta$. A continuación, se repiten de nuevo cada uno de los seis pasos anteriores, hasta el valor más pequeño de B para el que se obtiene una medida del APD en cada estímulo aplicado.

La Figura 3.3 (a) ilustra cada una de las fases que conforman el protocolo RP. El primer paso está diseñado para analizar la respuesta transitoria del APD cuando la célula se ve sometida a una nueva tasa B de estimulación. Cada una de las medidas que definen el primer paso del protocolo RP han sido etiquetadas como CB_D^p . En el paso 2, se considera que el APD ha alcanzado el estado estacionario. Por esta razón, los diez estímulos aplicados son también conocido como *puntos fijos* (F_p), dado que constituyen el estado de equilibrio de la célula. Una vez que

el APD alcanza el estado estacionario, se aplica un estímulo (S^a) a una tasa de estimulación mayor ($B + \delta$) para perturbar el estado de equilibrio. Seguidamente, se retoma de nuevo la tasa de estimulación B durante cinco estimulaciones (CB_S^a). Una nueva perturbación ($B - \delta$) se introduce en el sistema (S^b), para finalmente recuperar la tasa de estimulación inicial B durante los siguientes cinco estímulos (CB_S^b). El último dato representado en la figura (S^c), se corresponde con el APD de la primera estimulación para un nuevo B .

Cada uno de los pasos que definen el protocolo RP está específicamente diseñado para medir distintas propiedades de restitución (Figura 3.3 (b)). Esto es, las cuatro curvas de restitución definidas anteriormente se obtienen combinando adecuadamente la información proporcionada en cada uno de los seis pasos del protocolo. La curva de restitución CB_D se obtiene mediante la aproximación lineal de los puntos CB_D^p que conforman el primer paso del protocolo RP. La curva de restitución CB_S también se calcula mediante regresión lineal, en este caso teniendo en cuenta los puntos F_p , CB_S^a y CB_S^b . La curva de restitución S se aproxima por una función exponencial, ajustando los puntos F_p , S^a , S^b y S^c . La curva de restitución dinámica no puede calcularse para una tasa de estimulación B única, sino que se obtiene ajustando exponencialmente los puntos F_p , para distintos valores de B (Figura 3.4 (b), línea punteada).

Protocolo de estimulación aleatoria

Con objeto de validar los resultados proporcionados por el protocolo RP, se utiliza un protocolo de estimulación alternativo para analizar las propiedades dinámicas de la curva de restitución del APD [38]. Este procedimiento se basa en estimular una célula cardiaca de acuerdo a DI aleatorios. La ventaja de este protocolo es que no asume ningún modelo de restitución (lineal o exponencial), y por tanto proporciona un método para analizar de forma rápida y eficiente el comportamiento dinámico del APD para un amplio rango de valores del DI. En este estudio se ha tomado un DI uniformemente distribuido entre 20 y 1000 ms, es decir, $DI \sim \mathcal{U}(20, 1000)$, de forma que el rango de variación del DI aleatorio y el obtenido con el protocolo RP coincidan.

3.2.3. Condiciones de simulación

Todas las simulaciones realizadas se han desarrollado en C/C++ y ejecutado en un PC estándar (3GHz, 2GB RAM). El tiempo de integración utilizado ha sido $\Delta t = 0.005$ ms. El APD ha sido calculado como el intervalo de tiempo desde la despolarización hasta un potencial de -70 mV durante la repolarización, lo que se corresponde aproximadamente con el APD_{90} .

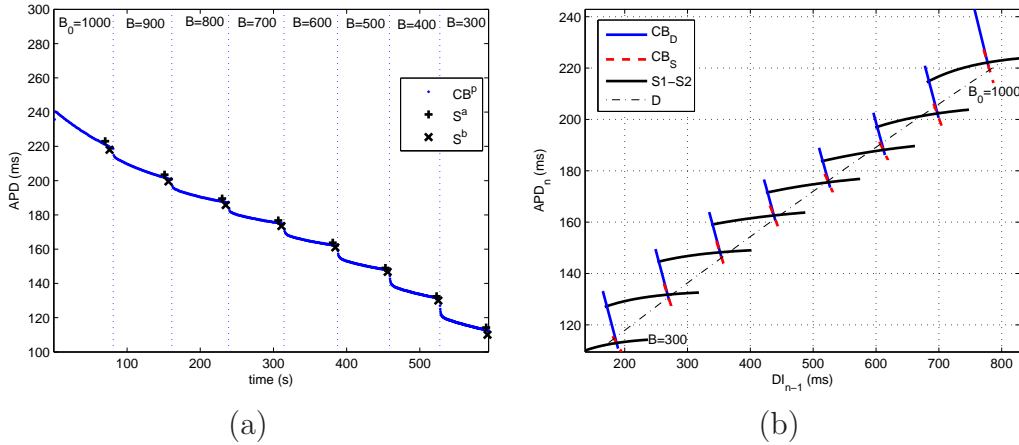


Figura 3.4: Dinámica del APD para una célula WT. (a) Acomodación del APD. Representa la respuesta transitoria del APD hasta que éste alcanza el estado estacionario. Para cada valor de B , la acomodación del APD sigue una ley de variación exponencial, y por tanto esta respuesta se puede describir mediante una constante de tiempo τ . (b) Protocolo RP de una célula WT. El protocolo RP proporciona una imagen global de la relación dinámica entre APD_n y DI_{n-1} , para cada valor de B considerado.

3.3. Resultados

3.3.1. Protocolo RP de una célula WT

La Figura 3.4 ilustra el resultado de aplicar el protocolo RP sobre una célula WT. El protocolo comienza con un valor de $B_0 = 1000$ ms, hasta llegar a $B = 300$ ms, disminuyendo $\Delta = 100$ ms en cada paso, con $\delta = 50$ ms. La evolución temporal del APD se representa en la Figura 3.4 (a), en la que se aprecia cómo a medida que B decrece, la célula responde de manera estable⁴ 1:1. Este patrón de respuesta se corresponde con un comportamiento normal, en el que las variaciones del APD de un estímulo al siguiente son despreciables. La representación temporal del protocolo RP (Figura 3.4 (a)), muestra, además, la fase de acondicionamiento del APD ante decrementos en B , lo que normalmente se conoce como *acomodación* del APD [227]. En los instantes de tiempo en los que se emplea un nuevo valor de B (líneas punteadas verticales), se produce un cambio abrupto en el APD, a partir del cual evoluciona lentamente hacia el estado estacionario, hasta que se aplica una nueva tasa de estimulación. Para mejorar la comprensión de la figura, los puntos CB_D^p , F_p , CB_S^a y CB_S^b del protocolo RP han sido representados bajo el mismo formato, que ha sido etiquetado como CB^p . Los puntos S^a y S^b también están representados en la Figura 3.4 (a), los cuales se corresponden con pequeñas perturbaciones del estado de equilibrio. Como es de esperar en una célula WT, estas pequeñas perturbaciones apenas alteran el valor del APD.

⁴La notación $n:k$ indica que, de cada n estímulos aplicados se obtienen k respuestas. Así, una actividad 1:1 indica un comportamiento normal, puesto que por cada estímulo aplicado la célula responde con un potencial de acción.

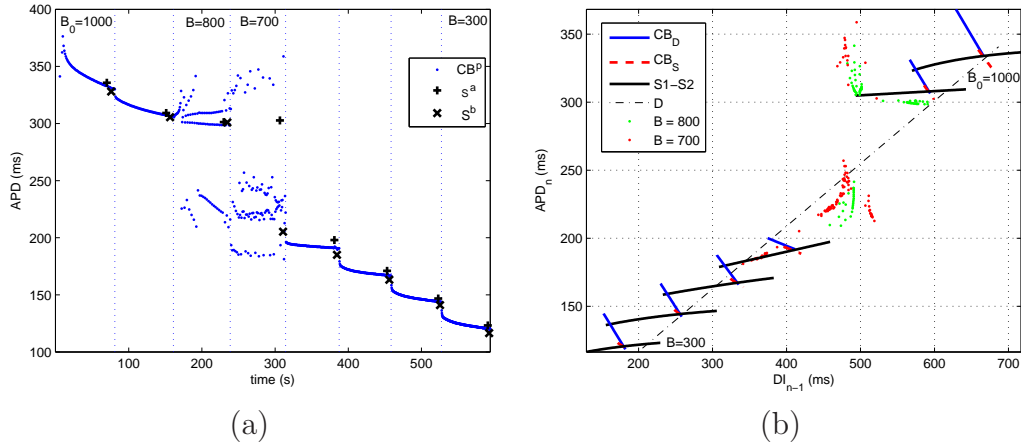


Figura 3.5: *Dinámica del APD para una célula MT heterocigótica. (a) La acomodación del APD refleja alternancias en el intervalo $B = 800 - 700$ ms. (b) Protocolo RP de una célula MT heterocigótica. Los valores de APD_n y DI_{n-1} para los que se producen alternancias han sido representados como puntos aislados, puesto que no puede trazarse ninguna curva de restitución que se ajuste a esa variación.*

Como se puede apreciar en la Figura 3.4 (a), el valor del APD en estado estacionario disminuye a medida que el valor de B también disminuye. Este efecto dinámico de APD se conoce como restitución. Así, es posible estudiar las propiedades de restitución para cada valor de B a partir de una representación como la mostrada en la Figura 3.3 (b). Gracias a esta representación, tal y como se muestra en la Figura 3.4 (b), el protocolo RP proporciona una imagen completa de las variaciones del APD para distintos valores de B . Esto es, las características dinámicas del APD para cada valor individual de B están caracterizadas por las curvas de restitución CB (CB_S y CB_D) y S, mientras que los valores del APD en estado estacionario para distintos valores de B se describen por medio de la curva de restitución D.

3.3.2. Protocolo RP de una célula MT

Un resultado muy distinto se obtiene al aplicar el protocolo RP sobre una célula Δ KPQ MT. Las características dinámicas de una célula heterocigótica ($\alpha = 0.5$) están representadas en la Figura 3.5, en la cual se han utilizado los mismos parámetros de simulación que en el caso WT ($B_0 = 1000$ ms, $\Delta = 100$ ms y $\delta = 50$ ms). La variación temporal del APD está dibujada en la Figura 3.5 (a). Existen dos regiones claramente identificables en las que la célula MT se comporta normalmente, es decir, responde de manera estable 1:1. Sin embargo, para el intervalo de tasas de estimulación comprendido entre $B = 800 - 700$ ms, el APD no responde de manera estable, sino que oscila latido a latido. Es más, al contrario que sucede con las células WT, pequeñas variaciones en la tasa de estimulación B , afectan profundamente al valor del APD, tal y como se observa en los puntos S^a y S^b para $B = 700$ ms.

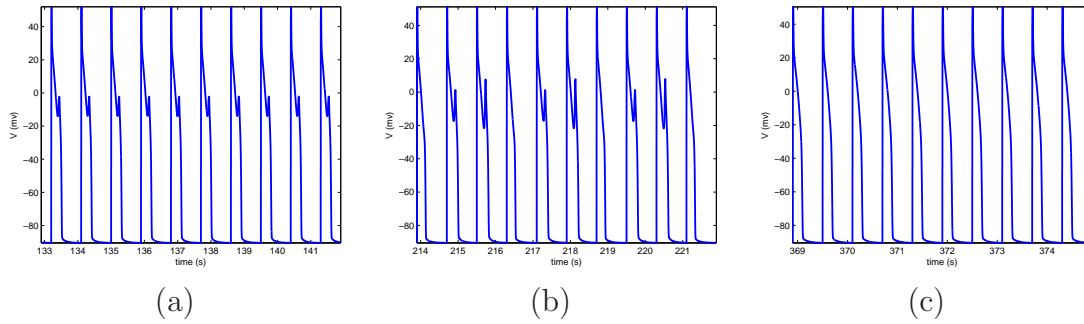


Figura 3.6: *Secuencia de potenciales de acción de una célula MT heterocigótica medidos en distintos instantes de tiempo. (a) Antes de que la alternancia en el APD tenga lugar ($B = 900$ ms). (b) Durante la presencia de alternancia ($B = 800$ ms). (c) Después de que se haya producido la alternancia ($B = 600$ ms).*

La alternancia en el APD también se refleja en el protocolo RP (Figura 3.5 (b)). Tal es así, que existen valores del APD para los cuales las curvas de restitución CB y S no se ajustan a una ley de variación lineal o exponencial, respectivamente. Este comportamiento inestable tiene lugar en un estrecho rango de tasas de estimulación ($B = 800 - 700$ ms), o de forma equivalente, en un estrecho rango de valores relativamente elevados del DI ($DI \simeq 430 - 600$ ms). En este intervalo, el APD no alcanza en ningún momento el estado estacionario, sino que alterna entre un rango de valores discretos. Para valores de B por debajo de 700 ms, la alternancia desaparece, y se retoma de nuevo el comportamiento estable 1:1. La Figura 3.6 muestra algunos ejemplos de la variación latido a latido del potencial de acción para distintos valores de B . Como puede observarse, la presencia de EADs inestables rompe el equilibrio entre el APD y el DI precedente, y consecuentemente, el APD nunca alcanza el estado estacionario, lo que provoca la alternancia en el APD (Figura 3.6 (b)). En aquellas tasas de estimulación B para las cuales no se producen EADs ($B = 600$ hasta 300 ms), o se tienen EADs estables ($B = 1000$ y 900 ms), no se produce alternancia en el APD (Figura 3.6 (a) y (c)).

En el caso de una célula Δ KPQ homocigótica ($\alpha = 1.0$), comparado con un célula heterocigótica, la alternancia en el APD se produce en un rango más amplio de frecuencias de estimulación (Figura 3.7 (a)). En este ejemplo, sólo se muestra la acomodación del APD, dado que el APD alterna para todos los valores de B y por tanto ninguna curva de restitución puede extraerse de los datos. Las simulaciones se han realizado con los siguientes valores: $B_0 = 1200$ ms, $\Delta = 100$ ms, y $\delta = 50$ ms. Como se aprecia en la Figura 3.7 (a), no existe un comportamiento estable del APD hasta que alcanza una respuesta 1:1 para $B = 300$ ms. Cabe mencionar que el potencial de acción de una célula MT homocigótica presenta EADs severas (Figura 3.7 (b)), lo que indica que cuanto mayor sea el número de oscilaciones producidas por las EADs, más inestable es el APD.

Hemos comprobado que nuestros resultados no dependen de los valores de B_0 y Δ . Se han utilizado valores de prueba para B_0 comprendidos en el intervalo $B_0 \pm 200$ ms, con respecto al valor B_0 original (es decir, $B_0 = 1000$ ms, para una

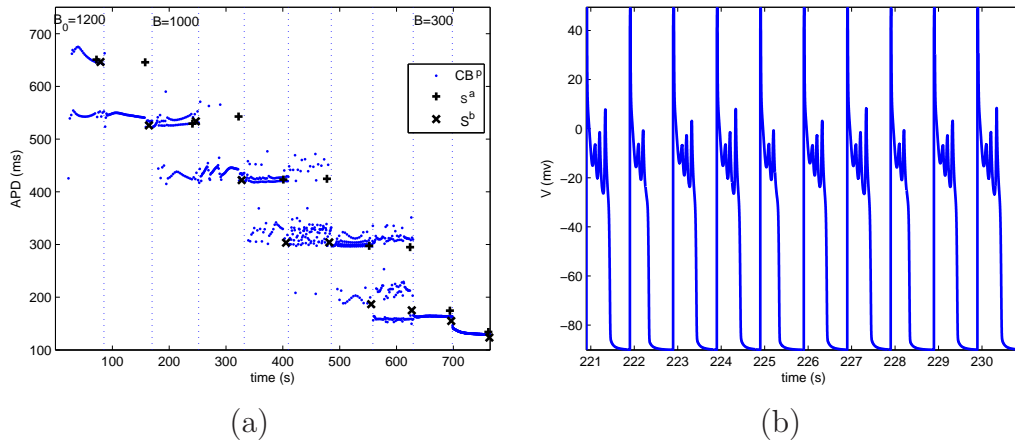


Figura 3.7: *Dinámica del APD para una célula MT homocigótica. (a) La acomodación del APD revela oscilaciones abruptas en el valor del APD, las cuales está correladas con la presencia de EADs. (b) Secuencia de potenciales de acción en los que se aprecia la alternancia en el APD ($B = 1000$ ms).*

célula heterocigótica). Han sido analizados también valores de Δ desde $\Delta = 10$ ms hasta $\Delta = 500$ ms. Variaciones simultáneas de B_0 y Δ tampoco afectaron a los resultados. Por último, también se investigó el efecto de la variación del tiempo de estimulación durante el primer paso del protocolo RP, para el que se utilizó un valor de prueba de 120 s. De nuevo, en este caso, las propiedades dinámicas del APD no se vieron alteradas con respecto a los resultados precedentes.

3.3.3. Protocolo de estimulación aleatoria de una célula MT

Hemos validado los resultados obtenidos con el protocolo RP mediante la utilización del protocolo de estimulación aleatoria introducido en la sección de Métodos [38]. Concretamente se han examinado las características dinámicas del APD de células Δ KPQ MT (heterocigóticas y homocigóticas) estimulando según DI aleatorios. La Figura 3.8 (a) muestra la curva de restitución del APD de una célula heterocigótica estimulada durante 20 min. de acuerdo a un DI uniformemente distribuido entre 20 y 100 ms: $DI \sim \mathcal{U}(20, 1000)$. En concordancia con la Figura 3.5 (b), la alternancia en el APD se produce en el intervalo de valores del DI comprendido entre $DI \simeq 400 - 600$ ms, en los cuales las EADs se manifiestan de forma intermitente. Cabe destacar que el APD se distribuye en dos regiones disjuntas (tal y como se refleja en la Figura 3.5 (b)), hecho que pone de manifiesto el comportamiento transitorio del APD en un estrecho rango de valores del DI. En el caso de una célula MT homocigótica estimulada durante 20 min. tomando $DI \sim \mathcal{U}(20, 1000)$, se produce un incremento tanto en el número de regiones de transición, como en el número de agrupamientos del APD (Figura 3.8 (b)). Desde el punto de vista de la distribución del APD, destaca el parecido entre la figura que representa la acomodación del APD (Figura 3.7 (a)), y la curva de restitución

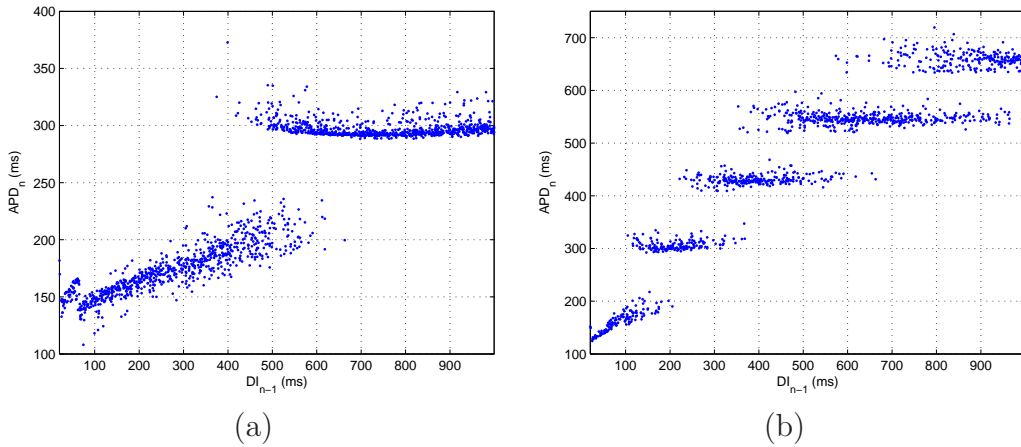


Figura 3.8: *Curvas de restitución obtenidas mediante el protocolo de estimulación aleatoria. Cada impulso de estimulación se aplica con un DI aleatorio (DI_{n-1}), que genera un potencial de acción con un APD (APD_n). La curva de restitución surge al representar el par (APD_n, DI_{n-1}) para cada estímulo aplicado. (a) Curva de restitución de una célula MT heterocigótica. El APD se distribuye en dos regiones distintas. (b) Curva de restitución de una célula MT homocigótica. La severidad de las EADs característica de este tipo de células aumentan el número de regiones en las que se distribuye el APD.*

ción (Figura 3.8 (b)), donde se puede observar cómo en ambos casos el APD se concentra en torno a los 300, 420, 550 y 650 ms aproximadamente.

Para caracterizar cualitativamente la distribución del APD en las curvas de restitución obtenidas según el protocolo de estimulación aleatoria, se calcularon histogramas normalizados del APD (Figura 3.9). Como era de esperar en una célula heterocigótica, el APD se distribuye en dos regiones (Figura 3.9 (a)). La figura evidencia una alta concentración de valores del APD en torno a 300 ms, que se corresponden con la saturación de la curva de restitución del APD para valores elevados del DI. La otra región, distribuida en un rango de valores más grande, contiene los valores del APD correspondientes a la fase creciente de una curva de restitución estándar. Esta separación tan marcada entre regiones sugiere que, a medida que el DI aumenta (partiendo de valores pequeños), o de forma equivalente, a medida que el DI decrece (desde valores elevados), la presencia de EADs crea una transición en la cual el APD nunca se estabiliza, lo que desemboca en la alternancia del APD. En el caso de una célula MT homocigótica (Figura 3.9 (b)), el APD correspondiente a la curva de restitución estándar se produce para valores del DI por debajo de 100 ms. Como se comentó anteriormente, el número de regiones en las que se produce la alternancia del APD está relacionado con el grado de severidad de las EADs. Esto es, EADs con un alto grado de oscilaciones presentes en el potencial de acción, dan lugar a EADs inestables en un rango más amplio de DIs. Una característica interesante de los histogramas del APD es la ausencia de valores del APD entre las distintas regiones. Sería de esperar que, cuando se utiliza un protocolo de estimulación aleatoria, se obtenga una curva de restitución continua. No obstante, la presencia de EADs limita los

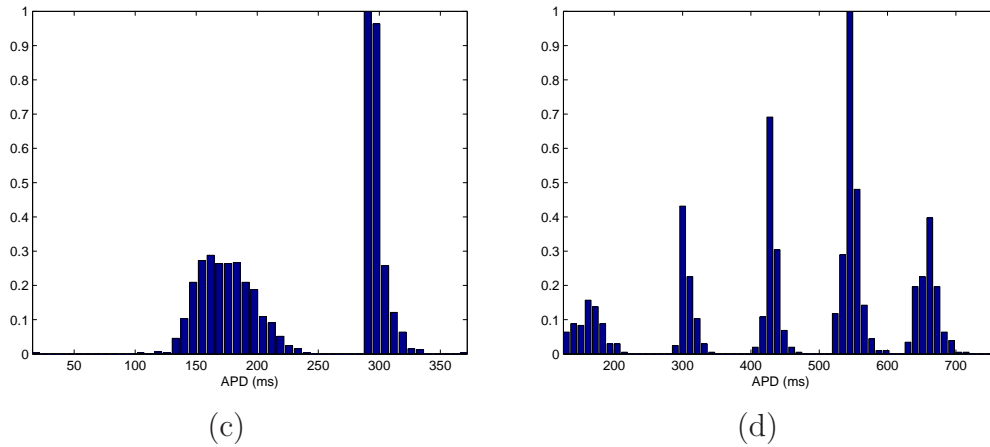


Figura 3.9: *Histogramas de la distribución del APD. (a) El APD de una célula MT heterocigótica se distribuye en dos regiones distintas, y cubre un rango de valores del APD comprendidos entre los 100 y los 350 ms, aproximadamente. (b) En una célula MT homocigótica, hay cinco distribuciones en el APD, cuyos valores varían desde los 100 a los 750 ms, manifestando una prolongación del potencial de acción excesiva debido a las EADs.*

valores permisibles del APD. Es decir, cuando el potencial de acción presenta EADs, solamente grandes variaciones en el DI tendrán efecto en el siguiente APD, puesto que es necesario variar considerablemente el DI para disminuir el número de oscilaciones (EADs) que afectan al potencial de acción, y de esta forma, disminuir a su vez el APD.

3.3.4. Dinámica de la alternancia

En las simulaciones precedentes se ha demostrado que la mutación ΔKPQ promueve la generación de alternancia en el APD en un estrecho rango de frecuencias de estimulación. El marco habitual para analizar la alternancia en el APD es la disciplina de la Dinámica no Lineal [118]. Basados en esta teoría, junto con la aportación de simulaciones por ordenador y estudios experimentales, muchos investigadores han analizado las condiciones para predecir la alternancia en el APD (véase [199] para una revisión en profundidad). Si bien varios tipos de células cardíacas (fibras de Purkinje [36], miocitos [223], y células del nodo-SA [145]) y especies animales (oveja [36], cobaya [164], conejo [91], rana toro [117]) han demostrado producir alternancia en el APD durante estimulación a alta frecuencia, ésta nunca ha sido encontrada, no obstante, en un estrecho rango de frecuencias.

En este capítulo se ha utilizado la Dinámica no lineal para evaluar la estabilidad tanto de la acomodación como de la dinámica del APD, mediante el análisis de una célula MT heterocigótica. La acomodación del APD, tal y como se presentó anteriormente, se refiere al decaimiento exponencial de los valores del APD hasta alcanzar el estado estacionario. Este fenómeno constituye un proceso dependiente del tiempo, el cual puede ser aproximado por la siguiente ecuación en

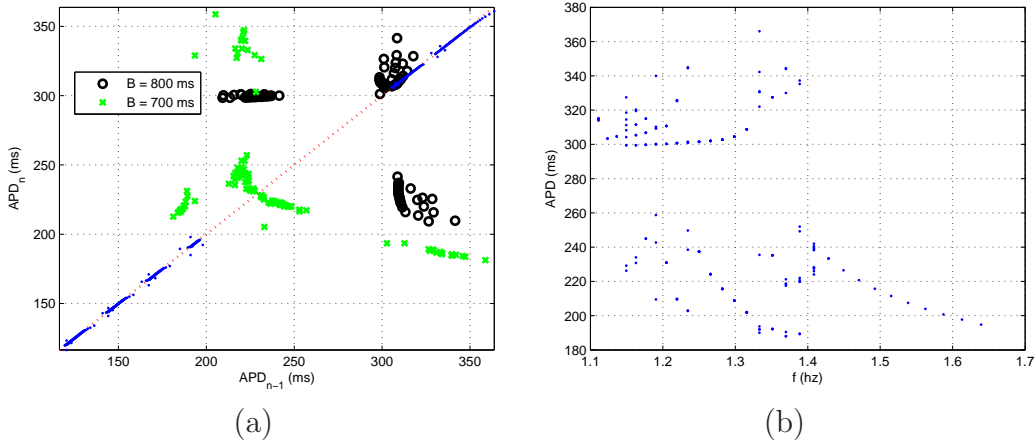


Figura 3.10: *Dinámica no-lineal de una célula MT heterocigótica. (a) Mapa de Poincaré. Patrones simétricos representan periodos cíclicos, mientras que patrones aperiódicos están considerados como elementos caóticos. (b) Diagrama de bifurcación. Para cada B , sólo se ha considerado el valor del APD en estado estacionario (puntos F_p del protocolo RP).*

diferencias [118]:

$$APD_n = F(APD_{n-1}) \quad (3.6)$$

donde F es una función desconocida no lineal que relaciona el valor de APD_n con APD_{n-1} . Puesto que F es desconocida, las propiedades dinámicas de la solución se deducen de los valores de la serie temporal descrita por APD_n . Entre otras, el número de estados estacionarios y la presencia de bifurcaciones son algunos ejemplos de tales propiedades dinámicas. El estado estacionario APD^* es el valor del APD para el cual $APD_n = APD_{n-1} = APD^*$, o

$$APD^* = F(APD^*) \quad (3.7)$$

La representación de los valores APD_n con respecto a APD_{n-1} (Fig. 3.10 (a)), ilustra gráficamente la Ecuación (3.6), y define el denominado mapa de Poincaré. Como se establece en (3.7), los puntos estables caerán sobre la recta $APD_n = APD_{n-1}$. Otra opción factible es que los puntos de la serie temporal se sitúen simétricamente con respecto a la recta $APD_n = APD_{n-1}$. En este caso, dichos puntos se corresponden con ciclos de periodo p (como sucede en algunos casos para $B = 700$ ms), los cuales se definen como

$$APD_{n+p} = APD_n \quad (3.8)$$

con $APD_{n+i} \neq APD_n$ para $i = 1, \dots, p-1$. Aquellos puntos que no muestran ninguna estructura en el mapa de Poincaré se consideran patrones aleatorios (como el conjunto de APD medidos a $B = 800$ ms).

Tal y como se ha demostrado a lo largo de este estudio, la estabilidad local del APD depende de la tasa de estimulación, o lo que es lo mismo, de la frecuencia. Aquellos valores de frecuencia para los cuales la estabilidad del estado estacionario

cambia, se conoce como punto de *bifurcación*. Un ejemplo típico de bifurcación es la bifurcación de periodo doble, en la cual la variación de un parámetro del sistema (frecuencia en este caso) provoca que un ciclo estable de periodo p se desestabilice y dé lugar a un nuevo ciclo estable de periodo $2p$. Cabe mencionar que en este estudio se produce una bifurcación en el APD en un rango de frecuencias de estimulación. La Figura 3.9 (b) muestra el diagrama de bifurcación obtenido a partir de los datos proporcionados por el protocolo RP aplicado sobre una célula heterocigótica. Con objeto de examinar de forma exhaustiva la región de interés ($B = 800 - 700$ ms), se utilizó una estimulación de larga duración para cada B , junto con valores de Δ pequeños: $B_0 = 900$ ms, $\Delta = 10$ ms, y $\delta = 0$ ms, estimulando durante 120 s durante el primer paso del protocolo RP. El rango de frecuencias para el cual se encontró la bifurcación comprende aproximadamente $f \simeq 1.1 - 1.4$ Hz. Hay que destacar también que bifurcaciones de periodo doble no pueden visualizarse de forma correcta, dado que requieren decrementos en B muy pequeños.

3.4. Discusión y Conclusiones

En el presente capítulo se ha analizado el comportamiento dinámico de células WT y células Δ KPQ MT mediante la utilización de un modelo Markoviano del síndrome Δ KPQ-LQT3 sometido al protocolo de estimulación RP. El análisis de las propiedades dinámicas del APD (curvas de restitución del APD y acomodación del APD), ha permitido identificar alternancia en el APD en células MT para un estrecho rango de frecuencias de estimulación. Concretamente, se ha encontrado que el fenómeno de alternancia en el APD se produce en DIs (o de forma equivalente, en frecuencias de estimulación) para los que las EADs están presentes. La presencia de EADs, sin embargo, no es condición suficiente para la generación de alternancia en el APD, dado que para tasas de estimulación elevadas ($B > 900$ ms) se observan EADs estables sin alternancia. Sin embargo, en frecuencias de estimulación para las que las EADs no se estabilizan, se producen irregularidades en el DI, lo que da lugar a una presencia irregular de EADs, que en última instancia introduce variaciones latido a latido en el APD. Es más, el grado de severidad de las EADs es un factor importante en la ocurrencia de la alternancia, dado que EADs severas producen alternancia en el APD en un amplio intervalo de frecuencias de estimulación.

Estos resultados se han confirmado mediante el empleo de un protocolo de estimulación alternativo, basado en la aplicación de de estímulos con un retraso distribuido aleatoriamente. La propiedad aleatoria de este protocolo de estimulación resulta adecuada para estudiar la dinámica de la restitución del APD, puesto que no padece las limitaciones intrínsecas de adquisición de las curvas de restitución estándar (CB, S y D) [38]. Los resultados mostrados por los dos protocolos de estimulación fueron idénticos, confirmando así consistencia en nuestros resultados. La similitud en las prestaciones de ambos protocolos pone de manifiesto la independencia de los parámetros del protocolo RP (B_0 , Δ y δ) con respecto a los resultados, y demostrando que la aparición de alternancia en el APD en es-

te modelo Δ KPQ-LQT3 no depende de la historia en la estimulación, sino de la frecuencia de estimulación exclusivamente.

La alternancia en la repolarización es un fenómeno bien conocido que se refleja en el ECG, y que se caracteriza por una alternancia latido a latido en la morfología, amplitud y/o polaridad de la onda T. Este fenómeno ha sido identificado en el LQTS congénito, y constituye un factor pronóstico importante, puesto que se observa habitualmente precediendo a episodios de *torsades de pointes* [197,238]. Aunque no se conocen de forma precisa los mecanismos iónicos involucrados en la alternancia de la repolarización, la alternancia en el APD puede jugar fundamental en la generación de este fenómeno [163,225]. Desde el punto de vista experimental, la alternancia en el APD ha sido observada bajo las siguientes condiciones: en estimulación rápida, ante cambios abruptos en la frecuencia de estimulación (lo que genera alternancia transitoria), y en bajas frecuencias de estimulación en corazones isquémicos [199]. Sin embargo, en el LQT3, la alternancia en el APD, las EADs y los episodios de *torsades de pointes* tienen lugar bajo ritmos cardiacos lentos, que pueden estar o no seguidos de una pausa más o menos prolongada [131]. Nuestros resultados predicen el acontecimiento de la alternancia en el APD y las EADs para ritmos cardiacos lentos, y por tanto, proporcionan un enlace con los mecanismos potenciales involucrados en la generación de arritmias en el LQT3, las cuales se desarrollan normalmente en condiciones de bradicardia. Una consecuencia interesante de nuestro modelo es la aparición de una ventana de vulnerabilidad de frecuencias de estimulación, bajo la cual las EADs y la alternancia del APD parece enfatizarse. Un comportamiento parecido ha sido publicado en un modelo de alternancia en el APD [163]. Por el contrario, modelos de LQT3 farmacológicos basados en el incremento de la corriente tardía de sodio por medio de la toxina ATX-II, muestran alternancia en el APD ante incrementos abruptos en la tasa de estimulación [75], en los que no se aprecia la contribución de una ventana de vulnerabilidad. Desde el punto de vista clínico, la presencia de alternancia en la onda T y de arritmias ventriculares dentro de una ventana de frecuencias cardiacas en pacientes con LQT3 no ha sido explorado exhaustivamente.

La alternancia en el APD también ha sido estudiada bajo condiciones de simulación mediante modelos matemáticos. En este escenario, la alternancia en el APD se ha observado en dos situaciones: (a) en estimulación rápida, cuando cuando se modifica adecuadamente las propiedades iónicas del modelo, y (b) cuando la pendiente de la curva de restitución supera la unidad (lo que se ha denominado la hipótesis de restitución) [199]. No obstante, recientes experimentos han demostrado que la pendiente de la curva de restitución no predice la alternancia del APD en ciertos casos [140,170]. La hipótesis de la restitución no es válida, puesto que depende de la curva de restitución utilizada, debido a la presencia de efecto de memoria. Por tanto, serían necesarios más grados de libertad para analizar el comportamiento de la alternancia. Para solventar esta situación, se ha propuesto la utilización de modelos simplificados que relacionan el APD actual, con el APD y el DI precedentes [37,77,213,223], y así predecir la aparición de alternancia en el APD. Estos modelos han tratado de encontrar las condiciones bajo las cuales

sucede la alternancia, y para ello se han basado en el análisis de la historia dinámica de la restitución del APD, es decir, la relación entre el APD actual y los DIs y APDs precedentes. En nuestro trabajo, sin embargo, la alternancia se predice mediante un estudio dinámico del modelo Δ KPQ-LQT3. Este estudio se basa en dos protocolos de estimulación que (intencionalmente e intrínsecamente) incorporan la historia del APD. En nuestros resultados se obtuvo que, en presencia de EADs que dan lugar a alternancia en el APD, no se puede trazar una curva de restitución, y como consecuencia, la predicción de la generación de alternancia no tiene que recaer exclusivamente en la pendiente de la curva de restitución.

Los mecanismos iónicos subyacentes a la generación de la alternancia en el APD no son del todo conocidos. Por un lado, se sabe que las concentraciones intra y extracelular son las responsables de la memoria de las células cardiacas [104]. Por otro lado, la alternancia en el APD parece producirse principalmente por la corriente de calcio I_{Ca} [83, 130, 170], junto con el efecto modulador producido por el incremento de las corrientes I_{k1} , I_{kr} y I_{ks} [78]. En el presente estudio, sin embargo, la alternancia en el APD tiene lugar en presencia de EADs asociadas con un comportamiento anormal de la corriente de sodio I_{Na} . El efecto de la corriente de sodio en la generación de EADs ha sido descrito previamente. El aumento en I_{Na} produciría una corriente entrante adicional que prolongaría el APD, retardando así la repolarización, y promoviendo la reactivación de algunos canales de sodio, lo que generaría una corriente I_{Na} relativamente grande, que podría invertir la corriente transmembrana neta para iniciar oscilaciones en el potencial de acción (EADs) [75]. Nuestro análisis dinámico del modelo Δ KPQ-LQT3 confirma la aparición de alternancia en el APD para bajas frecuencias de estimulación debido a la alteración de I_{Na} , lo que sugiere que ni la curva de restitución ni la dinámica del calcio son factores cruciales en la generación de alternancia en el LQT3. Es más, en nuestro estudio, la alternancia en el APD se produce por EADs intermitentes, un mecanismo poco común que ha sido publicado recientemente por Fabritz *et al.* [70]. EADs alternantes en ritmos cardiacos lentos podría explicar la alternancia en el intervalo QT macroscópico visto en pacientes con LQT3 y la generación de *torsades de pointes* cuando el carácter heterogéneo del miocardio es añadido al modelo [75].

Hay que tener en cuenta las limitaciones de este estudio. En primer lugar, la utilización de un modelo simplificado de potencial de acción puede no preproducir de forma exacta los complejos procesos electrofisiológicos que tienen lugar en un miocito. En segundo lugar, el estudio se ha centrado exclusivamente en el comportamiento dinámico de una célula cardiaca aislada, y por tanto, no se ha tenido en cuenta la relación entre las células epicárdicas, endocárdicas y miocárdicas, cada una de ellas con propiedades específicas distintas. Por último, la escasez de datos clínicos y experimentales que confirmen la validez de nuestro modelo limita su aplicabilidad con respecto al comportamiento del corazón en el LQT3.

Nuestras simulaciones demuestran que el análisis dinámico a nivel celular mediante simulaciones por ordenador constituye una aproximación acertada para enlazar defectos moleculares con los mecanismos de arritmias dependientes de la

frecuencia. Hemos encontrado también que un potencial mecanismo de generación de arritmias en el LQT3 no puede ser exclusivamente atribuido a las EADs o a la alternancia en el APD, sino a una contribución de los dos factores. En esta línea de investigación, sería interesante estudiar la dependencia entre las EADs y la alternancia en el APD. La extensión del modelo celular aquí propuesto, a un modelo unidimensional o bidimensional de tejido cardiaco nos permitiría analizar en profundidad los mecanismos de las arritmias cardiacas desde el punto de vista de las EADs y la alternancia espacial del APD discordante [91]. Finalmente, la predicción del análisis teórico aquí presentado puede validarse mediante células cardiacas que expresen tanto la mutación ΔKPQ , como otras mutaciones relevantes al LQTS.

Capítulo 4

Reconstrucción de la actividad eléctrica cardiaca

En el presente capítulo se evalúa la utilidad de los algoritmos SVM para problemas de estimación en la resolución de un caso particular del problema inverso en electrocardiografía, consistente en deducir la distribución de corriente eléctrica sobre la superficie endocárdica del corazón a partir de medidas intracavitarias registradas con catéteres. El problema inverso en electrocardiografía está altamente mal condicionado, y por ello, se hace necesario la utilización de herramientas de regularización. En esta línea de investigación, diversas técnicas han sido exploradas en la literatura, mostrando en todos los casos un alcance limitado. Teniendo en cuenta la robustez de la formulación SVM frente a problemas mal condicionados, se propone el empleo de algoritmos SVM como método alternativo de regularización. Concretamente, se han desarrollado cuatro algoritmos SVM, cuya formulación ha sido específicamente adaptada para solventar las limitaciones derivadas del mal condicionamiento presente en esta aplicación. Tres de los algoritmos se emplean para reconstruir la distribución de corriente transmembra (actividad eléctrica cardiaca), mientras que el cuarto está formulado para estimar la secuencia de activación cardiaca (instantes de despolarización). Las prestaciones de los algoritmos propuestos han sido evaluadas mediante ejemplos sintéticos sencillos y mediante simulaciones realistas, haciendo uso, en todos los casos, de un modelo simplificado de tejido cardiaco y de un modelo de captación eléctrica (modelo de EGM). El estudio presentado en este capítulo establece una relación entre el sustrato cardiaco (sano o arritmico) y las medidas realizadas con electrodos, y constituye un área de investigación de gran interés electrofisiológico. El marco conceptual de los elementos sobre electrofisiología y bioelectromagnetismo aquí manejados se apoyan sobre los conceptos previamente presentados en el Capítulo 2.

4.1. Introducción

La electrofisiología cardiaca es la disciplina de la cardiología dedicada al estudio y tratamiento de los trastornos en la actividad eléctrica del corazón a través

de métodos no invasivos (tales como el Holter o la prueba de esfuerzo), o a través de métodos invasivos por medio de cateterismo. La realización de estudios electrofisiológicos invasivos se recomienda en pacientes con síntomas de alteraciones arrítmicas que puedan desembocar en muerte súbita cardiaca. En estos procedimientos, se analiza la actividad eléctrica cardiaca mediante la realización de un *mapeo endocárdico*, esto es, la reconstrucción de la secuencia de acontecimientos eléctricos que tienen lugar sobre la superficie interna de las cavidades del corazón. Mediante esta información, es posible localizar el origen del trastorno eléctrico subyacente a la arritmia cardiaca y determinar sus mecanismos, permitiendo de esta manera realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado. La localización correcta de las fuentes arritmogénicas es crucial para asegurar el éxito del tratamiento por ablación cardiaca.

En el mapeo endocárdico convencional, el especialista desplaza un conjunto de electro-catéteres (sensores) sobre la superficie interior de la pared miocárdica del corazón, registrando los potenciales intracavitarios (EGMs) en distintas localizaciones [132]. Mediante este procedimiento, el electrofisiólogo se construye una “imagen mental” del proceso de activación de la cavidad cardiaca, y con ello, determina el origen de la arritmia. Este proceso, sin embargo, utiliza un número limitado de registros, y requiere un tiempo de realización elevado. Además, el mapeo se lleva a cabo durante varios ciclos cardiacos, sin tener en cuenta la posible variabilidad de los patrones de activación de un ciclo al siguiente [116].

En los últimos años, han surgido los *Sistemas de Navegación Cardiaca* (SNC, véase Sección 1.3.2) como soporte al mapeo cardiaco convencional. Hoy en día, estos sistemas se utilizan de forma rutinaria en los procedimientos electrofisiológicos actuales y constituyen una herramienta prácticamente imprescindible para el especialista. Mediante un sistema de localización, se detecta la posición precisa de un electro-catéter situado en el interior del corazón. Desplazando dicho catéter por las paredes de una cavidad cardiaca de forma secuencial, se registran simultáneamente la posición y el EGM asociado a cada punto de exploración, obteniéndose de esta forma un mapa virtual tridimensional de la cavidad bajo estudio. En esta imagen tridimensional se representa la información electrofisiológica relevante, como mapas de instantes de activación, mapas de propagación o mapas de voltaje [214] (Figura 4.1). La cartografía electroanatómica es de gran ayuda en el reconocimiento del mecanismo preciso de la arritmia y permite su tratamiento efectivo por medio de la ablación cardiaca. Muy recientemente, se ha incorporado a estos sistemas la posibilidad de generar una imagen anatómica previa de la cavidad de interés mediante resonancia, y añadir esta información anatómica al mapa eléctrico del sistema de navegación, aumentando su precisión y facilitando el direccionamiento espacial del catéter [132,214]. La utilización de los SNC tiene, sin embargo, algunas limitaciones. En primer lugar, los SNC siguen requiriendo un muestreo secuencial de la actividad eléctrica, y por tanto su utilización se encuentra muy restringida en casos de arritmias hemodinámicamente inestables o no sostenidas. En segundo lugar, se desconoce el número de puntos necesarios de registro para deducir de forma fiable el mecanismo de la arritmia. En tercer lugar,

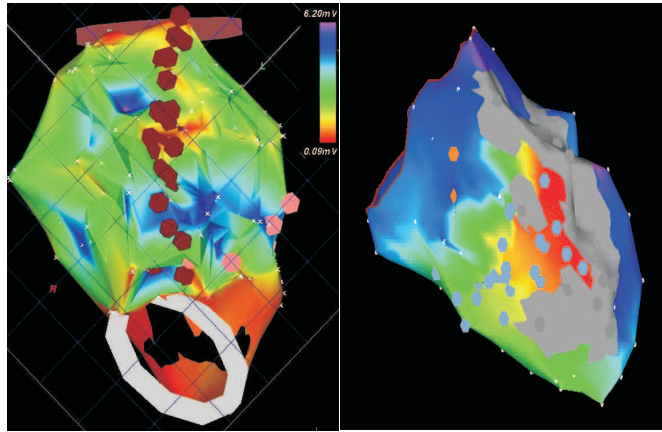


Figura 4.1: Imágenes obtenidas durante estudios electrofisiológicos mediante el sistema de navegación CARTO XPTM. El panel izquierdo representa el mapa de voltaje de un paciente con flúter auricular. Los puntos rojos superpuestos sobre el mapa de voltaje muestran cada una de las aplicaciones del catéter de radiofrecuencia en la realización de la ablación. El panel derecho muestra el mapa de activación del ventrículo izquierdo durante TV isquémica. Las regiones marcadas en colores cálidos, indican las zonas más precoces en la activación cardíaca. Las regiones grisáceas delimitan el tejido cardíaco isquémico.

no existe tampoco un método reglado que permita orientar el catéter hacia las zonas de mayor interés para el diagnóstico de la arritmia. Este problema puede prolongar el tiempo de la exploración, ya que a menudo se pierde tiempo en registrar puntos innecesarios y, por el contrario, pueden pasarse por alto áreas en las que el registro eléctrico es importante.

Para solventar las limitaciones de las técnicas de mapeo punto a punto secuencial, se han desarrollado métodos alternativos tales como los *sistemas endocárdicos multielectrodo* (SEM) o los *Sistemas de Navegación Instantáneos* (SNI). Por un lado, los SEM utilizan un array de electrodos compuesto por ocho brazos metálicos equidistantes que proporciona un total de 64 registros unipolares o 32 registros bipolares [113]. Una vez introducido en la cavidad correspondiente, se expande el catéter de forma que los electrodos se encuentren en contacto directo con la superficie endocárdica. Con ello, este sistema de mapeo permite registrar de forma simultánea la actividad eléctrica en múltiples localizaciones y así reconstruir rápidamente mapas de activación. El limitado número de electrodos en el catéter restringe la resolución espacial (de aproximadamente 1 cm entre electrodos situados en el mismo brazo y ≥ 1 m entre electrodos de distintos brazos), la cual no es, en general, suficiente para localizar el origen de la arritmia en procesos de ablación [194]. Además, para conseguir una buena reconstrucción eléctrica, es necesario un buen contacto de los electrodos con la irregular superficie endocárdica, lo que en ocasiones (dado que el diseño del catéter no es específico para las dimensiones de la cavidad del paciente), no es una tarea sencilla.

Por otro lado, los SNI (EnSite 3000[®], Endocardial Solutions Inc.) han sido

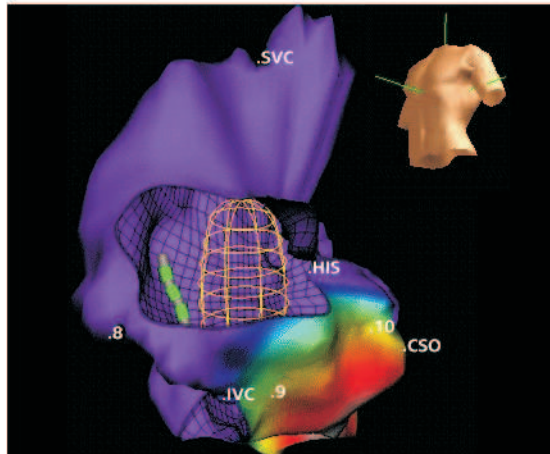


Figura 4.2: Mapa isopotencial de la aurícula derecha de un paciente con flúter auricular obtenido mediante el SNI Ensight 3000[®]. Para realizar el mapeo, se recorre la cavidad cardíaca bajo estudio con un catéter convencional, registrando su posición (coordenadas) en distintos puntos de la superficie interna del corazón. A partir de estas coordenadas se construye un modelo virtual tridimensional de la geometría del endocardio del paciente. Así, conocida la posición del catéter multielectrodo, y la coordenadas de la superficie endocárdica, se calculan los EGMs en todos los puntos del modelo tridimensional, los cuales contienen la información electrofisiológica de interés.

propuestos recientemente [166]. Mediante los SNI es posible construir una imagen instantánea de la actividad eléctrica endocárdica a partir de los potenciales eléctricos registrados a distancia por una catéter multielectrodo situado en el interior de la cavidad cardíaca deseada [166, 206] (Figura 4.2). Los SNI están basados en la resolución *del problema inverso en electrocardiografía*, el cual consiste en estimar las fuentes eléctricas¹ endocárdicas o epicárdicas a partir de un número limitado de medidas (potenciales eléctricos) remotas [86]. A pesar de los esfuerzos realizados por diversos grupos de investigación, así como por casas comerciales americanas, los sistemas actuales ofrecen una exactitud limitada para los requisitos de los especialistas, por lo que el mapeo instantáneo no ha podido desbancar en la práctica clínica a los sistemas de mapeo secuencial.

El alcance limitado de las soluciones al problema inverso está determinado por propia la idiosincrasia del problema, dado que éste se constituye como un problema mal condicionado, principalmente por dos motivos: (1) el limitado número de observaciones disponibles en comparación con la complejidad de la fuente cardíaca, y (2) la atenuación del potencial eléctrico al atravesar el volumen conductor correspondiente al interior del corazón (en el problema inverso endocárdico), o al torso

¹La corriente eléctrica generada en las células cardíacas se propaga por los tejidos circundantes. Las corrientes no conservativas (\mathbf{J}^i) producidas durante los procesos electroquímicos que tienen lugar en los miocitos son el origen de esta actividad eléctrica, y se conocen como *fuentes eléctricas cardíacas*. Este concepto ya fue presentado en la Sección 2.7.4.

humano (en el problema inverso epicárdico), lo que en ambos casos proporciona una imagen difusa de las fuentes eléctricas. Intuitivamente, por mal condicionamiento se entiende que pequeñas perturbaciones en los datos, tales como errores en la medida o ruido, dan lugar a grandes perturbaciones en la solución, como por ejemplo formas de onda oscilatorias o no fisiológicas. Por esta razón, se hace necesario la utilización de técnicas de regularización para estabilizar y restringir la solución. La regularización representa un compromiso entre el ajuste a los datos y un conjunto de restricciones definida *a priori*. Muchas técnicas de regularización han sido propuestas en el marco del problema inverso en electrocardiografía, demostrando en todas las ocasiones un alcance limitado [198].

En el presente capítulo exploramos un método de regularización alternativo basado en algoritmos SVM para abordar un caso particular de problema inverso en electrocardiografía, en el cual tratamos de estimar las fuentes cardiacas a partir de medidas intracavitarias (mapeo endocárdico). Las técnicas SVM son algoritmos de aprendizaje estadístico basados en el principio inductivo de Minimización del Riesgo Estructural (MRE), que han demostrado un comportamiento excelente en otros muchos problemas mal condicionados [221]. Entre las principales ventajas de los algoritmos SVM, destacan: (1) sus propiedades de regularización; (2) su capacidad de generalización con pocas muestras disponibles, dado que la solución depende exclusivamente de subconjunto reducido de las observaciones cuyos elementos se conocen como *vectores soporte*; y (3) la obtención de versiones no lineales de los algoritmos SVM es inmediata aplicando el denominado *truco del núcleo*. Todas estas características justifican la elección de la metodología SVM como aproximación al problema inverso. Presentamos aquí cuatro nuevos algoritmos SVM para los cuales, a diferencia del enfoque clásico de utilización de las SVMs, se adapta convenientemente su formulación incorporar información del problema a tratar. De las cuatro versiones presentadas, dos de ellas son adaptaciones al problema inverso de algoritmos recientemente propuestos para la interpolación no uniforme de series temporales [176]. El estudio realizado para este capítulo constituye la primera aproximación de este tipo al problema inverso en electrocardiografía, en el que analizamos en detalle la capacidad de reconstrucción de los algoritmos SVM en distintos escenarios de trabajo. Para ello, partimos de una situación ideal, en la que todos los elementos involucrados en el problema inverso son conocidos. A partir de la información extraída de este análisis, las condiciones de trabajo se harán cada vez más restrictivas, para así aproximar el escenario bajo estudio a una situación real de aplicación del problema inverso.

En la resolución del problema inverso intervienen los siguientes elementos (Sección 4.2). De un lado, es necesario establecer una relación entre la medida remota (EGM) y la fuente eléctrica cardiaca. Los conceptos de modelado electrofisiológico y la Teoría del Bioelectromagnetismo presentados en el Capítulo 2 constituyen los fundamentos para generar un *modelo bioeléctrico de señal*, que contenga, según una fórmula matemática, la relación entre fuente y medida cardiaca. De otro lado, una herramienta de regularización es imprescindible. En este caso, se utilizarán algoritmos SVM, en su formato de regresión, puesto que el problema

inverso será formulado de acuerdo a un problema de estimación. Partiendo del modelo bioeléctrico de señal, en la Sección 4.3, se presentan los algoritmos SVM desarrollados, y se analizan sus propiedades de regularización por medio de ejemplos sintéticos sencillos. Posteriormente, en la Sección 4.4, se estudian ejemplos más realistas, en los cuales el problema inverso se resuelve en virtud de EGMs simulados a partir de un modelo simplificado de fuentes eléctricas cardiacas. Tanto en los ejemplos sencillos, como en los casos más realistas, el funcionamiento de los algoritmos SVM propuestos se compara con el método clásico de regularización de Tikhonov de orden cero. Esta comparación se lleva a cabo según el criterio del Error Cuadrático Medio (MSE, del inglés *Mean Squared Error*) cometido en la estimación de las fuentes cardiacas. Una vez estudiado el comportamiento de los algoritmos SVM mediante experimentos *in-silico*, estudiamos, en la Sección 4.5, un caso real utilizando registros obtenidos en experimentos *in-vivo* mediante SMO. Por último, se dedica el final del capítulo a presentar las conclusiones extraídas en este estudio y a discutir el alcance y limitaciones de los resultados obtenidos.

4.2. Métodos

Las simulaciones por ordenador constituyen la metodología elegida para evaluar las prestaciones de los algoritmos SVM. En esta sección se presenta la implementación del modelo electrofisiológico de tejido cardiaco y del modelo captación, a partir de los cuales se establece el modelo bioeléctrico de señal. Seguidamente, se introducen los conceptos básicos de la formulación SVM en regresión y su versión no lineal mediante núcleos de Mercer. Dado que dos de los algoritmos SVM propuestos posteriormente emplearán como núcleo la secuencia de autocorrelación de señales discretas conocidas, esta sección de métodos finaliza con una breve descripción de distintas técnicas de estimación de la secuencia de autocorrelación de una señal definida en energía a partir de un conjunto finito de observaciones disponibles.

4.2.1. Modelo bioeléctrico de señal

A lo largo del ciclo cardiaco, la corriente generada por las células del corazón se propaga por los tejidos circundantes. El efecto de estas corrientes es la generación de un potencial eléctrico susceptible de ser registrado en distintos puntos de cuerpo humano. Ejemplos de tales potenciales registrados son el ECG de superficie o los EGM intracavitarios. La caracterización de estos potenciales eléctricos requiere tener en cuenta las propiedades eléctricas del cuerpo humano, y por ello, un modelo de EGM (o ECG) tiene que estar descrito en términos de un modelo de fuente eléctrica y del volumen conductor en el que las fuentes están inmersas. Estos modelos bioeléctricos de señal, por tanto, relacionan directamente el potencial (observación) con las fuentes cardiacas, y constituyen el denominado *problema directo en electrocardiografía*, cuya solución es un requisito imprescindible para resolver el problema inverso en electrocardiografía.

Modelo simplificado de tejido

Un modelo de tejido está formado por un modelo de dinámica de membrana celular y por un modelo de la propagación (véanse Secciones 2.3.1, 2.3.2 y 2.4.2), y constituye, por tanto, una representación de las fuentes eléctricas del tejido cardíaco y sus variaciones espacio-temporales. Los modelos de tejido presentados en el Capítulo 2, denominados de reacción-difusión, reproducen la dinámica de membrana simulando el paso de las corrientes iónicas a través de los canales iónicos y el potencial de membrana asociado. La conexión entre las células se modela mediante resistencias eléctricas y la propagación del impulso se calcula resolviendo las ecuaciones que gobiernan los circuitos eléctricos (Sección 2.4.3). Estos modelos son muy detallados y son capaces de reproducir situaciones complejas, pero requieren una carga computacional muy elevada y a menudo son necesarias muchas horas de cálculo en multiprocesadores para poder simular uno o dos segundos de actividad eléctrica.

Por estos motivos, hemos optado por una implementación de dinámica de las fuentes eléctricas cardíacas mediante un modelo simplificado de autómatas celulares. Un autómata celular concibe el tejido como un conjunto de elementos discretos interconectados entre sí [72, 80, 232]. Cada elemento, puede adoptar un número finito de estados permitidos, como por ejemplo activo o inactivo, cada uno de los cuales cambia en función del estado precedente y del estado de los elementos vecinos de acuerdo a unas reglas predeterminadas. Las transiciones entre estados individuales rigen la evolución y comportamiento del sistema en su conjunto y son deterministas, puesto que 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 serias limitaciones al tratar de reproducir varios fenómenos de gran interés en electrofisiología, como los efectos de la curvatura de los frentes de activación [187].

En su versión tradicional, las transiciones entre estados se rigen de acuerdo a reglas deterministas, y de ellas derivan algunas de las mayores limitaciones de los modelos de autómatas. En nuestra implementación [7], el tejido cardíaco se ha modelado como una rejilla bidimensional de elementos discretos, o celdas, que representan grupos de células con un comportamiento intrínseco promedio, y que interactúan con las celdas de su vecindad siguiendo una regla probabilística de transmisión del impulso eléctrico (Figura 4.3). Cada celda se comporta como un autómata celular que puede adoptar tres estados:

- *Reposo* (R), durante el cual la celda se encuentra relajada y excitable.
- *Activado* (A), excitada y con capacidad de excitar a las celdas vecinas.
- *Refractario* (R_f), excitada, pero sin capacidad de excitar a su vecindad.

El estado *Activado* se mantiene durante una fracción F de la duración del potencial de acción (APD), fijado a un valor en torno al 10%. Durante el resto del APD,

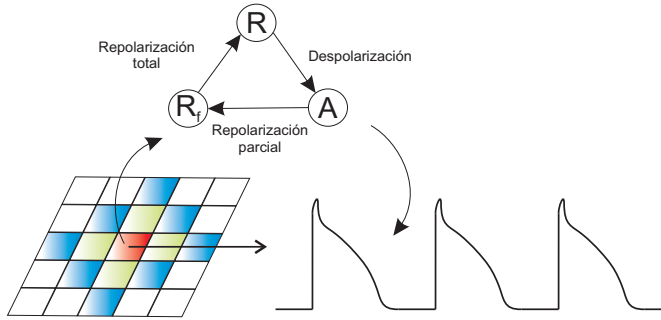


Figura 4.3: Representación esquemática del modelo simplificado de tejido. Cada uno de los elementos de la rejilla bidimensional se comporta como un autómata celular con tres estados distintos. La interacción entre elementos vecinos define la propagación del impulso eléctrico según las reglas de transición entre estados. En este ejemplo, las celdas coloreadas representan la vecindad del elemento central. Por último, la dinámica celular queda definida mediante la traducción del estado de cada elemento del tejido a un valor de voltaje real.

la celda permanece en periodo *Refractario*, para pasar a continuación al valor de *Reposo*, que se corresponde con el intervalo diastólico (DI). La transición entre estados está regida por tres leyes (Figura 4.3): *repolarización parcial* (transición de Activado a Refractario), *repolarización total* (transición de Refractario a Reposo) y *despolarización* (transición de Reposo a Activado).

Tanto la repolarización parcial como la repolarización total tienen lugar de manera determinista una vez fijados el instante de despolarización y el APD. 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), que se incrementa con el tiempo que aquélla permanece en reposo y, por otro lado, la cantidad de excitación alrededor de cada célula (Q), de forma que cuanto mayor es esta cantidad, mayor es la probabilidad de que el elemento se excite. Si denotamos por P_j^{exc} la probabilidad de la celda j de ser excitada, estos dos factores se combinan en la fórmula:

$$P_j^{exc} = E \cdot Q = E \cdot \sum_{i \neq j} \frac{\lambda_i}{d_{ij}} \quad (4.1)$$

donde i es un elemento de la vecindad, λ_i es el estado de excitación binario (1 en Activado, 0 en otro caso), y d_{ij} es la distancia entre los centros de los elementos i y j . La estimación de ambos factores (excitabilidad y cantidad de excitación) se ha realizado utilizando dos variables macroscópicas, el APD y la velocidad de conducción (CV), teniendo en cuenta las propiedades de restitución eléctrica del tejido cardíaco (véase Sección 2.4.1). Según las mismas, el APD y la CV dependen de la frecuencia de estimulación a la que se ve sometido el tejido. Una frecuencia elevada reduce el DI, condicionando APD breve y una CV baja, mientras que una frecuencia lenta produce el fenómeno contrario.

Finalmente, se asigna a cada celda un valor real de voltaje (V_m) por medio de un potencial de acción prototipo, obtenido a partir del modelo de L-R [134],

asociando el tiempo transcurrido en el estado actual de cada celda con su nivel de voltaje (Figura 4.3). Así, una vez determinado el voltaje en cada elemento del modelo, el cálculo de las fuentes eléctricas del tejido cardiaco se realiza siguiendo una aproximación monodominio (véase Sección 2.4.3) para representar la propagación bioeléctrica. Considérese el tejido cardiaco como un medio homogéneo, continuo e isotrópico con conductividad σ_t . Bajo estas suposiciones, tal y como se presentó en la Ecuación (2.20), se puede obtener una relación directa entre el potencial transmembrana en cada célula del tejido $V_m(x, y, z)$ y la corriente transmembrana $I_m(x, y, z)$:

$$S_v I_m(x, y, z) = \sigma_t \nabla^2 V_m(x, y, z) \quad (4.2)$$

Nótese que, siguiendo la misma metodología que la presentada en la Sección 2.7.4, las fuentes eléctricas del tejido cardiaco (\mathbf{J}^i) han sido identificadas, en este caso, con la magnitud física correspondiente a la corriente transmembrana $I_m(x, y, z)$ definida para un modelo monodominio. Esta magnitud, por tanto, contiene toda la información relativa al estado eléctrico del tejido cardiaco y por ello, de ahora en adelante, nos referiremos a $I_m(x, y, z)$ como las fuentes eléctricas cardiacas.

Modelo simplificado de captación

De acuerdo a los principios de la Teoría del Conductor Volumétrico [139], dada la distribución de fuentes eléctricas en el corazón $I_m(x, y, z)$, el potencial eléctrico $v(p, t_0)$ registrado en el instante t_0 , en un punto p externo de la superficie endocárdica contenido en un volumen conductor homogéneo Ω , lineal e isotrópico, de conductividad σ_e (véase modelo de EGM en Sección 2.7.4, Ecuación 2.31), se puede expresar como:

$$v(p, t_0) = \frac{S_v}{4\pi\sigma_e} \int_{\Omega} \frac{I_m(x, y, z)}{r} dv \quad (4.3)$$

donde r representa la distancia del punto de observación p al elemento de corriente $I_m(x, y, z)$.

En nuestro modelo simplificado de tejido cardiaco, éste se representa como una rejilla bidimensional que yace en el plano xy (Figura 4.4). Bajo esta suposición, la integral de la Ecuación (4.3) se puede discretizar como [201]:

$$v(p) = \frac{S_v}{4\pi\sigma_e} \sum_{l=0}^{L-1} \frac{I_m^l}{\sqrt{(x_e - x_l)^2 + (y_e - y_l)^2 + h^2}} \quad (4.4)$$

donde l representa el índice a todos los elementos del tejido activo bidimensional, (x_l, y_l) son las coordenadas del elemento l , y (x_e, y_e, h) se corresponde con las coordenadas del punto de medida p para una altura h con respecto a la superficie del tejido cardiaco. Cabe destacar que, de ahora en adelante, tal y como queda reflejado en la Ecuación(4.4), se obviará la dependencia temporal.

Considérese una representación bidimensional del tejido cardiaco compuesto

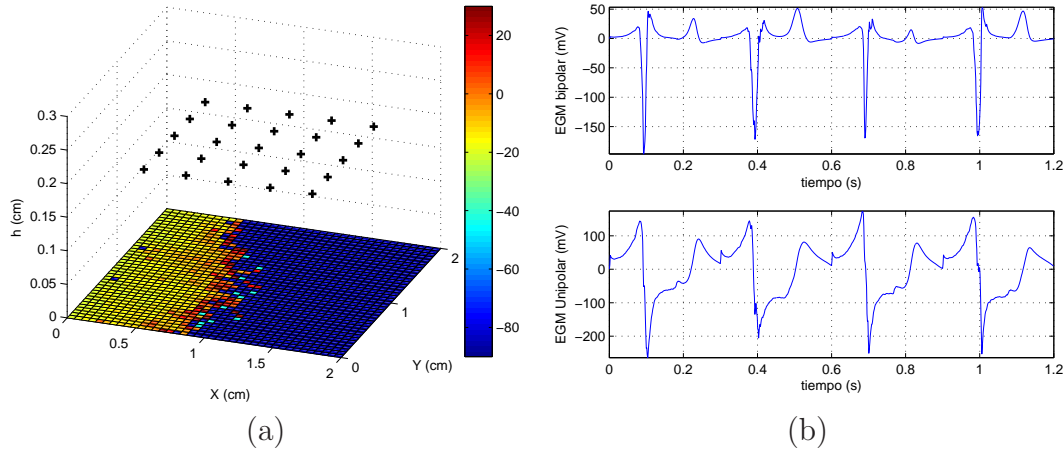


Figura 4.4: Simulación de un frente de onda plano y EGMs asociados. (a) Modelo simplificado de tejido y modelo de captación. El modelo simplificado de tejido está formado por $L = 1600$ elementos (40×40). La barra de colores codifica el voltaje, expresado en mV, de cada elemento del tejido. El modelo de captación está formado por $K = 25$ electrodos en configuración unipolar, situado a $h = 0.2$ cm sobre el sustrato cardiaco. (b) EGMs bipolar y unipolar obtenidos cuando se utiliza en electrodo central, de coordenadas $(1, 1, 0.2)$ cm, como electrodo de registro, en configuración bipolar y unipolar, respectivamente.

por L elementos, en el que se registra el potencial eléctrico mediante un array multielectrodo compuesto por K sensores (Figura 4.4). En este escenario, y empleando notación matricial, la Ecuación (4.4) puede reescribirse como:

$$\mathbf{v} = \mathbf{A}\mathbf{i} \quad (4.5)$$

donde \mathbf{v} es un vector de dimensiones $[K \times 1]$, \mathbf{i} es otro vector $[L \times 1]$ en el que cada elemento se corresponde con $i(l) = I_m^l$, y \mathbf{A} representa una matriz de dimensiones $[K \times L]$ definida como $A(k, l) = 1/r_{kl}$, siendo r_{kl} la distancia entre el elemento k y el elemento l .

El modelo definido en (4.5), por tanto, permite establecer una relación lineal entre las fuentes cardiacas \mathbf{i} y los potenciales intracavitarios \mathbf{v} a través de una matriz (función) \mathbf{A} que depende exclusivamente de la distancia entre el electrodo de captación y las células activas del tejido cardiaco.

Modelo convolucional

A partir del modelo matricial definido anteriormente, puede extraerse un modelo de señal más apropiado para su posterior formulación mediante algoritmos

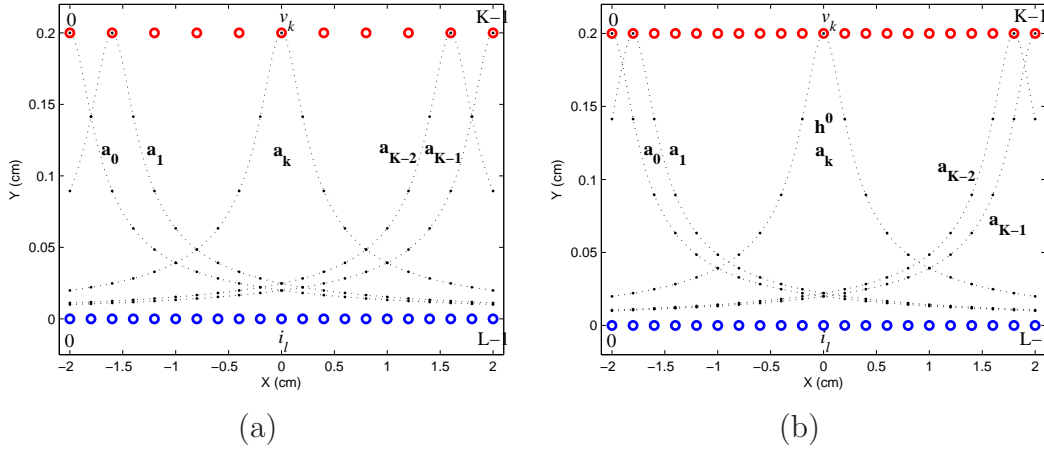


Figura 4.5: Representación unidimensional de la captación con electrodos. (a) En el caso en que $L \neq K$. (b) Con $L = K$, emerge la función de transferencia \mathbf{h}^0 , como la respuesta al impulso, espacial, de la captación con electrodos.

SVM. Si extendemos de forma explícita la Ecuación (4.5), se tiene:

$$\begin{bmatrix} v_0 \\ v_1 \\ \vdots \\ v_{K-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_0 \\ \mathbf{a}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{a}_{K-1} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} i_0 \\ i_1 \\ \vdots \\ i_{L-1} \end{bmatrix} \quad (4.6)$$

donde el operador (\cdot) representa el producto escalar, y \mathbf{a}_k es un vector de dimensiones $[1 \times L]$, siendo $a_k(l) = a_{kl} = 1/r_{kl}$ el inverso de la distancia entre el elemento l del tejido y el electrodo k . Para un electrodo k aislado, el modelo de captación se puede escribirse de la siguiente forma:

$$v_k = \sum_{l=0}^{L-1} i_l a_{kl} \quad (4.7)$$

ecuación que ha sido representada gráficamente en la Figura 4.5 (a). En el caso en que se tenga el mismo número de electrodos que de fuentes de corriente ($K = L$), la Ecuación (4.7) se puede transformar en:

$$v_k = \sum_{l=0}^{L-1} i_l a_{kl} = \sum_{l=0}^{K-1} i_l a_{kl} \quad (4.8)$$

cuya representación se muestra en la Figura 4.5 (b). Nótese que, la componente a_{kl} puede expresarse a partir del vector \mathbf{h}^0 , cumpliéndose que $a_{kl} = h_{k-l}^0$. Definiendo la respuesta al impulso del sistema como $\mathbf{h} = \mathbf{h}^0$, y teniendo en cuenta que \mathbf{h} es simétrico con respecto al eje de ordenadas, (4.8) puede describirse como:

$$v_k = \sum_{l=0}^{K-1} i_l \cdot a_{kl} = \sum_{l=0}^{K-1} i_l \cdot h_{k-l} = \sum_{l=0}^{K-1} i_l \cdot h_{l-k} = i_k * h_k \quad (4.9)$$

donde $(*)$ representa el operador convolución, de forma que el potencial intracavitario v_k puede describirse como la convolución de las fuentes de corriente cardiacas i_k y la función de transferencia del sistema h_k . Así, la Ecuación (4.9) constituye nuestro **modelo bioeléctrico de señal**, a partir del cual serán diseñados los distintos algoritmos SVMs.

4.2.2. Algoritmos SVM en problemas de regresión

El presente capítulo constituye una primera aproximación al problema inverso en electrocardiografía mediante algoritmos SVM. Dado el potencial intracavitario registrado en varias localizaciones v_k , y conocida la función de transferencia del sistema h_k (de acuerdo a la Teoría del Conductor Volumétrico en Bioelectromagnetismo), se quiere estimar el valor de las fuentes cardiacas i_k a partir del modelo bioeléctrico de señal (Ecuación 4.9) que relaciona estas tres magnitudes. Con este objetivo, se desarrollarán y estudiarán cuatro algoritmos de estimación basados en la formulación SVM.

Las técnica SVM son algoritmos de aprendizaje basado muestras, que emergen del principio inductivo de MRE [218]. Inicialmente concebidas para problemas de clasificación [221], han ido extendiéndose hacia una teoría más general, englobando problemas no lineales mediante núcleos de Mercer [2], problemas de regresión o aproximación [200], hasta conformar un marco teórico en el ámbito del procesado de señales discretas [26, 175].

En el desarrollo de los algoritmos de estimación de las fuentes cardiacas, se propone el empleo de los algoritmos SVM en su planteamiento para problemas de regresión, más conocidos como SVR (del inglés, *Support Vector Regression*). Para profundizar en los elementos que definen la formulación SVR, en esta subsección se establece, en primer lugar, el problema de regresión general. A continuación, se define el principio inductivo de MRE, sobre el que se fundamentan los algoritmos SVM. Finalmente, se presenta la formulación clásica de la herramienta SVR. A lo largo de este desarrollo se seguirá la recopilación de conceptos sobre métodos de aprendizaje basado en muestras descrita en [174]. Un tratamiento más extenso puede encontrarse en [35].

Problema de regresión

Sea un *sistema* que transforma un conjunto de entrada dado $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$ en un conjunto de salida $y \in \mathbb{R}$, según una densidad de probabilidad conjunta $p(\mathbf{x}, y)$ desconocida. El problema de regresión consiste, entonces, en estimar la función real f que establece la dependencia entre los datos del sistema, a partir de un

conjunto finito de observaciones:

$$\begin{aligned}\mathbb{R}^d &\longrightarrow \mathbb{R} \\ \mathbf{x} &\longrightarrow y = f(\mathbf{x}, \mathbf{w})\end{aligned}\quad (4.10)$$

donde $f(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ se denomina *máquina de aprendizaje*, siendo \mathbf{w} es el conjunto de todos los posibles parámetros para el ajuste de f . Esta máquina estima una aproximación funcional de la respuesta del sistema a partir de conjunto limitado de observaciones:

$$(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, \dots, n \quad (4.11)$$

La calidad de la aproximación producida por la máquina de aprendizaje se cuantifica mediante la función de pérdidas, o discrepancia entre la salida producida por el sistema y la salida producida por la máquina en un punto dado \mathbf{x} :

$$L(y, f(\mathbf{x}, \mathbf{w})) \quad (4.12)$$

a partir de la cual se define el *funcional de riesgo actual*, o valor medio de la función de pérdidas:

$$R(\mathbf{w}) = \int L(y, f(\mathbf{x}, \mathbf{w}))p(\mathbf{x}, y)d\mathbf{x}dy \quad (4.13)$$

Una función de pérdidas empleada comúnmente en regresión es el error cuadrático:

$$L(y, f(\mathbf{x}, \mathbf{w})) = (y - f(\mathbf{x}, \mathbf{w}))^2 \quad (4.14)$$

y en este caso, el problema de regresión consiste en estimar la función $f(\mathbf{x}, \mathbf{w}_0)$ que minimiza el funcional:

$$R(\mathbf{w}) = \int (y - f(\mathbf{x}, \mathbf{w}))^2 p(\mathbf{x}, y)d\mathbf{x}dy \quad (4.15)$$

empleando exclusivamente los datos de entrenamiento.

Minimización del Riesgo Estructural

La expresión del funcional de riesgo actual (Ecuación 4.13) no es de mucha utilidad, puesto que, en general, no se dispone de $p(\mathbf{x}, y)$. Por ello, se define la *función de riesgo empírico*, que proporciona una medida del riesgo estimado (error cometido) a partir de los datos de entrenamiento:

$$R_{emp}(\mathbf{w}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n L(y_i, f(\mathbf{x}_i, \mathbf{w})) \quad (4.16)$$

Vapnik demostró que, con probabilidad $1 - \eta$, se cumple la siguiente desigualdad

$$R(\alpha) \leq R_{emp}(\alpha) + \sqrt{\frac{\theta(\log(2n/\theta) + 1) - \log(\eta/4)}{n}} \quad (4.17)$$

donde θ es un número entero no negativo que representa la complejidad de la máquina, y recibe el nombre de *dimensión VC* (Vapnik-Chervonenkis). Este resultado permite formular el principio inductivo de MRE, según el cual, la máquina óptima será aquella que minimice la cota del riesgo actual, esto es, aquella para la cual se minimice conjuntamente la contribución del riesgo empírico y la complejidad.

Formulación del algoritmo SVR

Sea el conjunto de observaciones:

$$(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, \dots, n \quad (4.18)$$

con $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^n, y_i \in \mathbb{R}$. El objetivo de la formulación SVR consiste en encontrar el hiperplano separador $f(\mathbf{x})$ que mejor se ajusta a los datos con una tolerancia aceptada ε , y que al mismo tiempo tenga la menor inclinación posible. En el caso de regresión lineal, f tendrá la siguiente forma:

$$y = f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b \quad (4.19)$$

donde $\langle \cdot, \cdot \rangle$ representa el operador producto escalar, y por tanto el problema a resolver consiste en determinar los parámetros del hiperplano \mathbf{w} y b . Este problema se puede expresar como un problema de optimización [200], definido como la minimización del siguiente funcional:

$$L_p = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \quad (4.20)$$

sujeto a

$$\begin{aligned} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b &\leq \varepsilon \\ -y_i + \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b &\leq \varepsilon \end{aligned} \quad (4.21)$$

donde $\|\cdot\|$ denota la norma euclídea.

En ocasiones este problema no es realizable, esto es, no se puede encontrar ningún hiperplano que aproxime los pares con una precisión inferior a ε . En ese caso, se introduce una función de coste penalizadora que dé cuenta de aquellos datos alejados del valor actual una cantidad mayor (o menor) que ε . La función de coste penalizadora más utilizada es la función ε -insensible de Vapnik (Figura

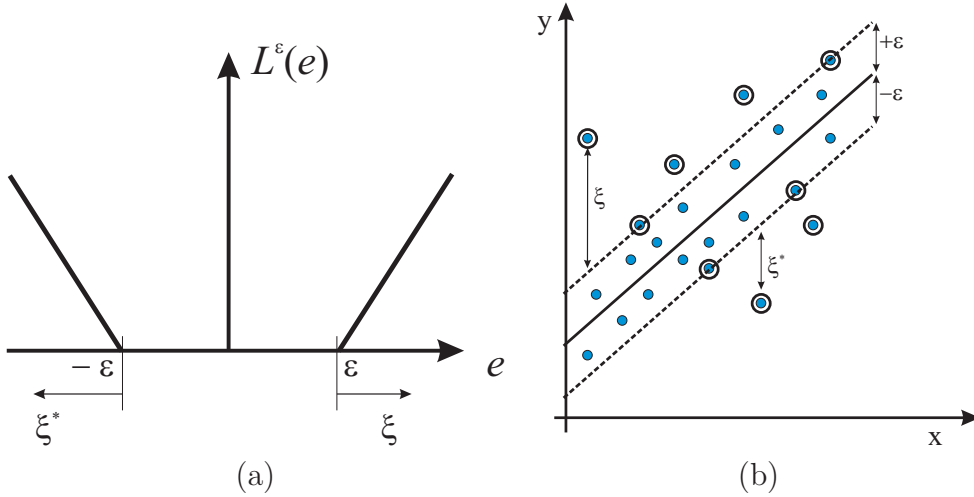


Figura 4.6: *Parámetros de la SVR. (a) Función de coste ε -insensible de Vapnik. Si el valor absoluto del error es menor que ε , entonces las variable de pérdidas ξ_i o ξ_i^* , será cero. (b) Hiperplano separador lineal. Las muestras alejadas del hiperplano una distancia superior a ε se penalizan mediante las variables de pérdidas ξ_i, ξ_i^* .*

4.6 (a)), definida como:

$$L^\varepsilon(e_i) = \begin{cases} 0 & |e_i| < \varepsilon \\ |e_i| - \varepsilon & |e_i| > \varepsilon \end{cases} \quad (4.22)$$

con $e_i = y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b$, y donde se pueden definir las variables de pérdidas ξ_i, ξ_i^* (Figura 4.6 (b)), de tal modo que $\xi_i = e_i - \varepsilon$ representa la desviación positiva de los datos con respecto al valor de ε , y $\xi_i^* = -e_i + \varepsilon$ representa la desviación negativa de los datos con respecto al valor de ε . Así, el problema de optimización consistirá ahora en minimizar:

$$L_p = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + \sum_{i=0}^n L^\varepsilon(e_i) = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=0}^n (\xi_i + \xi_i^*) \quad (4.23)$$

con respecto a \mathbf{w} y (ξ_i, ξ_i^*) , sujeto a

$$\begin{aligned} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b &\leq \varepsilon + \xi_i \\ -y_i + \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b &\leq \varepsilon + \xi_i^* \\ \xi_i, \xi_i^* &\geq 0 \end{aligned} \quad (4.24)$$

donde la constante $C > 0$ representa un compromiso entre la obtención de un hiperplano con la menor inclinación posible y una desviación mínima de los valores objetivo. La solución a este problema de minimización con restricciones viene dado

por el punto de silla de la siguiente función lagrangiana:

$$\begin{aligned}
L = & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=0}^n (\xi_i + \xi_i^*) - \sum_{i=0}^n (\beta_i \xi_i + \beta_i^* \xi_i^*) \\
& + \sum_{i=0}^n \alpha_i (y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b - \varepsilon - \xi_i) \\
& + \sum_{i=0}^n \alpha_i^* (-y_i + \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b - \varepsilon - \xi_i^*)
\end{aligned} \tag{4.25}$$

donde (β_i, β_i^*) y (α_i, α_i^*) son los multiplicadores de Lagrange para las restricciones presentadas en (4.24). Las variables (duales) de la función lagrangiana tienen que cumplir por tanto:

$$\alpha_i^{(*)}, \beta_i^{(*)} \geq 0 \tag{4.26}$$

Nótese que la notación $\alpha_i^{(*)}$ hace referencia a α_i y α_i^* conjuntamente.

Derivando con respecto a las variables primales \mathbf{w} , $\xi_i^{(*)}$ e igualando a cero (condición de punto de silla), junto con las condiciones de *Karush-Kuhn-Tucker* (KKT), se obtiene que:

$$\mathbf{w} = \sum_{i=0}^n (\alpha_i - \alpha_i^*) \mathbf{x}_i \tag{4.27}$$

de forma que el hiperplano óptimo se puede construir como una combinación lineal del conjunto de entrenamiento, y por tanto:

$$f(\mathbf{x}) = \sum_{i=0}^n (\alpha_i - \alpha_i^*) \langle \mathbf{x}_i, \mathbf{x} \rangle + b \tag{4.28}$$

y la solución sólo depende de los multiplicadores de Lagrange distintos de cero ($\alpha_i^{(*)} \neq 0$), denominados *Vectores Soporte*. En estas condiciones se dice que la solución es *dispersa*, puesto que ésta se construye mediante los vectores soporte, que, en general, conforman un subconjunto reducido de las observaciones.

La generalización de los algoritmos SVR a un escenario no lineal es inmediata aplicando el teorema de Mercer [143]. Sea $\phi(\mathbf{x})$ una transformación no lineal que mapea el espacio de entrada a un espacio de Hilbert de dimensión superior (RKHS, del inglés *Reproducing Hilbert Kernel Space*), o espacio de características:

$$\begin{aligned}
\mathbb{R}^d & \longrightarrow \mathcal{H} \\
\mathbf{x} & \longrightarrow \phi(\mathbf{x})
\end{aligned} \tag{4.29}$$

Elijiendo de forma adecuada $\phi(\cdot)$, puede construirse una máquina lineal en el espacio de características, que equivale a una máquina lineal en el espacio de entrada (Figura 4.7). La mayoría de las transformaciones $\phi(\cdot)$ son desconocidas,

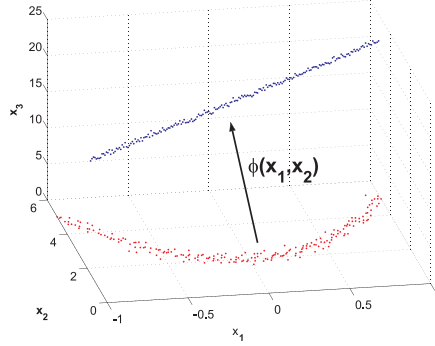


Figura 4.7: Ejemplo de transformación no lineal. La utilización de la transformación $\phi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$, mapea los pares $(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) \in \mathbb{R}^2$ a un espacio de dimensión \mathbb{R}^3 , donde es posible encontrar un hiperplano lineal que se ajuste a los datos.

si bien el producto escalar puede expresarse como

$$\langle \phi(\mathbf{x}_i), \phi(\mathbf{x}_j) \rangle = \mathcal{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \quad (4.30)$$

donde $\mathcal{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ se conoce como núcleo (o kernel) de Mercer. Así pues, no se requiere una representación explícita de los vectores en el espacio de características, sino sólo un modo de calcular el producto escalar, característica conocida como el *truco del núcleo* [143].

De esta forma, transformando los datos de entrada a un espacio de características, los pesos de la máquina se expresan como:

$$\mathbf{w} = \sum_{i=0}^n (\alpha_i - \alpha_i^*) \phi(\mathbf{x}_i) \quad (4.31)$$

y, aplicando el truco del núcleo, la solución de hiperplano óptimo puede expresarse como una combinación lineal de núcleos:

$$f(\mathbf{x}) = \sum_{i=0}^n (\alpha_i - \alpha_i^*) \mathcal{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) + b \quad (4.32)$$

Las condiciones de Mercer establecen los requisitos para los cuales un núcleo representa el producto escalar en el RKHS, esto es, las condiciones para hacer uso del truco del núcleo. Para ello, $\mathcal{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ tiene que ser una función simétrica definida positiva, que satisfaga:

$$\int \mathcal{K}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) g(\mathbf{x}) g(\mathbf{y}) d\mathbf{x} d\mathbf{y} \geq 0 \quad (4.33)$$

siendo $g(\mathbf{x})$ cualquier función integrable:

$$\int g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} < \infty \quad (4.34)$$

Entre otros ejemplos de núcleos de Mercer se encuentran:

- Núcleo polinómico:

$$\mathcal{K}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = (\mathbf{x} \cdot \mathbf{y})^p \quad (4.35)$$

donde p representa el grado del polinomio.

- Núcleo gaussiano de base radial (RBF, del inglés *Radial Basis Functions*):

$$\mathcal{K}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \exp\left(-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4.36)$$

donde σ denota la anchura del núcleo.

Una clase particular de núcleos son los invariantes frente a desplazamientos. Un núcleo invariante es aquel que satisface $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = K(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j)$. Se puede demostrar que un kernel invariante constituye un núcleo de Mercer si y sólo si su transformada de Fourier es no negativa [240].

Sea s_n una señal real discreta, con $s_n = 0 \forall n \notin (0, S-1)$, y sea $R_n^s = s_n * s_{-n}$ su secuencia de autocorrelación. Bajo estas condiciones, puede construirse el siguiente núcleo²:

$$\mathcal{K}^s(n, m) = R_{n-m}^s \quad (4.37)$$

conocido como *kernel autocorrelación* de s_n [103, 123]. Puesto que el espectro de la secuencia de autocorrelación es no negativo, el núcleo invariante definido en la Ecuación (4.37) será siempre un núcleo de Mercer.

Nótese que los *parámetros libres* de la SVM, esto es, los parámetros de la función de coste (ε), la constante C y los parámetros del núcleo (salvo en el caso del kernel autocorrelación), tienen que fijarse según algún conocimiento *a priori* acerca del problema. Métodos como la validación cruzada o el remuestreo bootstrap pueden utilizarse para este propósito.

4.2.3. Estimación de la secuencia de autocorrelación

Tal y como se muestra en (4.37), la autocorrelación de una señal de energía finita puede emplearse como núcleo en algoritmos SVM. En la presente subsección se presenta la definición matemática de secuencia de autocorrelación para señales definidas en energía y señales definidas en potencia. Puesto que, en general, sólo se dispone de un conjunto limitado de muestras de una señal, se examinan también en este apartado distintas aproximaciones para estimar, a partir de un conjunto limitado de observaciones, tanto la secuencia de autocorrelación como la matriz de autocorrelación.

Sea x_n una señal real discreta definida en energía. La función de autocorrelación

²El siguiente cambio de variables ha sido utilizado: $\mathcal{K}(s_n, s_m) = \mathcal{K}^s(n, m)$. Nótese que la señal discreta s_n puede interpretarse como un vector.

de x_n se define como:

$$R_n^x = \sum_{m=-\infty}^{\infty} x_m x_{m+n} = x_n * x_{-n} \quad (4.38)$$

secuencia que también recibe el nombre de autocorrelación determinista [161].

Sea y_n una señal real discreta periódica, y por tanto, definida en potencia. La función de autocorrelación de y_n se define como:

$$R_n^y = \frac{1}{N_0} \sum_{m=0}^{N_0-1} y_m y_{m+n} \quad (4.39)$$

donde N_0 representa el período de la señal y_n .

Sea z_n un señal discreta que describe un proceso estocástico estacionario en sentido amplio, y por tanto, definido en potencia. La función de autocorrelación de z_n se define como:

$$R_n^z = E[z_m z_{m+n}] \quad (4.40)$$

donde $E[\cdot]$ denota el operador esperanza matemática. Si, además, el proceso estocástico es ergódico, la esperanza puede sustituirse por el promedio temporal, y en este caso la función de autocorrelación se puede expresar mediante:

$$R_n^z = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{m=0}^{N-1} z_m z_{m+n} \quad (4.41)$$

secuencia que también recibe el nombre de autocorrelación estocástica.

Estimación de la secuencia de autocorrelación

Sea x_n una señal real discreta definida en energía de la cual se quiere calcular su autocorrelación a partir de un número finito de muestras \hat{x}_n , tal que $\hat{x}_n = x_n, \forall n \in 0, \dots, N-1$. De la definición (4.38), una estimación de la autocorrelación viene dada por:

$$\hat{R}_n^x = \sum_{m=-\infty}^{\infty} \hat{x}_m \hat{x}_{m+n} = \sum_{m=0}^{N-n-1} x_m x_{m+n}, n \geq 0 \quad (4.42)$$

resultado que proporciona un estimador sesgado y consistente. Al aumentar n , no obstante, el valor de R_n^x es estimado cada vez con un menor número de puntos, y por tanto su varianza aumenta. Para evitar este problema, puede emplearse el siguiente estimador modificado de la autocorrelación:

$$\hat{R}_n^x = \sum_{m=-\infty}^{\infty} \hat{x}_m \hat{x}_{m+n} = \sum_{m=0}^{N-1} x_{i+m} x_{i+m+n}, -P \leq n \leq P \quad (4.43)$$

donde en este caso \hat{x}_n se define como $\hat{x}_n = x_n, \forall n \in 0, \dots, N-1, \dots, N-1+P$, y donde el índice i hace referencia a la muestra de la señal original a partir del cual se realiza la estimación de la autocorrelación. A diferencia del método presentado en (4.42), en este caso se emplean $N+P$ muestras de la señal original para realizar la estimación.

Cabe destacar que, la estimación presentada en (4.42) se calcula a partir del inventariado de la secuencia original, esto es:

$$\hat{x}_n = x_n \cdot w_n \quad (4.44)$$

donde $\{w_n\}, w_n = 0, \forall n \notin (0, N-1)$. Por el contrario, la secuencia de autocorrelación descrita en (4.43), puede entenderse como el inventariado de la secuencia de autocorrelación original:

$$\hat{R}_n^x = R_n^x \cdot w_n \quad (4.45)$$

En ambos casos, hay que tener en cuenta el efecto del inventariado a la hora de realizar la estimación de la secuencia de autocorrelación.

Estimación de la matriz de autocorrelación

Sea x_n una señal real discreta definida en energía de la cual se quiere calcular su matriz de autocorrelación a partir de un número finito de muestras \hat{x}_n , siendo $\hat{x}_n = x_n, \forall n \in 0, \dots, K-1, K, \dots, L-1$. Bajo estas condiciones, el *método de la autocorrelación* permite calcular una estimación de la matriz de autocorrelación de x_n a partir de la definición de la siguiente matriz:

$$\hat{\mathbf{X}} = \begin{bmatrix} \hat{x}_0, & 0, & \dots & 0 \\ \hat{x}_1, & \hat{x}_0, & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \hat{x}_{K-1}, & \hat{x}_{K-2}, & \dots & \hat{x}_0 \\ \hat{x}_K, & \hat{x}_{K-1}, & \dots & \hat{x}_1 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \hat{x}_{L-1}, & \hat{x}_{L-2}, & \dots & \hat{x}_{L-K} \\ 0, & \hat{x}_{L-1}, & \dots & \hat{x}_{L-K+1} \\ 0, & 0, & \dots & \hat{x}_{L-K+2} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0, & 0, & \dots & \hat{x}_{L-1} \end{bmatrix} \quad (4.46)$$

mediante la cual la estimación de la autocorrelación se obtiene como:

$$\hat{\mathbf{R}}^x = \hat{\mathbf{X}}^T \cdot \hat{\mathbf{X}} \quad (4.47)$$

donde cada fila de la matriz definida en (4.47) representa una estimación de la secuencia de autocorrelación que formalmente coincide con la estimación descrita en (4.42), y por tanto, el estimador resultante es sesgado. El método de la au-

tocorrelación proporciona, no obstante, una matriz de autocorrelación simétrica, definida positiva y Toeplitz³

El *método de la covarianza* proporciona una estimación insesgada de la matriz de la autocorrelación. Sea la matriz $\hat{\mathbf{X}}$ definida de la siguiente forma:

$$\hat{\mathbf{X}} = \begin{bmatrix} \hat{x}_{K-1}, & \hat{x}_{K-2}, & \dots & \hat{x}_0 \\ \hat{x}_K, & \hat{x}_{K-1}, & \dots & \hat{x}_1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{x}_{L-1}, & \hat{x}_{L-2}, & \dots & \hat{x}_{L-K} \end{bmatrix} \quad (4.48)$$

en este caso la matriz de autocorrelación $\hat{\mathbf{R}}^x = \hat{\mathbf{X}}^T \cdot \hat{\mathbf{X}}$ es simétrica y definida positiva, pero no Toeplitz. Nótese que las filas de la matriz de autocorrelación estimada con este método coinciden formalmente con la estimación de la secuencia de autocorrelación descrita en (4.43), con $i = K - 1$ y $N = L - K$.

4.3. Algoritmos SVM para el problema inverso

La utilización de los algoritmos SVR en problemas de procesamiento de señal, tales como identificación de sistemas o predicción de series temporales, ha seguido una aproximación metodológica convencional, basada en la aplicación de elementos SVR genéricos. En este escenario, no obstante, las prestaciones de los algoritmos SVR mejoran cuando se adapta convenientemente su formulación para incorporar información del problema a tratar [26, 175, 176]. Siguiendo esta novedosa metodología, proponemos aquí cuatro algoritmos SVR para abordar el problema inverso en electrocardiografía.

Las características de nuestro problema inverso, descrito en (4.9), lo convierten en un candidato ideal para aplicar algoritmos SVM, por varias razones. En primer lugar, la relación entre magnitudes sigue un modelo convolucional de señal, a partir del cual es posible crear sistemas o modelos equivalentes en virtud de las propiedades de los sistemas lineales e invariantes. En segundo lugar, la magnitud a estimar (corrientes cardiacas) constituye una secuencia *dispersa*, dado que las fuentes cardiacas sólo actúan en aquellas regiones del tejido cardiaco en proceso de despolarización (y repolarización, aunque en menor medida). En condiciones normales, la onda de despolarización avanza de forma secuencialmente ordenada por el tejido cardiaco, y por tanto, para un instante dado, la corriente cardiaca tiene lugar exclusivamente en una región específica del tejido cardiaco, siendo nula en el resto.

Teniendo en cuenta las características precedentes, proponemos en primer lugar, un algoritmo lineal (y robusto), denominado *Modelo Primal de Señal* (MPS), basado en el marco teórico de procesamiento lineal de señal con SVMs presentado en [175]. En segundo lugar, y siguiendo la aproximación desarrollada previamente

³Una matriz se dice Toeplitz si es constante a lo largo de las diagonales paralelas a la diagonal principal.

para interpolación de series temporales [176], presentamos el *Modelo Dual de Señal* (MDS). En tercer lugar, empleamos un modelo de señal obtenido mediante el filtrado del modelo convolucional (4.9), con la respuesta al impulso del sistema, a partir del cual emerge un kernel de autocorrelación, para el cual se ha demostrado sus buenas prestaciones en problemas de clasificación y regresión [102, 122], constituyendo el algoritmo aquí denominado *Modelo de Señal con Kernel de Autocorrelación* (MSKA). Además de estimar el valor real de la corriente, otra magnitud de interés electrofisiológico es el instante de despolarización y repolarización del tejido cardiaco. Con este fin, desarrollamos, en último lugar, el *Modelo de Señal Adaptado* (MSA), en el que filtramos las observaciones con una secuencia prototipo de la corriente a estimar invertida, a modo de filtro adaptado, lo que proporciona una estimación de los instantes de tiempo en que la corriente es máxima, esto es, de los instantes de despolarización.

A continuación, establecemos las condiciones que definen nuestro problema inverso. Seguidamente, se desarrollarán los algoritmos propuestos, y se analizarán por medio de un ejemplo sencillo. Para facilitar la lectura y comprensión de esta sección, parte de los desarrollos matemáticos han sido llevados al Apéndice situado al final del capítulo.

4.3.1. Modelo y preámbulos

Sea $v_k, k = 0, \dots, K - 1$ el conjunto de observaciones obtenidas mediante un sistema multielectrodo de catéteres intracavitarios para un modelo de tejido unidimensional o bidimensional (Figura 4.4 (a) y Sección 4.2.1), sea $h_l, l = 0, \dots, L - 1$ la respuesta al impulso, conocida, del sistema y sea $i_l, l = 0, \dots, L - 1$ la corriente desconocida en cada elemento que define el tejido cardiaco. Suponiendo una situación ideal en que se tiene el mismo número de elementos en el tejido cardiaco que sensores, $K = L$, las tres magnitudes anteriores están relacionadas por medio del modelo bioeléctrico de señal (4.9), de forma que se propone el siguiente modelo de análisis:

$$v_k = \hat{i}_k * h_k + e_k = \sum_{n=0}^{K-1} \hat{i}_n h_{n-k} + e_k \quad (4.49)$$

donde \hat{i}_k constituye la estimación de la señal desconocida i_k , y $e_k, k = 0, \dots, K - 1$ representa los residuos del modelo.

Las prestaciones de nuestros algoritmos serán comparadas con respecto a la regularización de Tikhonov de orden cero [211], mediante la técnica de Mínimos Cuadrados Regularizados (RLS, del inglés *Regularized Least Squares*). En este caso, la solución se calcula a partir del modelo matricial que relaciona las medidas y las fuentes de corriente definido en (4.5), resultando:

$$\hat{\mathbf{i}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{v} \quad (4.50)$$

donde \mathbf{I} es la matriz identidad, λ representa el parámetro de regularización (fijado *a priori*), y $(\cdot)^T$ y $(\cdot)^{-1}$ denotan la transpuesta y la inversa de una matriz,

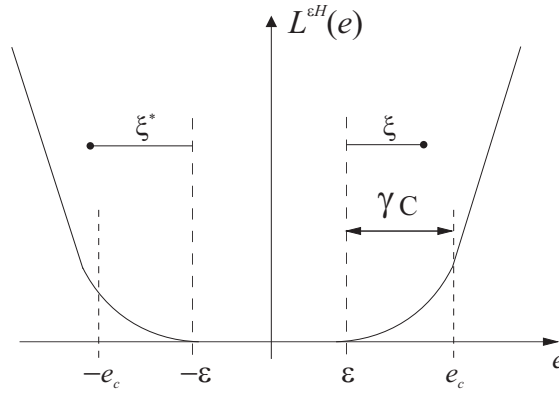


Figura 4.8: *Función de coste ε-Huber. A diferencia de la función de coste ε-insensible, añade un grado de libertad adicional, lo que permite trabajar con ruidos de distinta naturaleza.*

respectivamente.

Por analogía con clasificación, durante años se ha utilizado la función de coste ε-insensible de Vapnik en problemas de regresión. No obstante, en presencia de distintos tipos de ruido, la función de coste generalizada ε-Huber resulta adecuada para problemas de regresión en general [25]. Está definida de la siguiente forma (Figura 4.8):

$$L^{\epsilon H}(e_k) = \begin{cases} 0, & |e_k| \leq \epsilon \\ \frac{1}{2\gamma}(|e_k| - \epsilon)^2, & \epsilon \leq |e_k| \leq e_C \\ C(|e_k| - \epsilon) - \frac{1}{2}\gamma C^2, & |e_k| \geq e_C \end{cases} \quad (4.51)$$

donde $e_C = \epsilon + \gamma C$, ϵ es el parámetro de insensibilidad, y γ y C definen el compromiso entre el ajuste a los datos (regularización) y las pérdidas. En este caso, en comparación con la función de coste ε-insensible, se tienen tres parámetros ϵ, γ, C los cuales han de ser fijados *a priori*. Cada una de las tres regiones definidas permiten tratar con ruido de distinta naturaleza. La zona ε-insensible descarta errores menores a ε. La zona cuadrática resulta adecuada para ruido gaussiano, mientras que la zona lineal limita el efecto del ruido impulsivo [175, 177]. Cabe destacar que (4.51) representa la función ε-insensible de Vapnik cuando $\gamma \rightarrow 0$.

4.3.2. Modelo Primal de Señal

Sea el sistema lineal definido en (4.49), el algoritmo MPS consiste en calcular el valor de las fuentes de corriente i_k que mejor aproximan el voltaje registrado en cada uno de los electrodos v_k . Este problema de estimación puede expresarse como la minimización de:

$$\frac{1}{2} \|\hat{\mathbf{i}}\|^2 + \sum_{k=0}^{K-1} L^{\epsilon H}(e_k) \quad (4.52)$$

donde $\hat{\mathbf{i}} = [i_0, \dots, i_{K-1}]^T$.

Utilizando la función de coste ε -Huber (4.51), el problema de optimización consistirá ahora en minimizar:

$$\sum_{k=0}^{K-1} \frac{i_k^2}{2} + \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) + C \sum_{k \in I_2} (\xi_k + \xi_k^*) - \frac{1}{2} \sum_{k \in I_2} \gamma C^2 \quad (4.53)$$

con respecto a i_k y $\xi_k^{(*)}$, sujeto a las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} v_k - \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} &\leq \varepsilon + \xi_k \\ -v_k + \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} &\leq \varepsilon + \xi_k^* \\ \xi_k, \xi_k^* &\geq 0 \end{aligned} \quad (4.54)$$

para $k = 0, \dots, K-1$, y donde $\xi_k^{(*)}$ son las variables de pérdidas, e $I_1(I_2)$ representan los índices de los residuos que se encuentran en la zona de coste cuadrática (lineal). El problema definido en (4.53) constituye un problema de optimización con restricciones conocido como *problema primal*⁴, cuya solución viene dada por el punto de silla de la siguiente función lagrangiana:

$$\begin{aligned} &\sum_{k=0}^{K-1} \frac{i_k^2}{2} + \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) + C \sum_{k \in I_2} (\xi_k + \xi_k^*) - \frac{1}{2} \sum_{k \in I_2} \gamma C^2 - \\ &- \sum_{k=0}^{K-1} (\beta_k \xi_k + \beta_k^* \xi_k^*) + \\ &+ \sum_{k=0}^{K-1} \alpha_k \left(v_k - \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k \right) \\ &+ \sum_{k=0}^{K-1} \alpha_k^* \left(-v_k + \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k^* \right) \end{aligned} \quad (4.55)$$

sujeto a $\alpha_k^{(*)}, \beta_k^{(*)}, \xi_k^{(*)} \geq 0$, donde $\alpha_k^{(*)}, \beta_k^{(*)}$ representan los multiplicadores de Lagrange (variables duales) para las restricciones (4.54).

Derivando con respecto a las variables primales i_k y $\xi_k^{(*)}$, e igualando a cero,

⁴Distíngase entre problema primal, y modelo primal (de señal). Un problema de optimización con restricciones puede reemplazarse por dos problemas de optimización intercambiables, denominados problema primal y problema dual, de tal forma que, los multiplicadores de Lagrange del primal constituyen las variables del problema dual, mientras que los multiplicadores de Lagrange del dual conforman las variables del primal. Dado que tienen la misma solución, es indiferente resolver uno u otro, sin embargo, el coste computacional no es el mismo. De la misma forma, distíngase también entre problema dual y modelo dual (de señal).

junto con las condiciones KKT⁵, se obtiene la siguiente expresión para las corrientes:

$$\hat{i}_k = \sum_{j=0}^{K-1} h_{j-k} \eta_j \quad (4.56)$$

donde $\eta_j = \alpha_j - \alpha_j^*$.

Incorporando (4.56) en (4.55) se obtiene el *problema dual*, que consiste en maximizar el siguiente funcional:

$$-\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T (\mathbf{G} + \gamma \mathbf{I})(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \mathbf{v}^T (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon \mathbf{1}^T (\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.57)$$

sujeto a $0 \leq \alpha^{(*)} \leq C$, donde la matriz \mathbf{G} está definida como:

$$G(m, n) = \sum_{j=0}^{K-1} h_{m-j} h_{n-j} \quad (4.58)$$

y por tanto representa una estimación de matriz de la autocorrelación de la respuesta al impulso h_k según el método de la covarianza:

$$G(m, n) = \hat{R}_{m-n}^h \quad (4.59)$$

La ecuación (4.57) constituye un problema de programación cuadrática, convexo puesto que \mathbf{G} es una matriz semidefinida positiva⁶, y por tanto con un único máximo, a partir del cual se calculan los multiplicadores de Lagrange, y con ellos se obtiene la solución a (4.56). Así, la corriente estimada \hat{i}_k , se obtiene como resultado de una combinación lineal de los coeficientes de la respuesta al impulso, donde los pesos η_k (multiplicadores de Lagrange) se corresponden con los vectores soporte que, en general, constituyen una secuencia dispersa, dado que sólo algunos de ellos serán distintos de cero.

Solución al MPS y esquema de bloques

Reescribiendo (4.56), puede establecerse la siguiente relación entre las señales discretas:

$$\hat{i}_k = \eta_k * h_{-k} \quad (4.60)$$

a partir de la cual se deduce que es posible obtener la corriente estimada como la convolución de los multiplicadores de Lagrange y la respuesta al impulso del sistema invertida. Varias conclusiones pueden extraerse a la vista del resultado proporcionado en (4.60). En primer lugar, la solución será estable (regularizada), puesto que, tanto la respuesta al impulso como los multiplicadores de Lagrange

⁵Véase la sección de Apéndices al final del capítulo para consultar el desarrollo matemático completo.

⁶Se dice que una matriz es semidefinida positiva si y sólo si todos sus autovalores son mayores o iguales a cero.

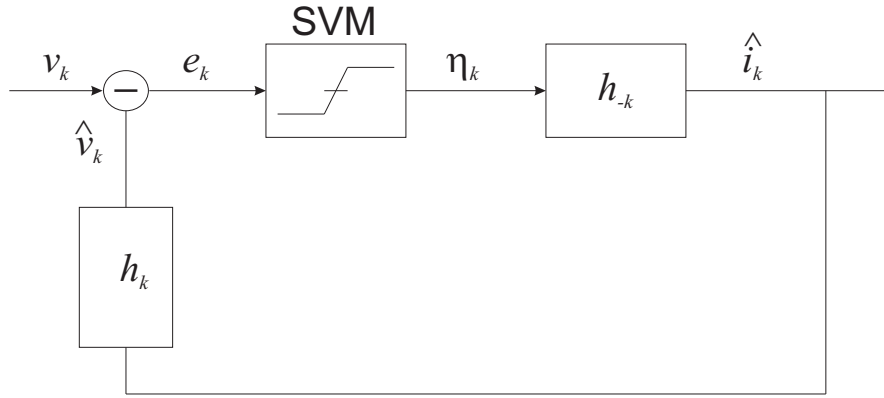


Figura 4.9: Esquema de bloques del algoritmo MPS.

toman valores acotados, y consecuentemente, también lo estará la solución. En segundo lugar, si bien los multiplicadores de Lagrange conforman un conjunto disperso, la solución (4.60), en general, no será dispersa, dada la relación lineal entre los multiplicadores y la respuesta al impulso.

El voltaje resultante en cada uno de los electrodos puede calcularse a partir de (4.9) según:

$$\hat{v}_k = \hat{i}_k * h_k \quad (4.61)$$

e introduciendo (4.60) se obtiene que:

$$\hat{v}_k = \eta_k * h_{-k} * h_k = \eta_k * \hat{R}_k^h \quad (4.62)$$

donde de nuevo, al igual que en (4.59), surge la secuencia de autocorrelación de la respuesta al impulso. El algoritmo MPS está representado esquemáticamente en la Figura 4.9.

Ejemplo

Para evaluar las prestaciones del algoritmo MPS, se ha definido una corriente de prueba i_k unidimensional, a partir de la cual se han obtenido EGMs simulados (de acuerdo a (4.9)) en distintas localizaciones v_k , a los que se les ha añadido ruido blanco aditivo gaussiano \tilde{v}_k . Así, dado \tilde{v}_k el objetivo es obtener una estimación \hat{i}_k de la corriente original por medio del algoritmo MPS. La Figura 4.10 (a) ilustra la reconstrucción de una corriente de prueba en forma de pulso mediante el MPS en comparación con RLS. En este caso, el nivel de ruido ha sido prefijado de forma que la relación señal al ruido sea $SNR = 50$ dB. Como puede apreciarse, en ambos algoritmos, la regularización en la solución impide que la corriente estimada se ajuste ante un cambio abrupto en la corriente original. Las prestaciones del MPS son ligeramente superiores en comparación con RLS, tal y como se desprende del espectro de las corrientes estimadas representado en la Figura 4.10 (b).

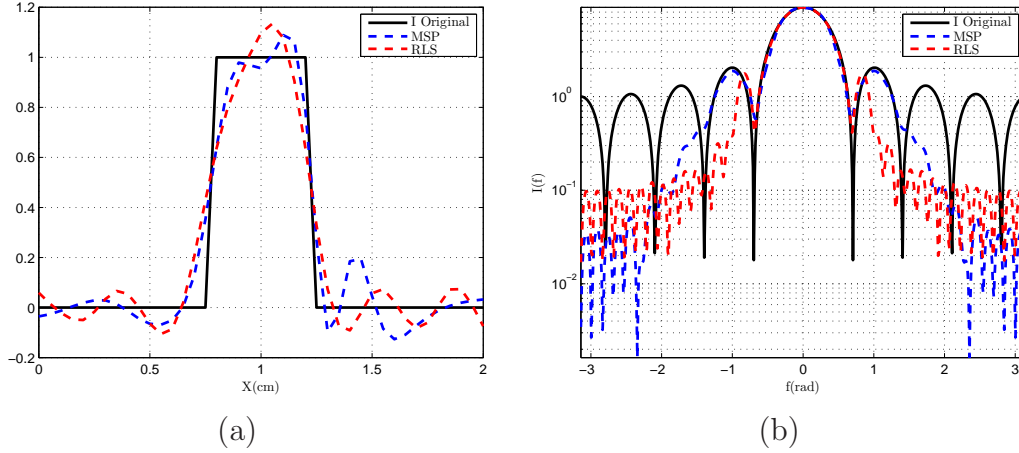


Figura 4.10: Ejemplo de funcionamiento del algoritmo MPS para $SNR = 50dB$ en comparación con el método RLS. (a) Variación espacial. (b) Comportamiento en frecuencia.

4.3.3. Modelo Dual de Señal

El MDS parte de una premisa distinta con respecto al MPS para relacionar el voltaje registrado y las fuentes cardiacas. En este caso, las observaciones v_k se modelan como la regresión no lineal de un conjunto de localizaciones dadas k :

$$v_k = \langle \mathbf{w}, \phi(k) \rangle + e_k \quad (4.63)$$

donde $\phi(\cdot) : \mathbb{R} \rightarrow \mathcal{H}$ es una transformación no lineal que mapea un conjunto de localizaciones espaciales a un RKHS, siendo $\mathbf{w} \in \mathcal{H}$ el vector de pesos definido en el RKHS.

Siguiendo la metodología SVM [176], el funcional a minimizar es:

$$\sum_{k=0}^{K-1} \frac{w_k^2}{2} + \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) + C \sum_{k \in I_2} (\xi_k + \xi_k^*) - \frac{1}{2} \sum_{k \in I_2} \gamma C^2 \quad (4.64)$$

con respecto a w_k y $\xi_k^{(*)}$, sujeto a las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} v_k - \langle \mathbf{w}, \phi(k) \rangle &\leq \varepsilon + \xi_k \\ -v_k + \langle \mathbf{w}, \phi(k) \rangle &\leq \varepsilon + \xi_k^* \\ \xi_k, \xi_k^* &\geq 0 \end{aligned} \quad (4.65)$$

Obteniendo el Lagrangiano, derivando con respecto a las variables primales e igualando a cero, se llega a:

$$\mathbf{w} = \sum_{k=0}^{K-1} \eta_k \phi(k) \quad (4.66)$$

Incorporando (4.66) en (4.64) se obtiene el problema dual, que consiste en

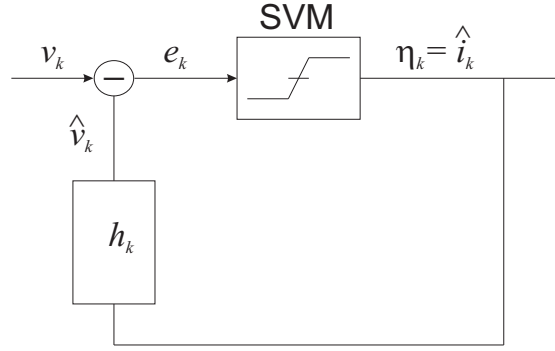


Figura 4.11: Esquema de bloques del algoritmo MDS. Tomando $\mathcal{K}_k = h_k$ la propia respuesta al impulso del sistema, se tiene una solución regularizada y dispersa.

maximizar el siguiente funcional:

$$-\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T(\mathbf{S} + \gamma\mathbf{I})(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \mathbf{v}^T(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon\mathbf{1}^T(\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.67)$$

sujeto a $0 \leq \boldsymbol{\alpha}^{(*)} \leq C$, donde la matriz \mathbf{S} está definida como:

$$S(j, k) = \langle \phi(j), \phi(k) \rangle = \mathcal{K}(j, k) \quad (4.68)$$

donde se ha aplicado el truco del núcleo, de forma que no es necesario conocer explícitamente la transformación $\phi(\cdot)$. Ahora bien, la definición de \mathbf{S} conlleva establecer previamente un núcleo de Mercer \mathcal{K} . Entre otras posibilidades, se podrían emplear los núcleos definidos en la sección precedente (polinómico o RBF). No obstante, frente a los núcleos convencionales, se pueden mejorar las prestaciones del algoritmo SVR si se emplea un núcleo de Mercer extraído a partir de la información del problema a tratar [26, 175, 176], tal y como se presenta a continuación.

Solución al MDS y esquema de bloques

Una vez calculados los multiplicadores de Lagrange a partir del problema de programación cuadrática (4.67), se obtiene la solución a (4.66), de forma que las observaciones estimadas pueden expresarse como:

$$\hat{v}_k = \left\langle \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \phi(j), \phi(k) \right\rangle = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \langle \phi(j), \phi(k) \rangle \quad (4.69)$$

y aplicando el truco del núcleo:

$$v_k = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \mathcal{K}(j, k) \quad (4.70)$$

donde \mathcal{K} representa el kernel definido en (4.68). Por otro lado, teniendo en cuenta

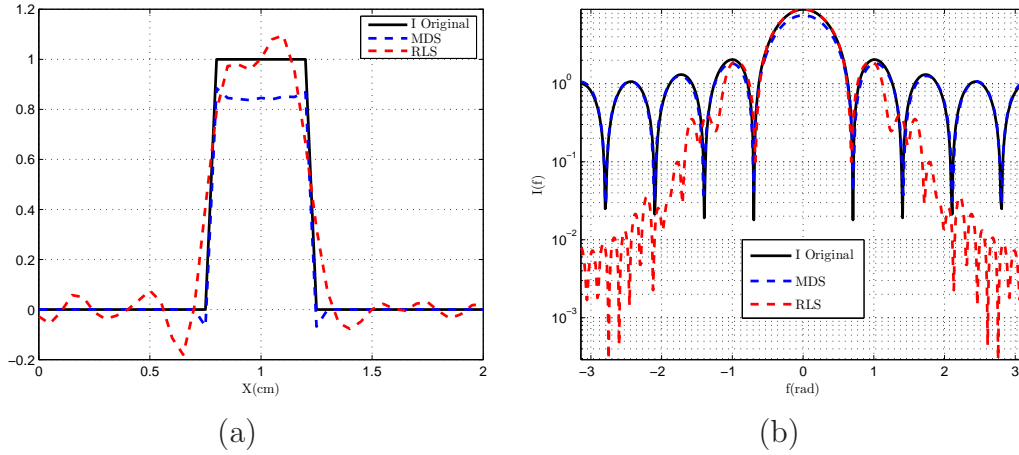


Figura 4.12: Ejemplo de funcionamiento del algoritmo MDS para $SNR = 50dB$ en comparación con el método RLS. (a) Variación espacial. (b) Comportamiento en frecuencia.

el modelo de señal convolucional (4.9), el potencial registrado en K localizaciones distintas $\{k = 0, \dots, K - 1\}$ es:

$$v_k = \sum_{j=0}^{K-1} \hat{i}_j h_{j-k} \quad (4.71)$$

Comparando la Ecuación (4.70) con (4.71), e identificando términos, se pueden establecer las siguientes relaciones:

$$\mathcal{K}(j, k) = h_{j-k} \quad (4.72)$$

$$\hat{i}_k = \eta_k \quad (4.73)$$

de forma que

$$\hat{v}_k = \eta_k * \mathcal{K}_k = \eta_k * h_k \quad (4.74)$$

y así, tomando $\hat{i}_k = \eta_k$ y $\mathcal{K}_k = h_k$ emerge de forma natural un modelo convolutivo que relaciona la respuesta al impulso y la señal dispersa $\{\eta_k\}$. La Figura 4.11 representa el diagrama de bloques del algoritmo MDS.

Varias conclusiones pueden extraerse a partir de (4.74). En primer lugar, la solución $\hat{i}_k = \eta_k$ será dispersa, dado que en general los multiplicadores de Lagrange conforman un conjunto disperso. En segundo lugar, la solución está regularizada de forma muy ingeniosa, puesto que la solución depende de los valores óptimos de un problema de optimización cuadrático y convexo. En tercer lugar, la respuesta al impulso, cuya morfología se asemeja a una secuencia de autocorrelación (máxima en 0 y decayendo progresivamente), presenta una transformada de Fourier no negativa, y por ello, $\mathcal{K}(j, k) = h_{j-k}$ define un núcleo de Mercer válido.

Ejemplo

Las prestaciones del MDS en la reconstrucción de la corriente de prueba pueden apreciarse en la Figura 4.12. Al contrario que el algoritmo MPS y el RLS, el algoritmo MDS proporciona una solución que se ajusta perfectamente a la corriente original en forma de pulso (Figura 4.12 (a)). La corriente estimada, no sólo es dispersa, sino que además proporciona una regularización muy eficiente, al adaptarse perfectamente ante cambios brusco de la señal a estimar. Si bien el valor máximo de la corriente estimada no alcanza el valor original, la respuesta en frecuencia demuestra las buenas prestaciones de este algoritmo para reconstruir la corriente original (Figura 4.12 (b)).

4.3.4. Modelo de Señal con Kernel de Autocorrelación

A partir de los resultados proporcionados por el algoritmo MDS, pueden definirse nuevos modelos lineales de relación entre los potenciales registrados y las fuentes cardiacas para sacar el máximo partido de la formulación SVR. En el MSKA, filtramos el modelo convolucional (4.49) con la respuesta invertida de la respuesta al impulso desplazada, obteniéndose la siguiente serie temporal:

$$z_k = v_k * [h_{-k} * \delta_{k+K}] = [\hat{i}_k * h_k + e_k] * h_{-k} * \delta_{k+K} = \hat{i}_k * R_k^h * \delta_{k+K} + e'_k \quad (4.75)$$

donde δ_k es la secuencia Delta de Kronecker, que representa una secuencia de valores nulos excepto para $k = 0$ donde vale 1, y donde $e'_k = e_k * h_{-k} * \delta_{k+K}$ son los residuos filtrado.

Una vez definida (4.75), se puede aplicar un procedimiento análogo al MDS:

$$z_k = \langle \mathbf{w}, \psi(k) \rangle + e'_k \quad (4.76)$$

y el funcional a minimizar es ahora:

$$\sum_{k=0}^{K-1} \frac{w_k^2}{2} + \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) + C \sum_{k \in I_2} (\xi_k + \xi_k^*) - \frac{1}{2} \sum_{k \in I_2} \gamma C^2 \quad (4.77)$$

con respecto a w_k y $\xi_k^{(*)}$, sujeto a las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} z_k - \langle \mathbf{w}, \psi(k) \rangle &\leq \varepsilon + \xi_k \\ -z_k + \langle \mathbf{w}, \psi(k) \rangle &\leq \varepsilon + \xi_k^* \\ \xi_k, \xi_k^* &\geq 0 \end{aligned} \quad (4.78)$$

Siguiendo la misma metodología que en el algoritmo MDS, los pesos de la máquina pueden calcularse como:

$$\mathbf{w} = \sum_{k=0}^{K-1} \eta_k \psi(k) \quad (4.79)$$

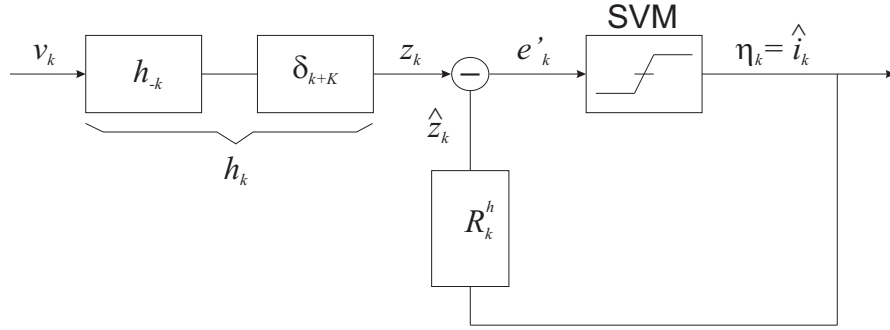


Figura 4.13: Esquema de bloques del algoritmo MKSA. La respuesta al impulso invertida y desplazada K muestras coincide con la respuesta al impulso original, dada su simetría. Filtrando las observaciones con la respuesta al impulso del sistema emerge un kernel de autocorrelación.

y el problema dual resulta:

$$-\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T(\mathbf{T} + \gamma\mathbf{I})(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \mathbf{v}^T(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon\mathbf{1}^T(\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.80)$$

sujeto a $0 \leq \boldsymbol{\alpha}^{(*)} \leq C$, donde la matriz \mathbf{T} está definida como:

$$T(j, k) = \langle \psi(j), \psi(k) \rangle = \mathcal{K}(j, k) \quad (4.81)$$

donde de nuevo es necesario definir el kernel \mathcal{K} . Este problema dual constituye también un problema de programación cuadrática, convexo, siempre y cuando la matriz \mathbf{T} , sea semidefinida positiva.

Solución al MSKA y esquema de bloques

Una vez obtenidos los multiplicadores de Lagrange, las observaciones estimadas (y filtradas) $\{\hat{z}_k\}$, pueden expresarse como:

$$\hat{z}_k = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \langle \psi(j), \psi(k) \rangle = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \mathcal{K}(j, k) \quad (4.82)$$

e identificando términos con respecto al modelo convolutivo MSKA:

$$\hat{z}_k = \hat{i}_k * R_k^h = \sum_{j=0}^{K-1} \hat{i}_k R_{j-k}^h \quad (4.83)$$

encontramos que:

$$\mathcal{K}(j, k) = R_{j-k}^h \quad (4.84)$$

$$\hat{i}_k = \eta_k \quad (4.85)$$

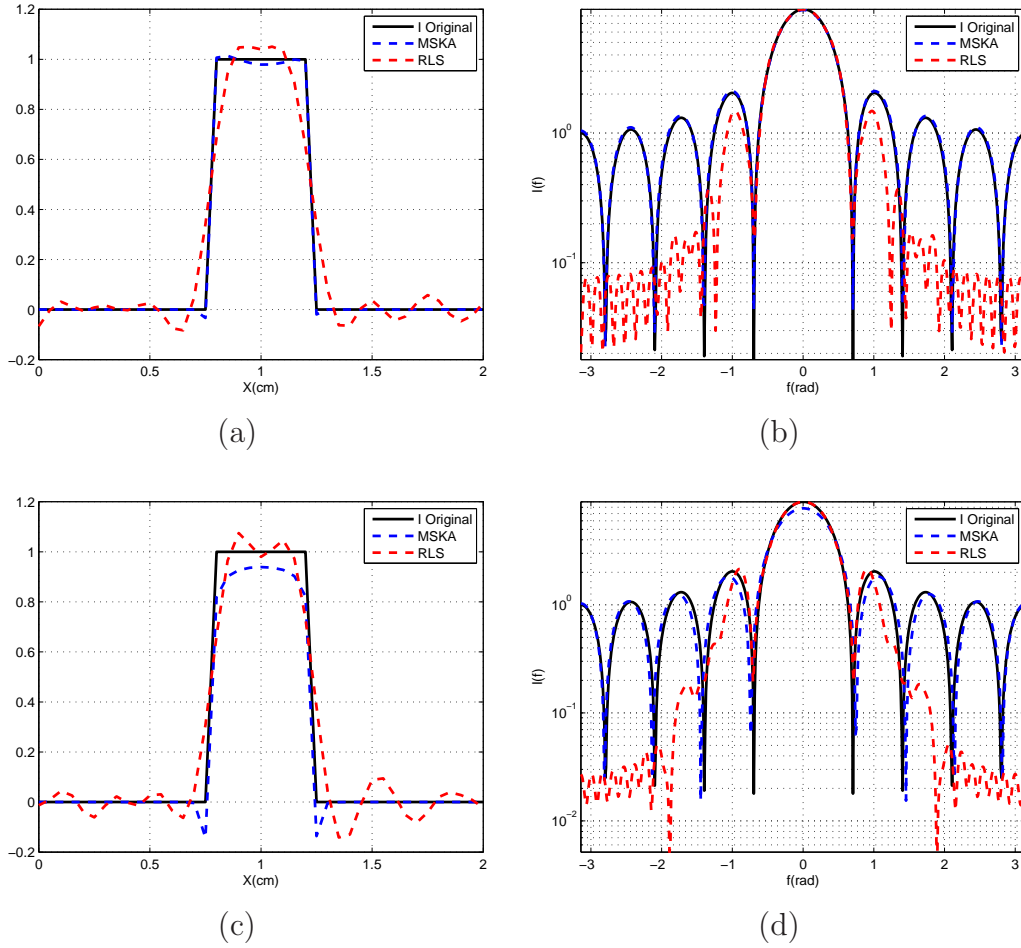


Figura 4.14: Ejemplo de funcionamiento del algoritmo MSKA para $SNR = 50dB$ en comparación con el método RLS. (a) Variación espacial y (b) comportamiento en frecuencia del algoritmo MSKA cuando se utiliza una estimación de la secuencia de autocorrelación de la respuesta al impulso. (c) Variación espacial y (d) comportamiento en frecuencia del algoritmo MSKA cuando se utiliza la secuencia de autocorrelación original.

y por tanto:

$$\hat{z}_k = \eta_k * \mathcal{K}_k = \eta_k * R_k^h = \hat{i}_k * R_k^h \quad (4.86)$$

Al igual que en el algoritmo MDS, el MSKA proporciona una solución dispersa y regularizada, y donde, en este caso, emerge de forma natural un kernel de autocorrelación. El esquema de bloques del algoritmo MSKA está representado en la Figura 4.13.

Ejemplo

El conocimiento de la respuesta al impulso h_k permite trabajar bien con una estimación de la secuencia de autocorrelación \hat{R}_k^h , bien con la secuencia de autocorrelación original R_k^h para calcular el núcleo \mathcal{K} . Las prestaciones del algoritmo

MSKA, en ambas situaciones, se representan en la Figura 4.14, donde los paneles (a) y (b) reflejan los resultados relativos al algoritmo MSKA utilizando un núcleo calculado según la estimación de la secuencia de autocorrelación, mientras que los paneles (c) y (d) se ha empleado como núcleo la secuencia de autocorrelación original. En ambos casos, la solución obtenida se ajusta perfectamente a la señal original, si bien destaca el kernel de autocorrelación estimado. Las discrepancias entre ambos núcleos pueden atribuirse a la obtención de los parámetros libres que definen el punto de trabajo óptimo de la SVR.

En comparación con los algoritmos previamente propuestos, las prestaciones del MSKA son ligeramente superiores al MDS, y considerablemente superiores al MSP.

4.3.5. Modelo de Señal Adaptado

En este último algoritmo, proponemos un método para estimar los tiempos de activación en el tejido cardiaco. Los tiempos de activación (o instantes de despolarización) coinciden con el valor máximo de las corrientes cardiacas y constituyen una magnitud de alto interés electrofisiológico, a partir de la cual puede reconstruirse la secuencia de activación del tejido cardiaco.

Supóngase un ritmo cardiaco variable, en el que el impulso eléctrico de despolarización barre la superficie endocárdica de forma aperiódica, en el caso más general. En estas condiciones, y fijando el punto de observación en una localización fija del tejido cardiaco, la corriente en el corazón puede modelarse como:

$$i_n = i_n^o * f_n \quad (4.87)$$

donde n denota un índice temporal, i_n^o representa la corriente en un instante de despolarización dado, que se supone idéntica para el resto de instantes de despolarización, y $f_n = \sum_j \delta_{n-n_j^a}$, siendo n_j^a los instantes de despolarización (Figura 4.15). Sin pérdida de generalidad se puede suponer, además, que la distancia temporal entre impulsos se corresponde con una distancia espacial r_k^a , y por tanto, para un instante dado, se cumple que:

$$i_k = i_k^o * f_k = \sum_j i_{k-r_j^a}^o \quad (4.88)$$

donde k denota índices espaciales, y $f_k = \sum_j \delta_{k-r_j^a}$, siendo r_k^a la distancia espacial entre los instantes de despolarización.

Bajo estas suposiciones iniciales, si filtramos el modelo convolutivo (4.49) con la corriente *prototipo* $\{i_k^o\}$ invertida, se obtiene el siguiente modelo de señal:

$$\begin{aligned} u_k &= v_k * [i_{-k}^o * \delta_{k+K}] = [\hat{i}_k * h_k + e_k] * i_{-k}^o * \delta_{k+K} \\ &= \hat{i}_k * \hat{f}_k * i_{-k}^o * h_k * \delta_{k+K} + e'_k = R_k^{i^o} * \hat{f}_k * h_k * \delta_{k+K} + e'_k \end{aligned} \quad (4.89)$$

donde $R_k^{i^o}$ representa la secuencia de autocorrelación de las fuentes cardiacas pro-

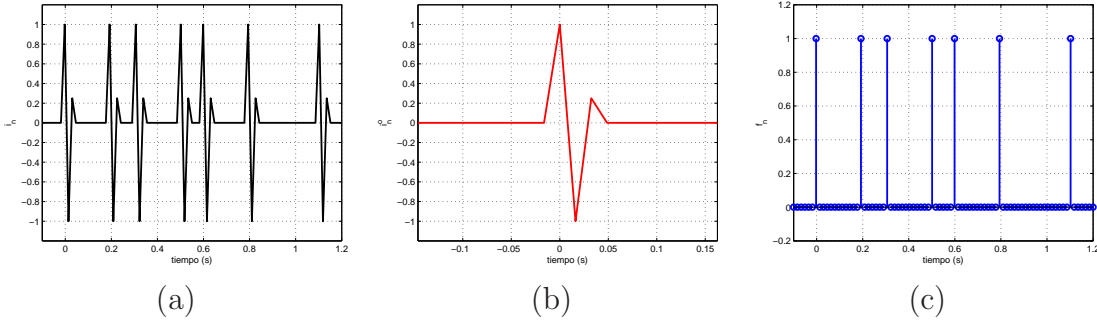


Figura 4.15: Modelo de corriente de despolarización. La secuencia de despolarización de un ritmo cardiaco variable (a) puede representarse como la convolución de la corriente prototipo (b) y un tren de deltas (c), que aporta la información sobre los instantes de despolarización.

totipo i_k^o .

El objetivo del algoritmo MSA consiste en obtener una estimación del tren de deltas \hat{f}_k lo más parecido a la secuencia original f_k . Para ello, adoptando un modelo dual para las observaciones:

$$u_k = \langle \mathbf{w}, \varphi(k) \rangle + e'_k \quad (4.90)$$

y siguiendo un desarrollo matemático idéntico al presentado para el algoritmo MSKA, el vector \mathbf{w} en el RKHS puede calcularse como:

$$\mathbf{w} = \sum_{k=0}^{K-1} \eta_k \varphi(k) \quad (4.91)$$

y el problema dual resulta:

$$-\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T (\mathbf{P} + \gamma \mathbf{I})(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \mathbf{v}^T (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon \mathbf{1}^T (\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.92)$$

sujeto a $0 \leq \boldsymbol{\alpha}^{(*)} \leq C$, donde la matriz \mathbf{P} está definida como:

$$P(j, k) = \langle \varphi(j), \varphi(k) \rangle = \mathcal{K}(j, k) \quad (4.93)$$

donde de nuevo es necesario identificar el núcleo \mathcal{K} , como se presenta a continuación.

Solución al MSA y esquema de bloques

Una vez obtenidos los multiplicadores de Lagrange, las observaciones \hat{u}_k , pueden expresarse como:

$$\hat{u}_k = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \langle \varphi(j), \varphi(k) \rangle = \sum_{j=0}^{K-1} \eta_j \mathcal{K}(j, k) = \eta_k * \mathcal{K}_k \quad (4.94)$$

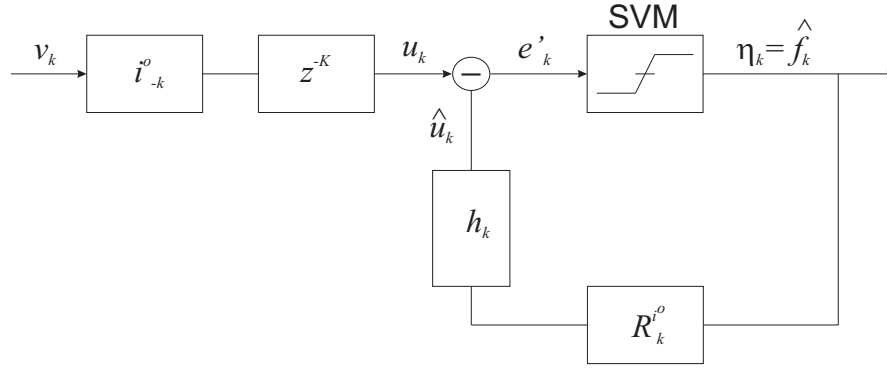


Figura 4.16: Esquema de bloques del algoritmo MSA. Dado que la secuencia de instantes de despolarización $\{f_k\}$ constituye una secuencia dispersa, el objetivo de la formulación MSA es proporcionar una estimación $\{\hat{f}_k\}$ que tenga las mismas propiedades. Para ello, filtramos las observaciones con la corriente prototipo invertida.

e identificando términos con respecto al modelo convolutivo MSA:

$$\hat{u}_k = \hat{f}_k * R_k^{i^o} * h_k \quad (4.95)$$

encontramos que:

$$\mathcal{K}_k = R_k^{i^o} * h_k \quad (4.96)$$

$$\eta_k = \hat{f}_k \quad (4.97)$$

y por tanto:

$$\hat{u}_k = \eta_k * \mathcal{K}_k = \hat{f}_k * R_k^{i^o} * h_k \quad (4.98)$$

La solución al problema de estimación consiste ahora en determinar el tren de deltas \hat{f}_k . La secuencia f_k define una señal dispersa, y por tanto, la utilización de un algoritmo SVM resulta adecuada para determinar sus valores con precisión. Por otro lado, el kernel se construye como la convolución de la respuesta al impulso y la autocorrelación de las fuentes de corriente, y será núcleo de Mercer, puesto que la convolución de dos núcleos de Mercer es también un núcleo de Mercer. Nótese que la corriente $\{i_k\}$ es desconocida, y por ello $\{R_k^{i^o}\}$ se calcula a partir de una secuencia $\{i_k^o\}$ prototipo definida *a priori*. El esquema de bloques del algoritmo MSA está representado en la Figura 4.16.

Ejemplo

La corriente rectangular utilizada en los ejemplos precedentes se emplea aquí como corriente prototipo i_k^o , que en este caso coincide con i_k , dado que sólo se tiene en cuenta un instante de despolarización. Resolviendo el problema inverso para detectar el tiempo de activación de i_k se obtiene el resultado presentado en la Figura 4.17. Como puede observarse, la estimación \hat{f}_k se aproxima casi perfectamente a la secuencia original f_k , poniendo de manifiesto la idoneidad de adecuar

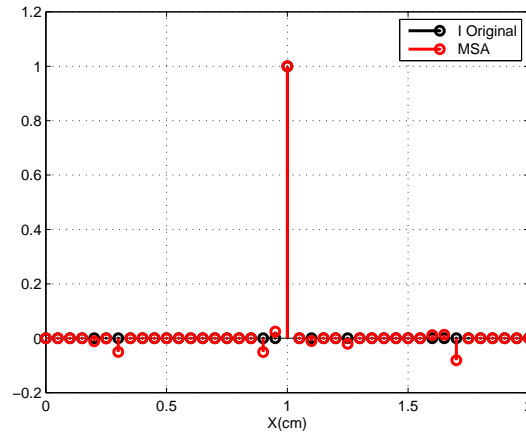


Figura 4.17: Ejemplo de funcionamiento del algoritmo MSA para $SNR = 50dB$.

el modelo de señal en la formulación SVM para detectar de forma precisa los instantes de despolarización.

Algoritmo MSA en Sistemas de Mapeo Óptico

En los SMO se tiene acceso a la variación temporal del voltaje sobre la superficie epicárdica del corazón. Por ello, proponemos un método de reconstrucción de los instantes de despolarización alternativo, basado en los registros temporales, no espaciales, asociados a cada elemento del modelo de tejido. Con este objetivo, reformulamos el modelo MSA tomando como fuente de información el voltaje registrado sobre cada localización del tejido cardiaco, dado que su morfología, en cada despolarización no varía, o varía sólo ligeramente. El algoritmo es como sigue: supóngase que nuestras observaciones son el voltaje asociado a cada punto (espacial) de una región (bidimensional) del tejido cardiaco, tal y como sucedería en un experimento real mediante un Sistema de Mapeo Óptico. Este voltaje \hat{v}_n , en cada punto (x, y) del tejido (Figura 4.18 (a)), se vería afectado por ruido de distinta naturaleza, asociado con el sistema de medida, que podría modelarse como:

$$\hat{v}_n = v_n + e_n \quad (4.99)$$

A partir de este voltaje, se puede definir otra entidad matemática, denominada a partir de ahora i_n , que contenga la información relativa a los instantes de despolarización. Puesto que la despolarización de las células cardiacas se refleja como un cambio brusco en el potencial de acción, el operador derivada se postula como un método adecuado para determinar los instantes de cambio en el voltaje, y por tanto, determinar el instante de despolarización (Figura 4.18 (b)). Así, i_n se define como:

$$i_n = \frac{d\hat{v}_n}{dn} = \frac{dv_n}{dn} + e'_n \quad (4.100)$$

donde e'_n representa el ruido tras atravesar el sistema derivador.

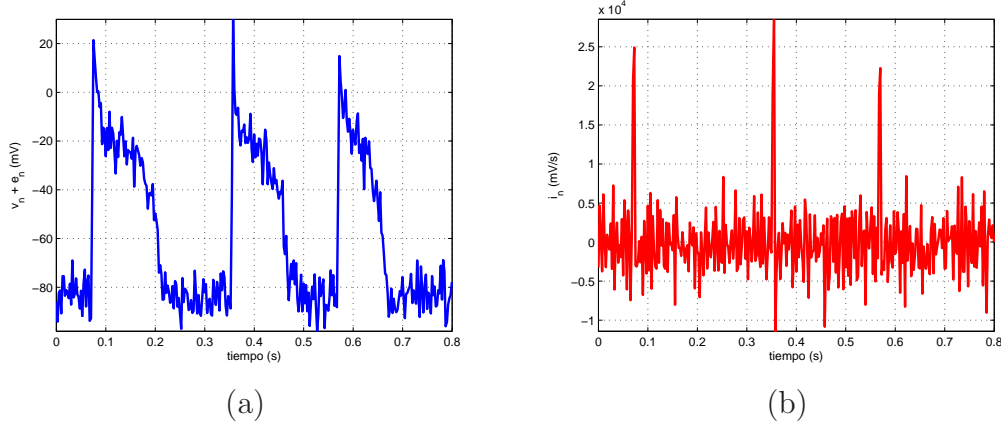


Figura 4.18: Ejemplo de registro en SMO. (a) Potencial transmembrana v_n captado en una localización fija. (b) Primera derivada, denominada i_n , del voltaje transmembrana.

Sin pérdida de generalidad, y siguiendo un desarrollo paralelo al presentado anteriormente, la secuencia $\{i_n\}$ puede modelarse como:

$$\tilde{i}_n = i_n^o * f_n + e'_n \quad (4.101)$$

donde i_n^o representa la entidad i_n en un instante dado, y $f_n = \sum_j \delta_{n-n_j^a}$, siendo n_j^a los instantes de despolarización. De esta forma, i_n puede aproximarse por \tilde{i}_n , secuencia, esta última, definida como la repetición, en cada instante de despolarización, de un patrón de activación i_n^o .

Para sacar partido de la formulación SVM, la secuencia $\{\tilde{i}_n\}$ es filtrada con el la secuencia prototipo $\{i_n^o\}$ invertida, obteniéndose el siguiente modelo de señal:

$$\begin{aligned} u_n &= \tilde{i}_n * [i_{-n}^o * \delta_{k+N}] = [i_n^o * f_n + e'_n] * i_{-n}^o * \delta_{n+N} \\ &= i_n^o * i_{-n}^o * f_n * \delta_{n+N} + e''_n = R_n^{i^o} * f_n * \delta_{n+N} + e''_n \end{aligned} \quad (4.102)$$

donde $R_k^{i^o}$ representa la secuencia de autocorrelación del prototipo i_k^o , y e''_n el ruido coloreado.

Adoptando un modelo dual para las observaciones u_n , y realizando las derivaciones matemáticas pertinentes se llega al siguiente resultado:

$$\mathcal{K}_n = R_n^{i^o} \quad (4.103)$$

$$\eta_n = \hat{f}_n \quad (4.104)$$

de forma que, la secuencia de instantes de despolarización estimada \hat{f}_n , se corresponde con los multiplicadores de Lagrange del problema de optimización derivado de la metodología SVM. La Figura 4.19 muestra el esquema de bloques del algoritmo propuesto.

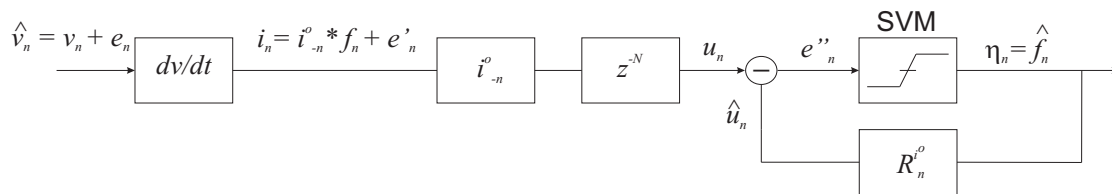


Figura 4.19: Esquema de bloques del algoritmo MSA alternativo para registros obtenidos mediante SMO.

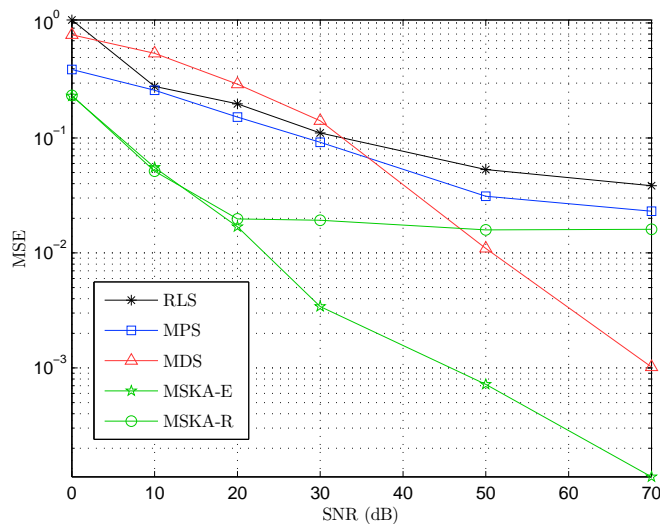


Figura 4.20: Prestaciones de los algoritmos de reconstrucción para distintos valores de la SNR.

4.3.6. Comparativa entre algoritmos

La Figura 4.20 ilustra el comportamiento de los distintos algoritmos de estimación de las corrientes cardiacas, para distintos valores de la relación señal al ruido. Concretamente, se estudian las prestaciones de los algoritmos MPS, MDS y MSKA desde el punto de vista del MSE normalizado, cometido al estimar la corriente en forma de pulso utilizada en los ejemplos previos para distintos valores de la SNR. Para el algoritmo MSKA se han obtenido dos resultados, correspondientes a la utilización bien de la secuencia de autocorrelación estimada (MSKA-E), bien de la secuencia de autocorrelación real (MSKA-R) como núcleo de la SVR.

Las prestaciones del MSKA-E destacan por encima del resto en todo el rango de la SNR, superando en el peor de los casos en casi un orden de magnitud el comportamiento del algoritmo RLS. El funcionamiento del algoritmo MSKA-R es también bastante aceptable, especialmente para valores bajos de la SNR. A partir de SNR= 20 dB, sin embargo, las prestaciones del algoritmo no mejoran a medida que el nivel de ruido disminuye. Esta saturación se debe a la morfología de la señal estimada (Figura 4.21 (a)). Si bien la señal reconstruida se ajusta casi perfectamente a la señal original, la deflexiones negativas observadas ante el cambio abrupto del pulso y la limitación del valor máximo estimado (fenómenos

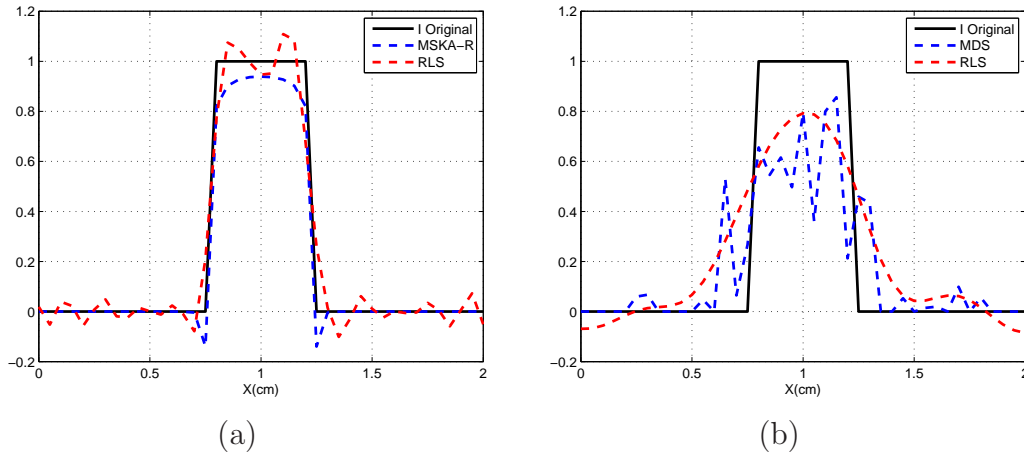


Figura 4.21: Variación espacial para $SNR = 20$ dB. (a) MSAK-R y (b) MDS.

que tienen lugar a partir de $SNR = 30$ dB), imponen una cota superior en el valor del MSE.

En el caso del MDS, éste proporciona una buena estimación, en términos del MSE, para valores elevados de la SNR. En contraposición, presenta el peor comportamiento para valores de la SNR por debajo de los 30dB. La Figura 4.21 (b) muestra un ejemplo de funcionamiento del MDS para $SNR = 20$ dB. Cómo puede apreciarse, los multiplicadores de Lagrange (recuérdese que en el caso del MDS $\hat{i}_k = \eta_k$) no llegan a encontrar una situación estable en que se ajusten de forma adecuada a la señal original. Una posible causa de este comportamiento puede atribuirse a la búsqueda de los parámetros libres de la SVR, que si bien en todos los casos supone una tarea compleja que se lleva a cabo de forma exhaustiva, en el MDS, además, no proporciona el valor óptimo de trabajo.

Por último, el MPS presenta unas prestaciones ligeramente superiores al RLS y bastante inferiores al MSKA-E para el rango completo de valores de la SNR. Con todo, el comportamiento del MPS es el esperado de un modelo de señal que proporciona una corriente estimada no dispersa, que por tanto no consigue un ajuste tan preciso como el resto de algoritmos derivados de la metodología SVM de regresión en el RKHS.

4.4. Resultados

Con objeto de analizar el comportamiento de los algoritmos SVM en situaciones realistas, se consideran dos escenarios de trabajo, donde, en ambos casos, la información sobre las fuentes cardiacas y el potencial eléctrico registrado en distintas localizaciones, se obtiene a partir del modelo simplificado de tejido y del modelo de captación presentados en la Sección 4.2.1:

- *Corriente realista unidimensional.* En este caso, se tomará como referencia un modelo unidimensional de tejido cardiaco (representando una fibra

cardiaca aislada). La formulación, en forma de series espaciales, de los algoritmos SVM presentados en la sección precedente, sugiere realizar un análisis unidimensional como punto de partida para evaluar las prestaciones de cada uno de los métodos de reconstrucción propuestos.

Este escenario, además, resulta de gran interés para su posterior extensión a un escenario bidimensional, y por tanto, más cercano a una situación real, por dos motivos: en primer lugar, proporciona información sobre el algoritmo de reconstrucción óptimo (MPS, MDS o MSKA) y el funcionamiento del MSA. En segundo lugar, escenarios de trabajo más complejos, teniendo en cuenta un modelo bidimensional de tejido cardiaco, pueden resolverse siguiendo una metodología unidimensional.

- *Corriente realista bidimensional.* A partir de los resultados obtenidos en el escenario anterior, se analizará el comportamiento del algoritmo de reconstrucción óptimo y del algoritmo MSA en un modelo de tejido bidimensional, ante dos situaciones de interés clínico: propagación de un frente plano y activación eléctrica en el tejido cardiaco en forma de espiral.

4.4.1. Corriente realista unidimensional

En este caso, la corriente transmembrana en cada punto del tejido, entidad que constituye las fuentes cardiacas, se ha calculado a partir de la Ecuación (4.2), donde V_m se ha obtenido a partir del modelo simplificado de tejido. Supóngase un impulso eléctrico que barre una fibra cardiaca unidimensional en la dirección x a una velocidad de 50 cm/s. En estas condiciones, un potencial de acción con APD = 200 ms presenta una longitud espacial de $\lambda = CV \cdot \text{APD} = 10$ cm. La Figura 4.22 (a) ilustra esta situación, donde se representa la variación espacial del potencial de acción (V_m) y de la corriente transmembrana (I_m), en una fibra cardiaca unidimensional de 12 cm de largo. Como puede apreciarse, durante la despolarización se produce una variación muy rápida en la corriente transmembrana, producida por el cambio brusco del potencial de membrana ante la apertura de los canales de sodio (Sección 2.3).

Dada la corriente transmembrana (o fuentes cardiacas) en cada punto espacial del tejido cardiaco, es posible calcular el EGM asociado a cada punto de captación utilizando el modelo simplificado de captación (Ecuación (4.4)). Teniendo en cuenta que se tiene el mismo número de electrodos que de elementos de corriente, el resultado de (4.4) es una distribución espacial del potencial eléctrico registrado (Figura 4.22 (b)). A partir de la información del EGM (espacial), se evalúan las prestaciones de los algoritmos propuestos en la reconstrucción de la corriente transmembrana para distintos niveles de ruido. Superpuesto al trazo continuo correspondiente a un EGM sin ruido, la Figura 4.22 (b) muestra también un ejemplo de EGM contaminado con ruido blanco aditivo gaussiano para un valor de SNR = 10 dB.

Si bien en la Figura 4.22 (a) sólo se distingue una deflexión rápida en el trazo de la corriente transmembrana, en ella, sin embargo, pueden identificarse dos

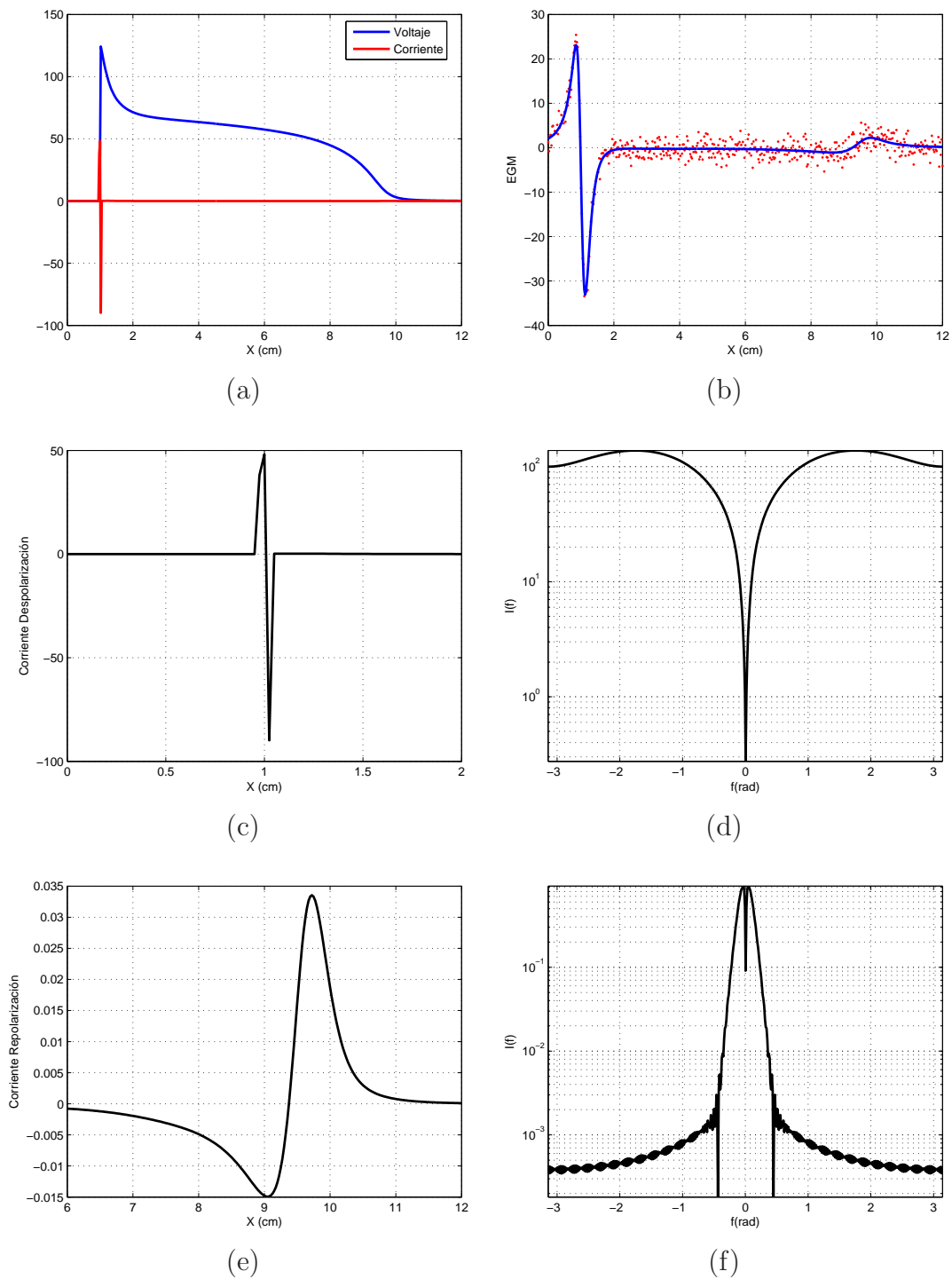


Figura 4.22: Modelo de tejido unidimensional. (a) Voltaje y corriente transmembrana obtenidos para un potencial de acción con $APD = 200$ ms recorriendo el tejido cardiaco en la dirección x a 50 cm/s. El voltaje ha sido escalado para apreciar la sincronización entre el instante de despolarización y el inicio del potencial de acción. (b) EGM resultante y EGM ruidoso (trazo continuo y puntos, respectivamente) calculado a partir del modelo de captación. (c) Corriente transmembrana durante la despolarización. (d) Espectro de la corriente transmembrana durante la despolarización. (e) Corriente transmembrana durante la repolarización. (f) Espectro de la corriente transmembrana durante la repolarización.

instantes de tiempo (o localizaciones) distintos que tienen un efecto directo sobre el EGM registrado, y por tanto, aportan información de interés electrofisiológico. Por un lado, la despolarización del tejido cardiaco (Figura 4.22 (c)), en que la corriente transmembrana varía bruscamente en un intervalo de tiempo muy pequeño (o equivalentemente en una región muy estrecha), cuyo efecto se refleja en el EGM como una deflexión rápida. El espectro de la corriente de despolarización, por tanto, se sitúa en las altas frecuencias (Figura 4.22 (d)). Por otro lado, la repolarización del tejido cardiaco (Figura 4.22 (e)), en que la corriente transmembrana varía lentamente en un rango dinámico mucho más estrecho comparado con la corriente de despolarización y por ello, su contribución al EGM puede apreciarse en forma de una variación lenta que indica el final del potencial de acción. El espectro de la corriente de despolarización se encuentra, así pues, en las bajas frecuencias (Figura 4.22 (f)).

Dadas las distintas características de los procesos de despolarización y repolarización, en la resolución del problema inverso, se tratarán cada uno de estos instantes (o regiones) de forma independiente. La forma de onda de la corriente de despolarización puede identificarse como una secuencia dispersa, en la que la mayoría de los valores que la componen son nulos o pueden considerarse nulos. Por ello, la corriente de despolarización se constituye como un candidato perfecto sobre el que aplicar los algoritmos SVM que siguen una formulación del problema en el Dual, para los que, como se demostró anteriormente, se obtiene una solución dispersa. A diferencia de la corriente de despolarización, la lenta variación de la corriente de repolarización no proporciona una secuencia dispersa, y por tanto, es de esperar que con los algoritmos Duales no se obtengan unos resultados que destaquen sobre el resto.

A continuación se presentan los resultados relativos a la resolución del problema inverso para la corriente de despolarización y repolarización. En un último apartado, se evalúan las prestaciones del algoritmo MSA para detectar los instantes de despolarización del tejido cardiaco.

Corriente transmembrana de despolarización

La Figura 4.23 muestra las prestaciones de los algoritmos SVM de reconstrucción de la corriente transmembrana durante la despolarización para distintos valores de la SNR. El algoritmo MSKA-R se ha descartado en la representación gráfica dados sus pobres resultados. Se puede observar que, al igual que sucedía en el ejemplo sintético, las prestaciones del algoritmo MSKA-E destacan por encima del resto. El comportamiento del MDS, sin embargo, mejora para SNRs bajas con respecto a los ejemplos presentados en la Sección 4.3, debido a la morfología de la corriente de despolarización, que resulta adecuada para este algoritmo Dual. Si bien tanto el MSKA-E como el MDS proporcionan las mejores prestaciones, cabe destacar que la solución óptima es muy sensible a los parámetros libres de la SVM, y pequeñas variaciones en sus valores producen un incremento sustancial en el MSE. En el caso del MPS, sus prestaciones son las esperadas, mejorando ligeramente el resultado del RLS.

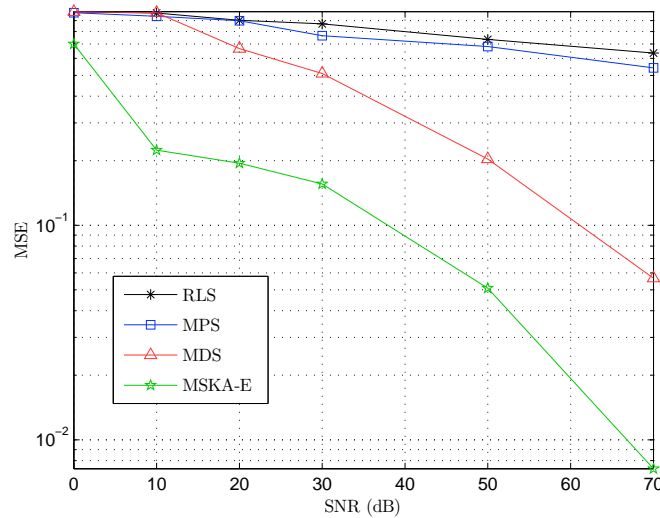


Figura 4.23: Prestaciones (MSE normalizado) de los algoritmos SVM de reconstrucción de la corriente transmembrana durante la despolarización para distintos valores de la SNR.

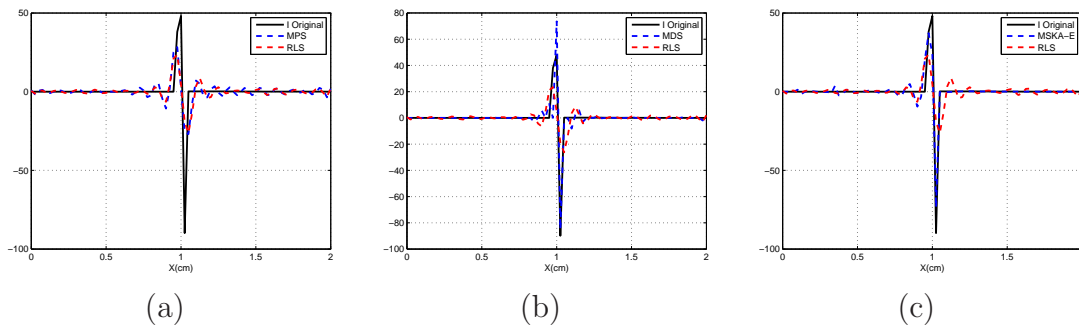


Figura 4.24: Ejemplos de reconstrucción de la corriente de despolarización a partir de un EGM simulado para SNR = 50 dB. En todos los casos el resultado se compara con el algoritmo RLS. (a) MPS. (b) MDS. (c) MSKA-E.

Un ejemplo de reconstrucción de la corriente transmembrana para los distintos algoritmos se presenta en la Figura 4.24. El MPS (Figura 4.24 (a)), proporciona una solución muy parecida al RLS, mientras que el MDS (Figura 4.24 (b)) y el (Figura 4.24 (c)) el resultado se ajusta de forma muy aproximada a la corriente original, sin oscilaciones en los valores nulos.

Corriente transmembrana de repolarización

La Figura 4.25 muestra las prestaciones de los algoritmos SVM de reconstrucción de la corriente transmembrana durante la repolarización para distintos valores de la SNR. En este caso, el MPS proporciona los mejores resultados por delante del resto de algoritmos, superando ligeramente al MSKA-E. La variación suave de la corriente durante la despolarización proporciona una secuencia no dispersa, donde el MPS se constituye como el algoritmo óptimo para su reconstrucción (Fi-

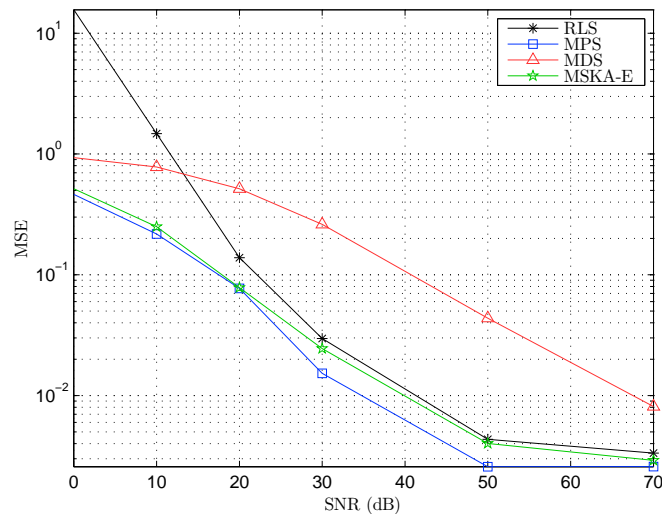


Figura 4.25: Prestaciones (MSE normalizado) de los algoritmos SVM de reconstrucción de la corriente transmembrana durante la repolarización para distintos valores de la SNR.

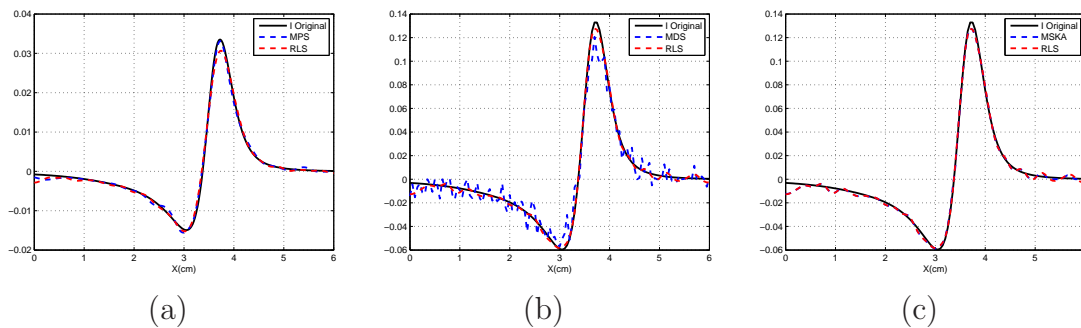


Figura 4.26: Ejemplos de reconstrucción de la corriente de repolarización a partir de un EGM simulado para $SNR = 50$ dB. En todos los casos el resultado se compara con respecto al algoritmo RLS. (a) MPS. (b) MDS. (c) MSKA-E

gura 4.26 (a)). A pesar de trabajar con una secuencia no dispersa, el MSKA-E proporciona un resultado bastante aceptable (Figura 4.26 (c)), muy por encima del MDS, algoritmo que también está formulado según una metodología Dual. Destacan, además, las buenas prestaciones del MPS y del MSKA-E para valores de la SNR bajas, donde el RLS falla en la reconstrucción. Por el contrario, el MDS se constituye como el peor algoritmo en este escenario, para el cual la solución siempre oscila, no ajustándose de forma adecuada a la corriente original (Figura 4.26 (b)).

A la vista de los resultados anteriores, se puede afirmar que el MSKA-E constituye el algoritmo de reconstrucción que, en el computo de las dos situaciones analizadas, esto es, durante la despolarización y la repolarización, mejores resultados proporciona.

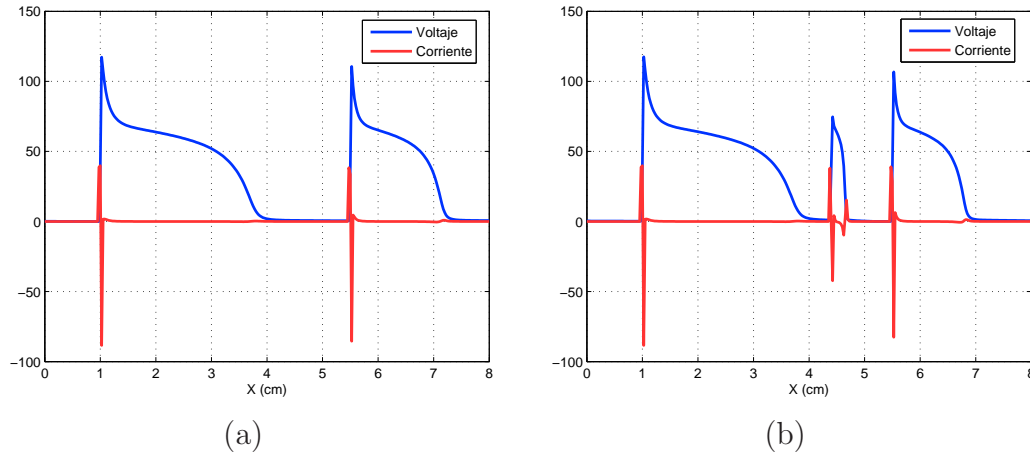


Figura 4.27: Elementos para el análisis de prestaciones del algoritmo MSA. (a) Estudio 1, ritmo sinusal. (b) Estudio 2, despolarización prematura.

Modelo de señal adaptado

El MSA ha sido desarrollado para detectar los instantes de despolarización de la actividad eléctrica del corazón, a partir de la convolución del voltaje registrado en cada punto del tejido cardiaco v_k , con una corriente prototipo i_k^o adaptada a la morfología de la corriente de despolarización. De esta forma, y eligiendo el núcleo de la SVM de forma adecuada, se estiman los instantes de despolarización \hat{f}_k .

Una vez elegido el núcleo SVM y la corriente prototipo, el funcionamiento del algoritmo MSA dependerán de la variabilidad en los datos, esto es, la variabilidad en la corriente de despolarización. Por ello, para analizar las prestaciones del algoritmo MSA se han estudiado dos situaciones:

- *Estudio 1*, Figura 4.27 (a). En este escenario de trabajo una fibra cardiaca unidimensional del 8 cm ($CV = 20$ cm/s) es estimulada en dos instantes de tiempo suficientemente separados, de forma que la corriente de despolarización es prácticamente idéntica de un instante al siguiente. Este escenario representa una situación de despolarización del tejido cardiaco cuasi-estacionaria.
- *Estudio 2*, Figura 4.27 (b). En este caso, la misma fibra cardiaca unidimensional es estimulada en tres instantes de tiempo, el segundo de los cuales representa una estimulación prematura (con un DI muy corto), y por tanto la corriente de despolarización (además de la repolarización) se ve afectada tanto en su forma de onda como en su amplitud.

En la aplicación del MSA presentado en la sección anterior, se escogió como corriente prototipo una corriente de la misma morfología que la corriente transmembrana. En este caso, dada la rápida variación de la corriente de despolarización se utilizarán dos corrientes prototipo distintas. De un lado, una corriente de despolarización calculada a partir de un potencial de acción prototipo (Figura 4.28

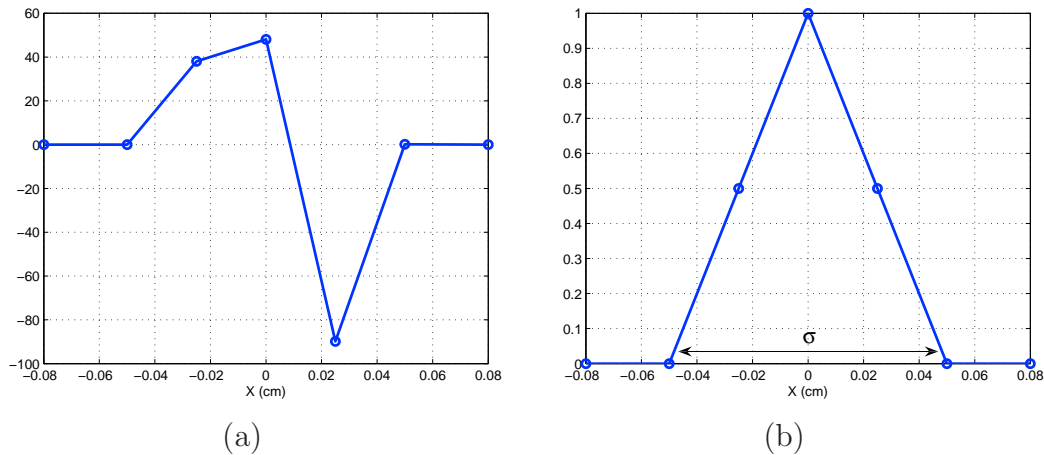


Figura 4.28: Elementos para el análisis de prestaciones del algoritmo MSA. (a) Corriente prototipo cuya morfología coincide con la corriente de despolarización. (b) Corriente prototipo de morfología triangular y anchura σ variable.

(a)), cuya morfología refleja todos los cambios de la corriente transmembrana durante la repolarización. De otro lado, una corriente de despolarización triangular (Figura 4.28 (b)), con anchura σ variable, de forma que, variando el valor de σ esta corriente puede adaptarse a las distintas deflexiones de la corriente de despolarización. La definición de una corriente prototipo de despolarización triangular ha sido incluida en este estudio para evaluar las prestaciones del algoritmo MSA en situaciones (reales) en que no se pueda estimar, o se desconozca totalmente, la morfología de la corriente prototipo de despolarización.

La Figura 4.29 ilustra las prestaciones, en términos del MSE normalizado, del algoritmo MSA en la detección de los instantes de despolarización para distintos valores de la SNR, cuando se utiliza la corriente prototipo definida en la Figura 4.27 (c), de ahora en adelante denominada *corriente prototipo de despolarización*. Puede apreciarse cómo las prestaciones del MSA son buenas en ambos escenarios de trabajo, si bien, como es lógico, el error asociado al *Estudio 2* tiene asociado un error ligeramente superior en la estimación de los instantes de despolarización.

Un ejemplo de funcionamiento del algoritmo MSA bajo la corriente prototipo de despolarización, para valores de SNR = 10 y 50 dB se presenta en la Figura 4.30. En todos los casos, se observa un buen comportamiento del algoritmo para el que, si bien se obtienen espículas casi aisladas en los instantes de despolarización, la amplitud de las mismas no llega a su valor óptimo, encontrándose siempre por debajo del valor esperado. De nuevo, este hecho puede atribuirse a la búsqueda de los parámetros libres de la SVM, que ha de realizarse de forma exhaustiva, y dada la carga computacional, no se garantiza que encontremos el valor óptimo en todos los casos. Las diferencias del algoritmo asociadas a los distintos valores de la SNR son lógicas (paneles superiores frente a inferiores), dado que, a mayor SNR, mejores prestaciones se observan. Destaca, el buen funcionamiento del MSA en el *Estudio 2*, tal y como se comentó en la Figura 4.29, demostrándose la robustez de este algoritmo. Desde el punto de vista de la reconstrucción de la secuencia

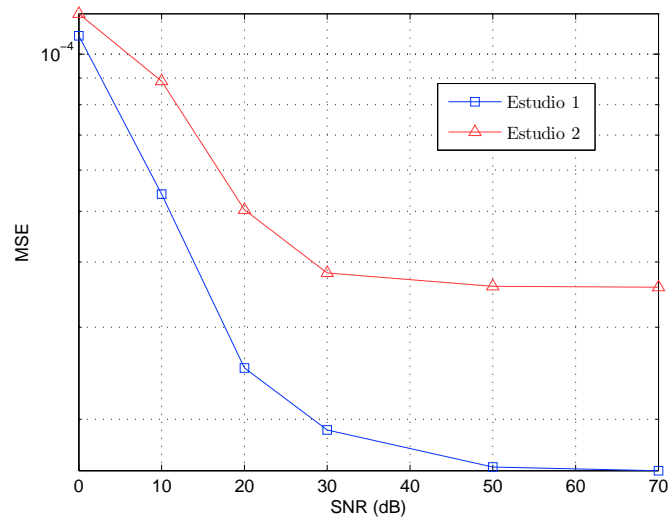


Figura 4.29: Prestaciones del algoritmo MSA con la corriente prototipo de despolarización, en los dos escenarios de trabajo, para distintos valores de la SNR.

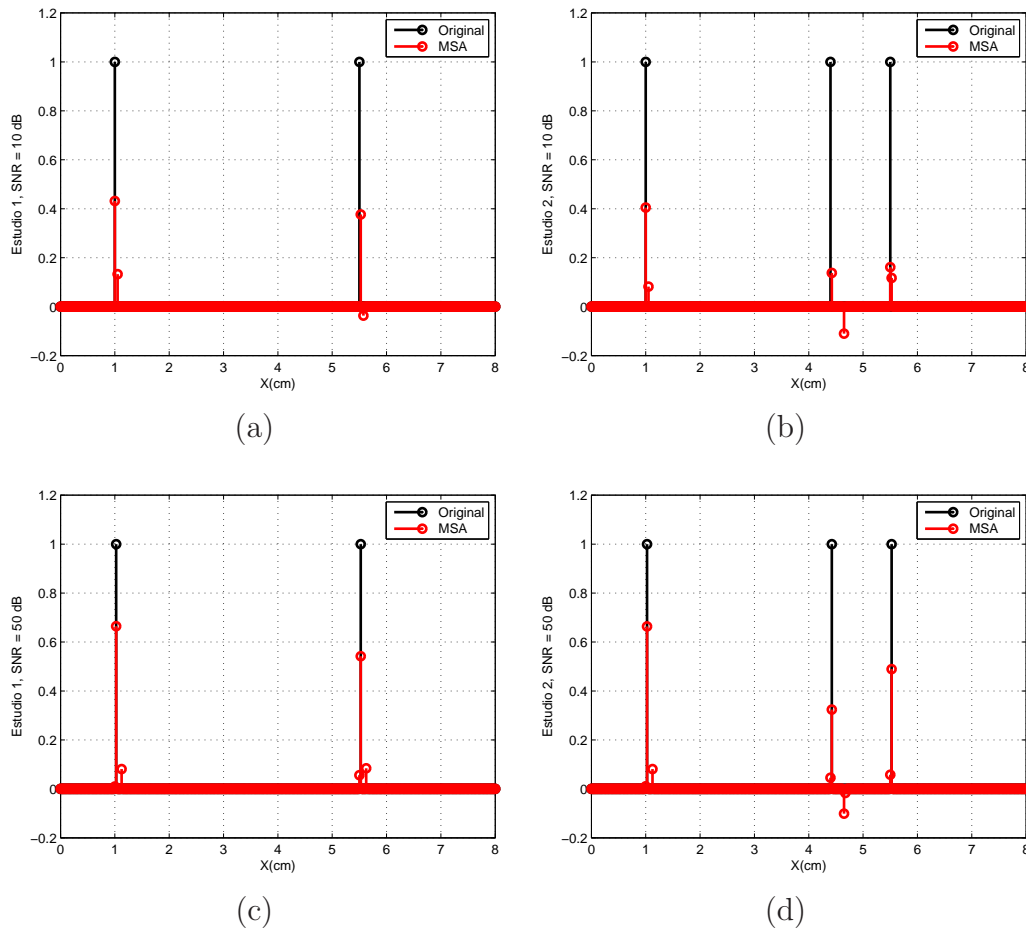


Figura 4.30: Estimación de la secuencia de instantes de despolarización \hat{f}_k para (a) Estudio 1, SNR = 10 dB. (b) Estudio 2, SNR = 10 dB. (c) Estudio 1, SNR = 50 dB. (d) Estudio 2, SNR = 50 dB.

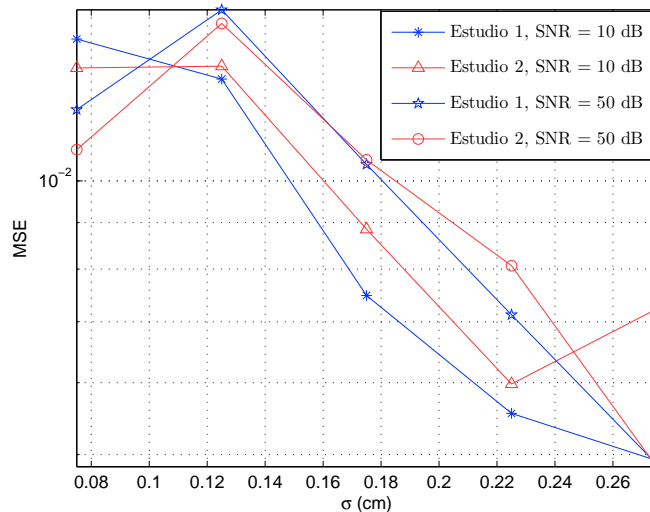


Figura 4.31: Prestaciones del MSA con la corriente prototipo triangular, en los dos escenarios de trabajo, para distintos valores de σ .

de instantes de despolarización \hat{f}_k , puede apreciarse cómo en todos los casos, y especialmente en el *Estudio 2*, para SNR = 50 dB, la estimación proporcionada por el algoritmo no sólo aporta información del tiempo de activación, sino también de la amplitud de la corriente estimada, poniendo de manifiesto, en este ejemplo, que la corriente de despolarización correspondiente al segundo estímulo presenta una corriente de transmembrana menor. En este sentido, se observa también que, la corriente corriente de repolarización del segundo estímulo, de amplitud mayor de lo normal, también se refleja en la estimación proporcionada por el MSA en forma de una pequeña delta de valor negativo.

En la Figura 4.31 se representa el comportamiento del algoritmo MSA cuando se utiliza una *corriente prototipo triangular* con distintas anchuras σ , para valores de la SNR = 10 y 50 dB. En términos del MSE, puede apreciarse cómo a mayor σ , menor error se comete en la estimación de los instantes de despolarización. Este resultado resulta esperado, dado que cuanto menor sea σ , más parecido a una delta será la corriente prototipo, y en ese caso, ésta se adaptaría a cada una de las deflexiones de la corriente transmembrana, lo que no resultaría óptimo en términos de MSE puesto que aumentaría el nivel de espurios. Por otro lado, destaca el hecho de que las prestaciones del algoritmo son mejores para SNR = 10 dB comparado con SNR = 50 dB. La explicación a este fenómeno se encuentra en la Figura 4.32, la cual representa distintos ejemplos de reconstrucción de \hat{f}_k para un valor de SNR = 10 y distintas anchuras σ en los dos escenarios de trabajo. Si bien en términos de MSE resulta adecuado utilizar una σ elevada, en términos de número de elementos distintos de cero (o espurios) el resultado no es óptimo. Al contrario de lo que se esperaba, a menor σ , mayor error se comete en la estimación de la amplitud de las deltas, pero el número de espurios se reduce. Por esta razón, el MSE es ligeramente superior para los valores de sigma pequeños en relación con valores más elevados. Sin embargo, el menor MSE, tal y como se comprueba en

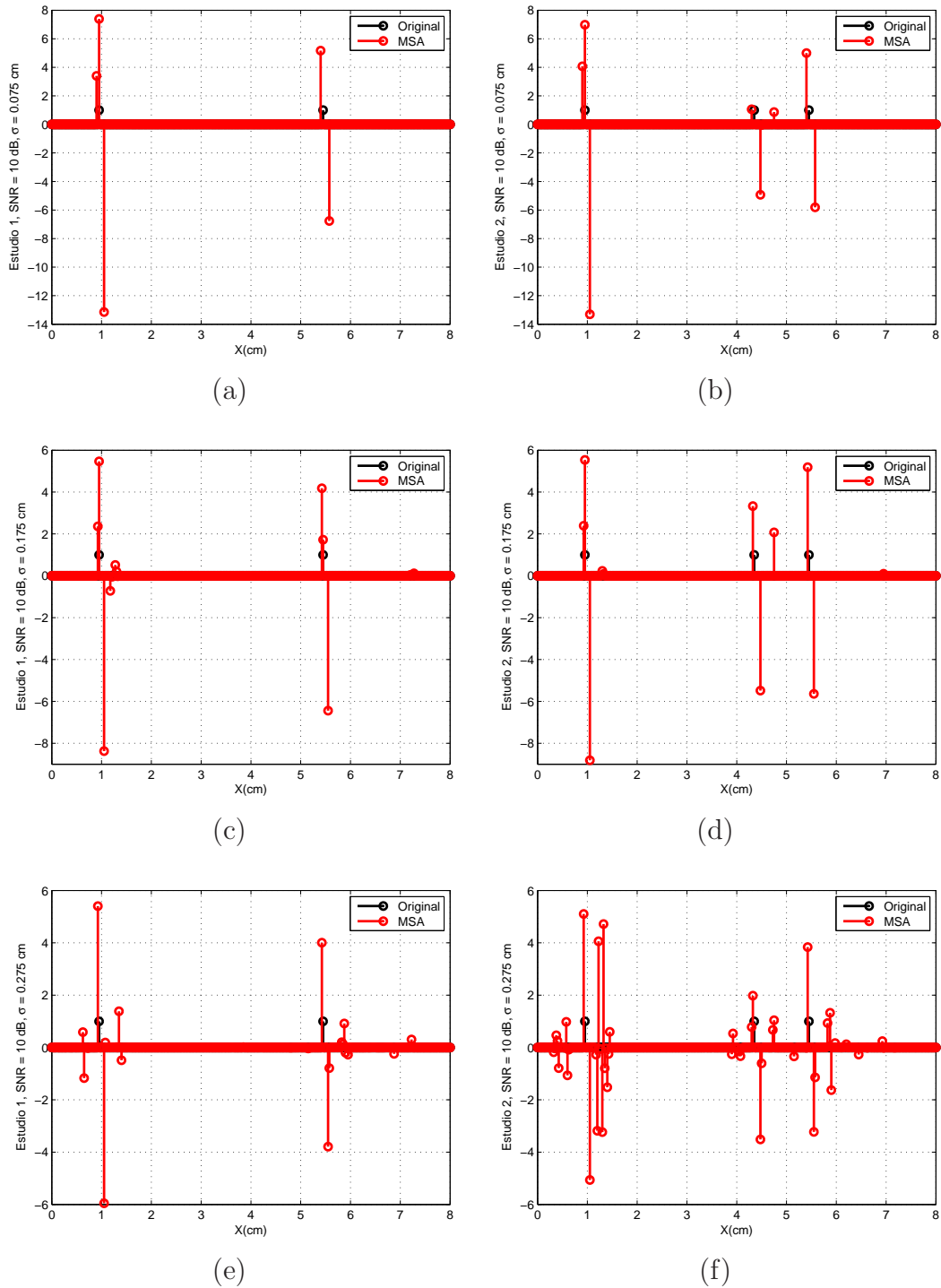


Figura 4.32: Estimación de la secuencia de instantes de despolarización $\{\hat{f}_k\}$ en los dos escenarios de trabajo, para $SNR = 10$ dB y distintos valores de σ .

la Figura 4.32, no garantiza una reconstrucción óptima, y por ello, las diferentes prestaciones del algoritmo para los valores $\text{SNR} = 10$ y 50 tienen que entenderse bajo estas consideraciones.

La corriente prototipo en forma triangular resulta adecuada para reconstruir los instantes de despolarización en situaciones reales, donde no se tiene acceso a la corriente transmembrana. No obstante, su utilización conlleva una serie de restricciones. En primer lugar, el error de estimación, para todos los valores de σ , es mayor en este caso comparado con el MSA empleado la corriente prototipo de despolarización (4.29 vs 4.31). En segundo lugar, la corriente triangular trata de adaptarse a cada una de las deflexiones de la corriente de despolarización (Figura 4.32), y por ello, siempre está presente en la reconstrucción una delta de gran amplitud de valor negativo, que refleja el valor mínimo de la corriente transmembrana. En tercer lugar, si bien la estimación de los instantes de despolarización es mejor (en términos de lóbulos secundarios) para valores pequeños de σ , ésta presenta un MSE mayor, comparado con valores de σ elevados, y por tanto, el criterio de selección de los parámetros libres de la SVM no resulta nada sencillo. En este sentido, hay que destacar que la amplitud de la corriente prototipo se ha mantenido constante. Incluyendo esta variable como parámetro libre a determinar se obtendrían mejores resultados, pero la complejidad de la búsqueda se escapa de los propósitos de este estudio.

4.4.2. Corriente realista bidimensional

A partir del análisis realizado en la sección precedente para una fibra cardíaca unidimensional, en esta sección se estudian las prestaciones del algoritmo MSKA-E y del MSA bajo la corriente prototipo de despolarización en una porción de tejido cardíaco que se extiende en dos dimensiones. Concretamente, se analizará el comportamiento de los algoritmos de reconstrucción óptimos, adaptados convenientemente a un escenario 2D, en dos situaciones de interés clínico:

- Frente de onda plano, Figura 4.33 (a) y (b). Mediante la utilización del modelo simplificado de tejido, la estimulación simultánea de columna izquierda en una porción bidimensional de tejido cardíaco de 2×2 cm (20×20 elementos) produce un frente de onda plano que se desplaza a CV constante en la dirección x (Figura 4.33 (a)). Aplicando (4.2), se obtienen las fuentes eléctricas generadas en el tejido cardíaco, esto es, la corriente transmembrana (Figura 4.33 (b)), que constituye la variable a estimar.
- Activación eléctrica cardíaca en forma de espiral, Figura 4.33 (c) y (d). Empleando el mismo modelo simplificado de tejido que en el caso del frente plano, y estimulando perpendicularmente a la propagación de un frente plano en la cola refractaria, se genera un frente de activación en forma de espiral cuya CV decrece cuanto más cerca se está del centro de rotación (Figura 4.33 (c)). Las fuentes eléctricas tienen lugar en las regiones donde se produce una transición en el valor de voltaje de un punto a otro ($\nabla V_m \neq 0$), y por ello, la

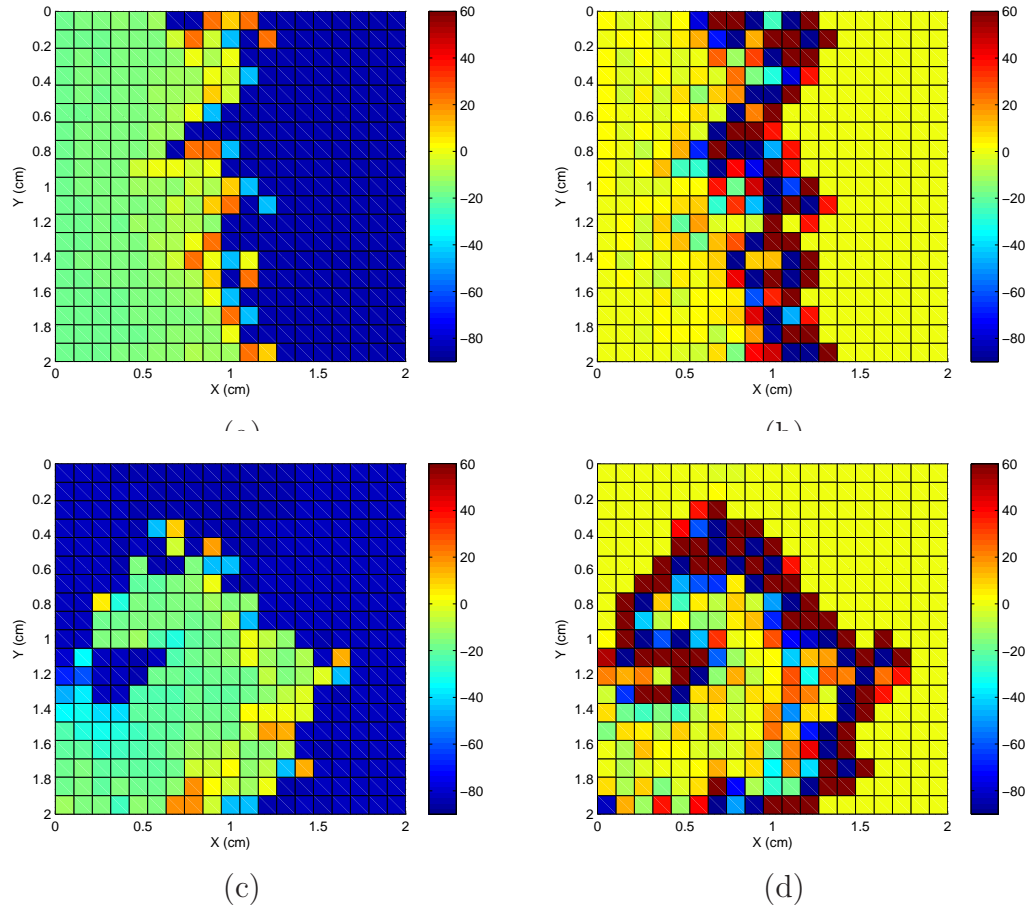


Figura 4.33: *Modelo simplificado de tejido bidimensional de 2×2 cm, en dos situaciones distintas. El valor de cada elemento del tejido se recoge en forma de una escala de colores. Frente de onda plano : (a) voltaje transmembrana, (b) corriente transmembrana. Activación en forma de espiral: (c) voltaje transmembrana (d) corriente transmembrana.*

corriente transmembrana proporciona información del frente de despolarización, que en este caso, como puede observarse, presenta una forma de onda en espiral (Figura 4.33 (d)).

Dada la imagen (en un instante de tiempo fijo) de la corriente transmembrana (fuentes eléctricas, Figura 4.33 (b) y (d)), el objetivo de esta sección es estudiar el comportamiento del algoritmos de reconstrucción de la corriente eléctrica (MSKA-E) y de la secuencia de activación (MSA), a partir de la información de los EGMs registrados en cada punto de captación⁷, para distintos valores de la SNR.

⁷Recuérdese que se tiene el mismo número de elementos de corriente, o fuentes eléctricas, que de elementos de registro, o electrodos.

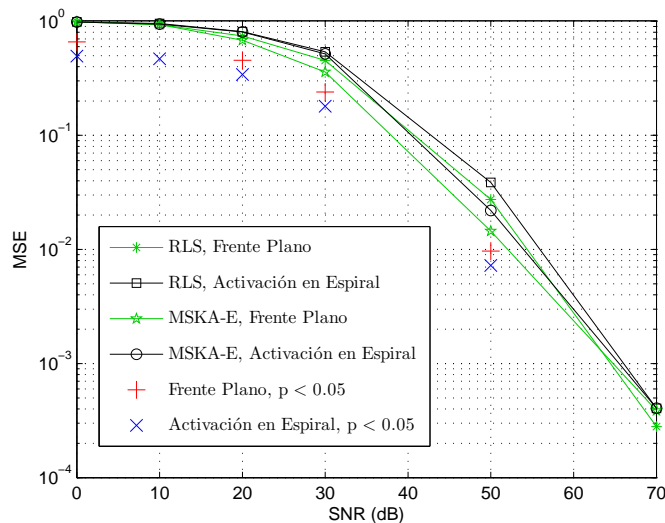


Figura 4.34: Prestaciones del algoritmo MSKA-E para distintos valores de la SNR en dos situaciones de interés clínico. Los símbolos + y \times , indican diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.05) entre las prestaciones (MSE promedio) del algoritmo MSKA-E y del algoritmo RLS para un frente plano de activación y una activación en forma de espiral, respectivamente.

Reconstrucción de la corriente transmembrana

La Figura 4.34 recoge los resultados obtenidos en la reconstrucción de las fuentes eléctricas mediante el algoritmo MSKA-E para distintos valores de la SNR, en las dos situaciones bajo estudio, cuando se compara con respecto al algoritmo RLS. Para cada valor de la SNR, se representa el MSE promedio tras 50 realizaciones del experimento, una vez que se ha fijado el punto de trabajo óptimo, obtenido mediante una búsqueda exhaustiva de los parámetros libres de la máquina γ, C, ε . Desde el punto de vista del MSE, ambos algoritmos de reconstrucción presentan un comportamiento bastante aceptable, si bien las prestaciones del algoritmo MSKA-E superan ligeramente al algoritmo RLS, especialmente para valores medio-altos (20-50 dB) de la SNR. Las diferencias entre las prestaciones (MSE promedio) de los algoritmos han sido evaluadas mediante el test *t-student* o el test de *Wilcoxon* pareados, dependiendo de la naturaleza normal o no de la distribución muestral, respectivamente. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las prestaciones del algoritmo MSKA-E y del algoritmo RLS para todos los valores de la SNR y en los dos escenarios de trabajo, salvo para SNR = 70 dB, y SNR = 10 dB (sólo en el caso del frente plano de activación). En el caso de SNR = 10 dB, el p -valor asociado tiene un valor $p = 0.09$, por lo que se puede atribuir este resultado a un pequeño desajuste en los parámetros libres. Para SNR = 70 dB, el comportamiento de los dos algoritmos es muy similar, demostrando el límite en la capacidad de reconstrucción del algoritmo MSKA-E.

No obstante, en comparación con los resultados obtenidos para una fibra cardíaca unidimensional (Figura 4.23), las diferencias entre el MSKA-E y el RLS, en

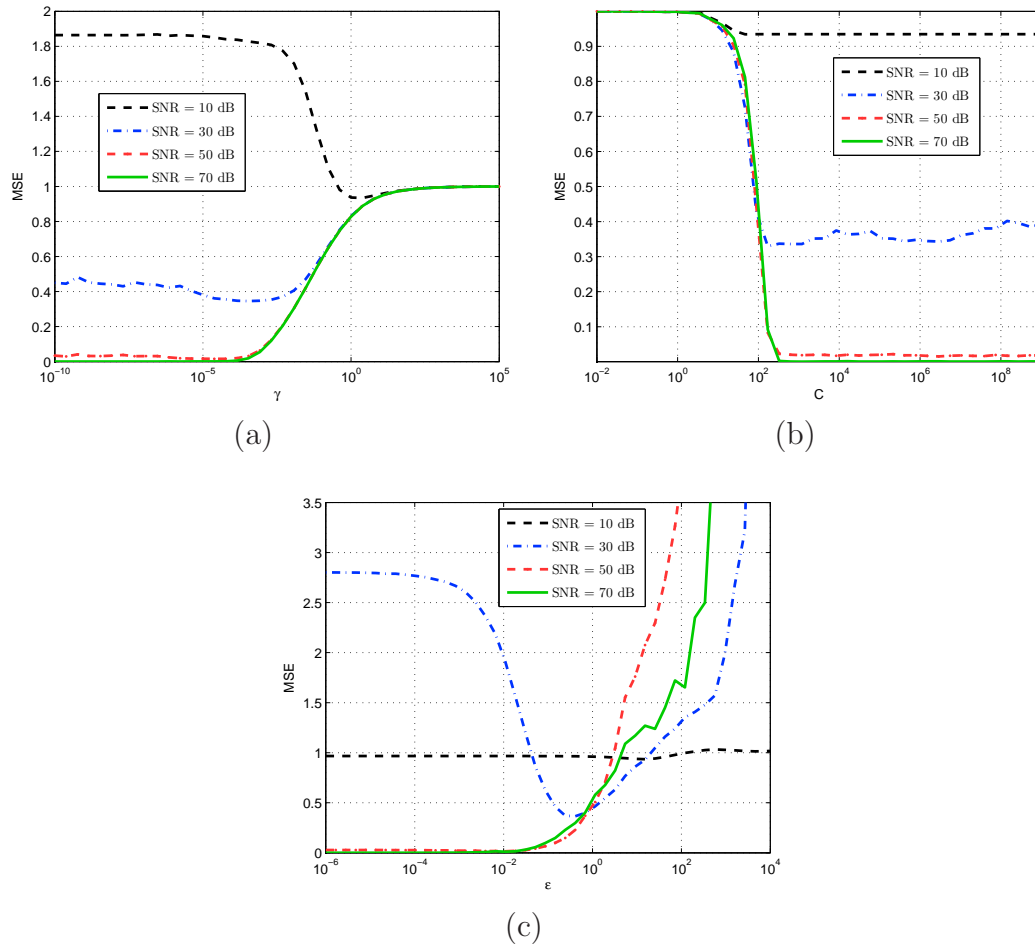


Figura 4.35: Prestaciones del algoritmo MSKA-E para distintos valores de la SNR y de los parámetros libres de la SVM: (a) γ , (b) C y (c) ϵ .

este ejemplo bidimensional, han disminuido considerablemente. La utilización de la SVM en su fase de entrenamiento, especialmente para registros con un gran número de elementos, está limitada por la carga computacional asociada a la búsqueda de los parámetros libres de la máquina. En este sentido, para limitar el número de elementos que componen el modelo simplificado de tejido, se ha escogido una frecuencia de muestreo ([muestras/cm]) pequeña, por lo que la representación de la actividad eléctrica no es muy detallada, y así se disminuyen los grados de libertad en la solución, limitando con ello, las posibles diferencias entre los algoritmos.

La determinación del punto de trabajo de la SVM es un aspecto crucial para asegurar el comportamiento óptimo de los algoritmos SVM. Esta tarea se realiza normalmente bien en función de consideraciones teóricas [34, 126], bien mediante búsqueda exhaustiva por medio de técnicas de validación cruzada o remuestreo *bootstrap* [220]. La Figura 4.35 representa la variación del MSE en función de cada uno de los parámetros libres de la SVM para distintos valores de la SNR. Cada una de las gráficas ha sido calculada como el promedio del MSE obtenido entre la corriente estimada y la corriente original para 100 realizaciones, variando uno de

los parámetros libres y fijando los dos restantes al valor obtenido previamente tras una búsqueda exhaustiva del punto óptimo de trabajo, tomando como ejemplo el frente plano de activación cardiaca. Como puede apreciarse, existe un amplio rango de trabajo para C (panel (b)), mientras que en el caso de ε (panel (c)) y, en menor medida γ (panel (a)), se tiene una curva de error cóncava, que refleja un valor óptimo único. En el caso de γ una disminución de su valor con respecto al punto óptimo de trabajo, no supone un incremento significativo en el MSE cometido (panel (a), SNR = 30 dB). Si bien no se aprecia claramente, para SNR = 50, la variación con γ también muestra una curva de error cóncava. Destaca, a la vista de los resultados, el papel de ε . Este parámetro controla el nivel de *dispersión* de la solución y por ello, su contribución es fundamental para una estimación óptima de la secuencia original. A pesar de que en la escala de la figura no se aprecia salvo para SNR = 30 dB, en el rango de SNR = 10-50 dB (panel (c)), la curva del MSE presenta un mínimo bien definido, y una pequeña variación con respecto a este punto supone un incremento considerable del error cometido en la estimación de la corriente original.

Reconstrucción de la secuencia de activación

Siguiendo la misma metodología que en los ejemplos anteriores de aplicación del algoritmo MSA, estudiamos aquí la reconstrucción de los instantes de despolarización en un plano de tejido bidimensional, para dos valores de la SNR, concretamente para SNR = 10 y 50 dB. Puesto que no es posible definir una corriente prototipo de despolarización bidimensional, al contrario que en la reconstrucción (bidimensional) de la corriente transmembrana, realizamos en este caso una aproximación elemento a elemento. Esto es, se aplicará el algoritmo MSA de forma individual sobre la secuencia temporal unidimensional registrada en cada una de las localizaciones (elementos o píxeles) que conforman el modelo de tejido cardiaco. Como se explicó en la Sección 4.3.5, la aplicación del algoritmo MSA requiere definir una respuesta al impulso espacial, y por ello, es necesario transformar el dominio temporal asociado a la secuencia temporal registrada en cada píxel del tejido, a un dominio espacial, en el que aplicar la formulación MSA. Asumiendo una CV constante sobre el tejido, la escala espacial y la escala temporal siguen una relación lineal y, por tanto, es posible pasar de una escala a otra multiplicando simplemente por un factor de escala (CV). La Figura 4.36 (a) y (b) muestra la secuencia, espacial, del voltaje y la corriente registrada en dos localizaciones distintas del modelo de tejido cardiaco. Ambos registros, originalmente de longitud 0.8 s, muestran la propagación (a CV = 20 cm/s) de un frente plano de activación, cuya longitud espacial es de $\lambda = 0.8 \cdot 20 = 16$ cm. Tanto el voltaje como la corriente han sido escalados en la figura para apreciar los instantes de despolarización.

La aplicación del algoritmo MSA sobre los registros de corriente de la Figura 4.36 (a) y (b), utilizando una corriente prototipo de despolarización, para SNR = 10 y 50 dB está representada en los paneles (c-d) y (e-f), respectivamente. Como puede observarse la Figura 4.36 (c) y (e), los resultados para el píxel (10,18) son, a pesar del alto nivel de espurios, bastante aceptables, en tanto en

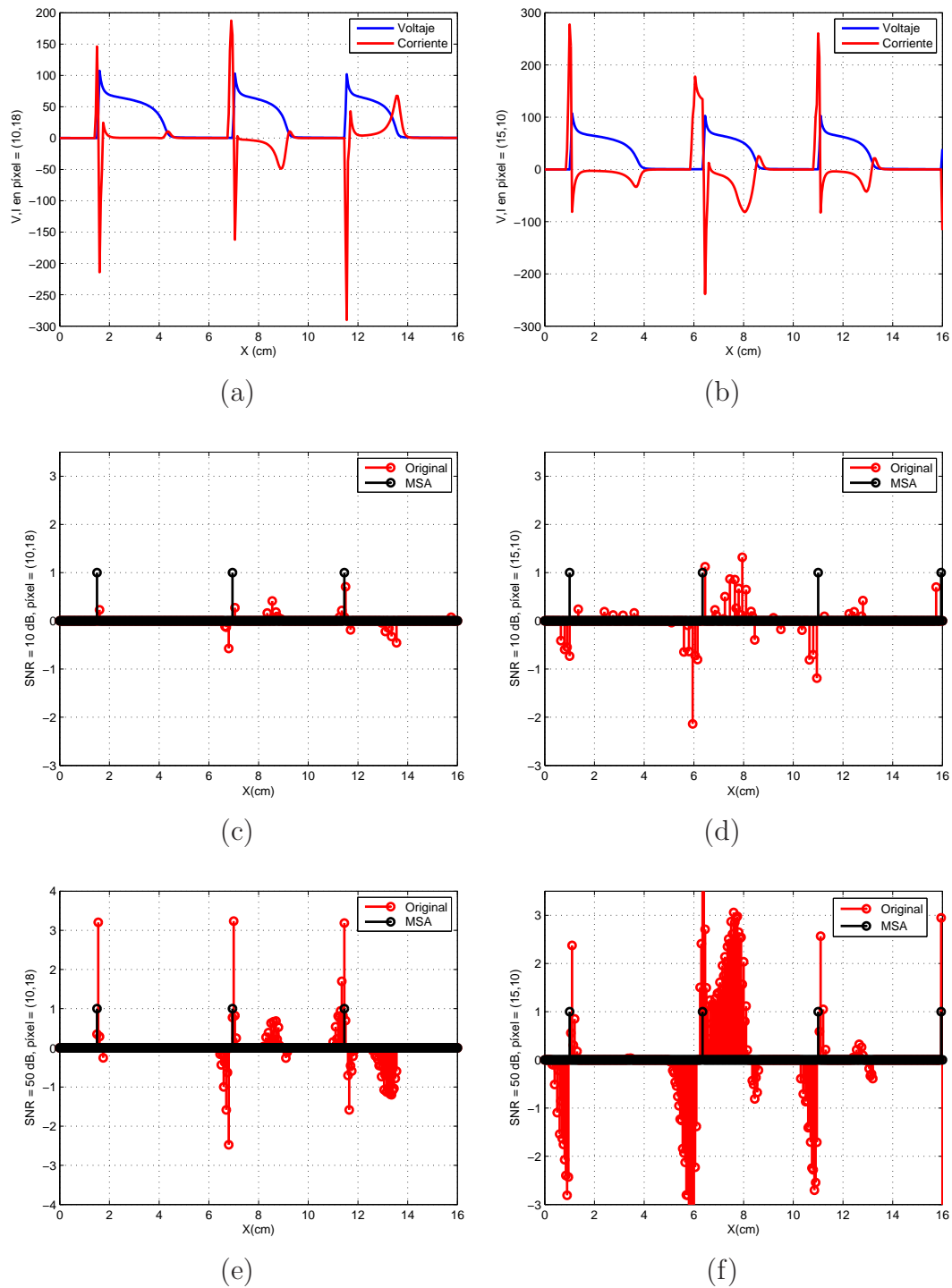


Figura 4.36: Resultados del algoritmo de reconstrucción de la secuencia de activación MSA. Secuencias, escaladas, del voltaje y corriente transmembrana, registradas en las coordenadas del modelo de tejido cardiaco bidimensional (a) (1, 1.8) cm, (b) (1.5, 1.0) cm. Comportamiento del algoritmo en los dos ejemplos seleccionados para SNR = 10 dB (c) y (d), y para SNR = 50 dB (e) y (f).

cuanto podría identificarse claramente el instante de despolarización utilizando un decisor *duro* sobre la salida *blanda* del algoritmo SVM, para un valor de decisión umbral prefijado *a priori*. Por otro lado, en el primero de los potenciales de acción representados, el instante de despolarización se reconstruye correctamente, mientras que para los dos siguientes puede apreciarse cómo la corriente de repolarización, de gran amplitud, afecta a la solución.

La morfología de la corriente de despolarización tiene consecuencias directas sobre la solución, tal y como se recoge en los resultados presentados para el píxel (15,10), Figura 4.36 paneles (b), (d) y (f). En este caso, la forma de onda de la corriente, para cada uno de los frentes de activación, no se aproxima a una corriente de despolarización prototipo (como podría ser la corriente asociada al primer potencial de acción de la Figura 4.36 (a)). Por esta razón, la solución proporcionada por algoritmo SVM no recoge los instantes de despolarización (panel (d), potenciales de acción 1 y 3), y tanto el número de espurios (panel (f), segundo potencial de acción), como su amplitud, aumentan considerablemente, descartando la posibilidad de utilizar un decisor duro para mitigar su efecto. El efecto de la desadaptación entre la corriente de despolarización y la corriente prototipo también está presente cuando se utiliza una corriente prototipo triangular (Figura 4.37).

En general, el comportamiento del algoritmo MSA en la reconstrucción de los instantes de despolarización puede considerarse medianamente aceptable. Este comportamiento es fruto de las suposiciones realizadas a la hora de utilizar como fuente de información los registros temporales de cada uno de los elementos del tejido. En primer lugar, la corriente de transmembrana en cada píxel no se corresponde con la corriente asociada a una fibra unidimensional, sino que se constituye como la contribución de una vecindad de elementos, y consecuentemente, su morfología no tiene por qué coincidir con una corriente transmembrana prototipo unidimensional. Así pues, el modelo de señal *adaptado* a una corriente prototipo unidimensional no siempre se adecuará a la morfología requerida. En segundo lugar, la suposición de CV constante no siempre es válida. En situaciones estacionarias (o quasi-estacionarias), como la propagación de un frente plano, esta suposición puede considerarse aceptable, sin embargo, en escenarios no estacionarios, como la propagación en forma de espiral, la velocidad de conducción no es igual para cada elementos del tejido, y por tanto, la solución SVM no proporcionaría el instante de despolarización correcto.

Basándonos en este primer análisis, exploramos el método de reconstrucción alternativo desarrollado en la Sección 4.3.5, el cual se fundamenta en la utilización de registros temporales. La Figura 4.38 recoge los resultados de esta nueva aproximación para detectar los instantes de despolarización bajo las mismas condiciones, SNR = 10 y 50 dB, que en el ejemplo presentado en la Figura 4.36. En este caso, se ha utilizado como secuencia prototipo una señal de forma triangular, como la analizada en el escenario unidimensional. A la vista de la figura, pueden identificarse claramente, en las dos localizaciones seleccionadas (Figura 4.38 (a) y (b)), y para los dos valores de SNR manejados, los instantes de despolarización. Para

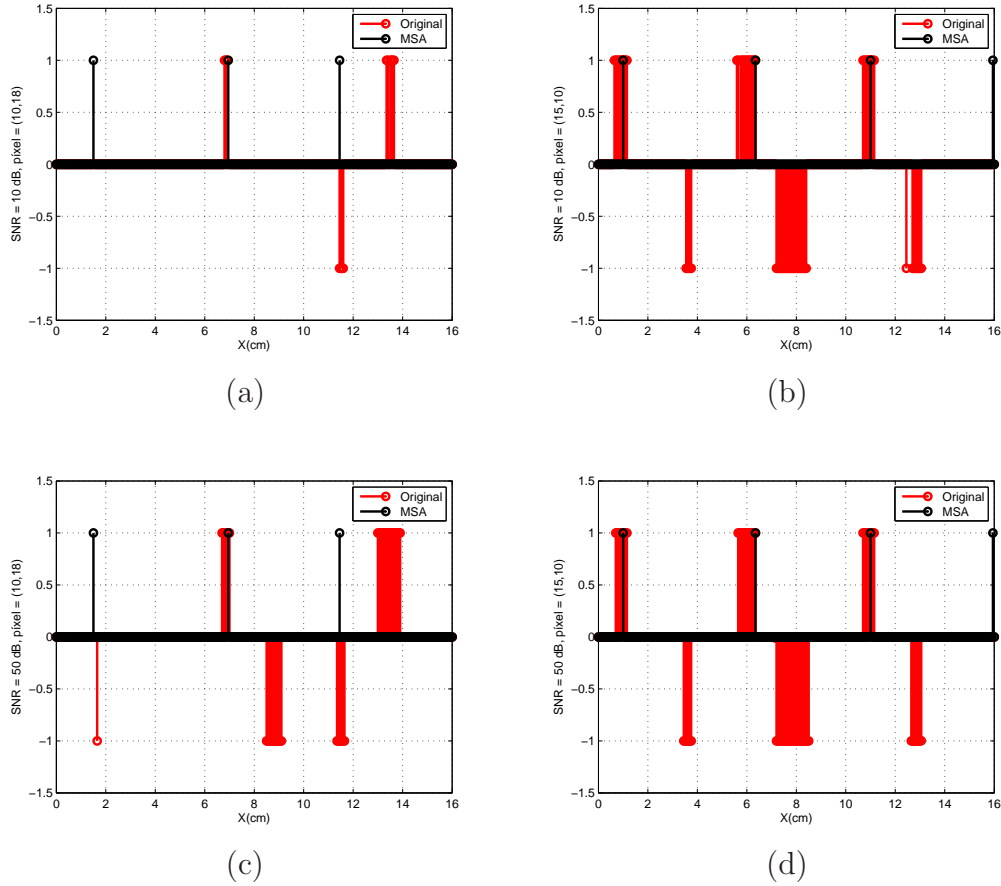


Figura 4.37: Resultados del algoritmo de reconstrucción de la secuencia de activación MSA mediante corriente prototipo triangular ($\sigma = 0.4$ cm). Comportamiento del algoritmo en los dos ejemplos seleccionados para $SNR = 10$ dB (c) y (d), y para $SNR = 50$ dB (e) y (f).

$SNR = 10$ dB (Figura 4.38 paneles (c) y (d)), el resultado del algoritmo es una secuencia ruidosa en que, no obstante, el nivel de ruido siempre está por debajo de la señal deseada, y por tanto, la utilización de un decisor duro (con un umbral situado aproximadamente en 0.3), proporcionaría los instantes de despolarización. Para $SNR = 50$ dB (Figura 4.38 paneles (e) y (f)), el nivel de ruido y espurios es inapreciable, por lo que, si bien la amplitud de la secuencia estimada no llega a su valor óptimo, utilizando exclusivamente la salida *blanda* de la SVM, se identifican los instantes de despolarización de forma muy aceptable.

El buen comportamiento de este algoritmo se debe principalmente a la morfología de la secuencia resultante de la operación derivada sobre la secuencia temporal del voltaje transmembrana registrada en cada elemento del tejido cardiaco \hat{v}_n . Dado que la secuencia del voltaje transmembrana presenta una variación nula, o muy pequeña, (en situaciones estacionarias), para las distintas despolarizaciones del tejido cardiaco, la secuencia *derivada* i_n , tendrá también una morfología regular, de forma que la utilización del algoritmo MSA, en que filtramos por una

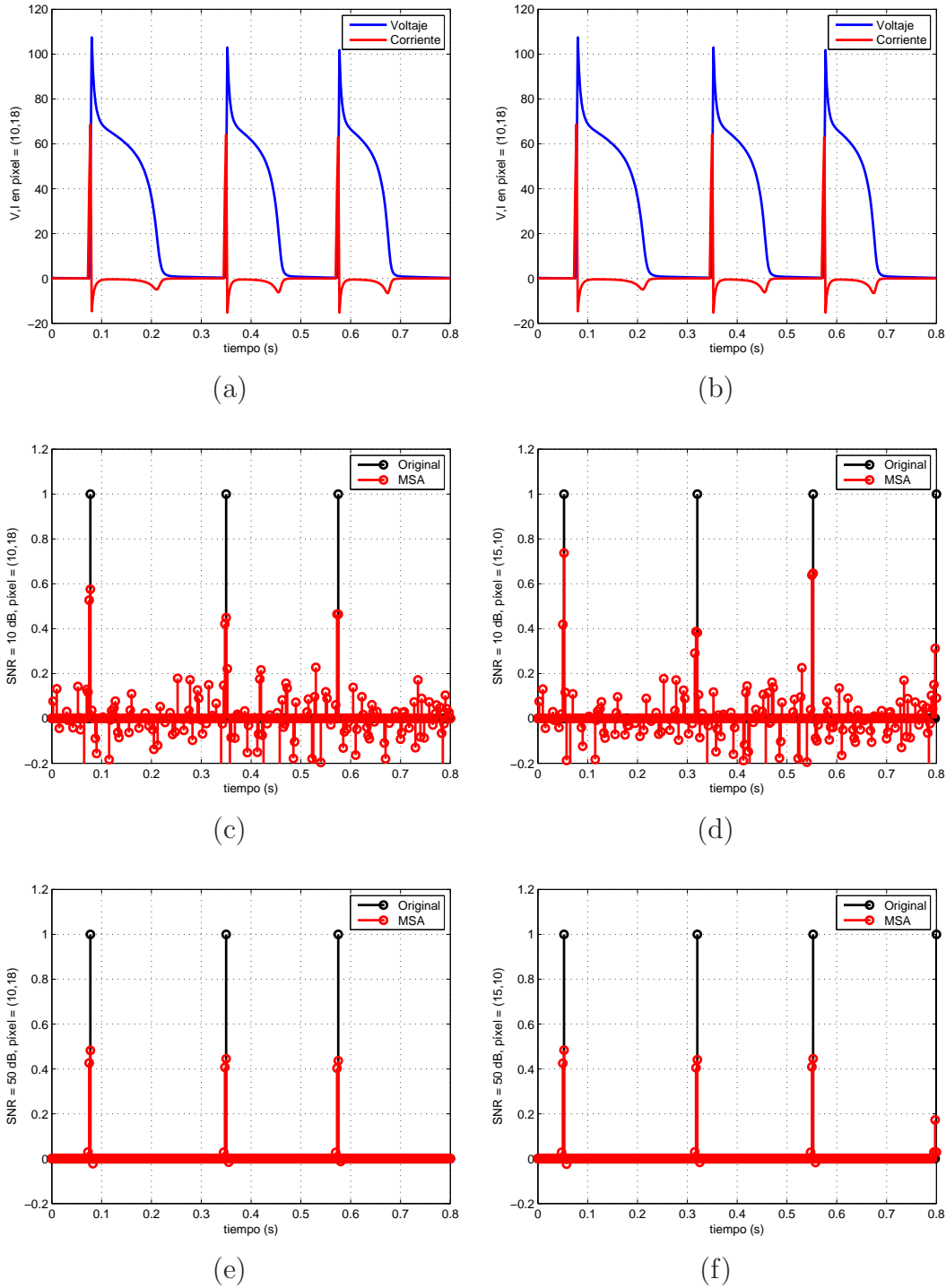


Figura 4.38: Resultados del algoritmo de reconstrucción de la secuencia de activación alternativo. Secuencias, escaladas, del voltaje transmembrana y su derivada, denominada corriente, en ausencia de ruido registradas en las coordenadas del modelo de tejido cardiaco bidimensional (a) (1,1.8) cm, (b) (1.5,1.0) cm. Comportamiento del algoritmo en los dos ejemplos seleccionados para $SNR = 10$ dB (c) y (d), y para $SNR = 50$ dB (e) y (f).

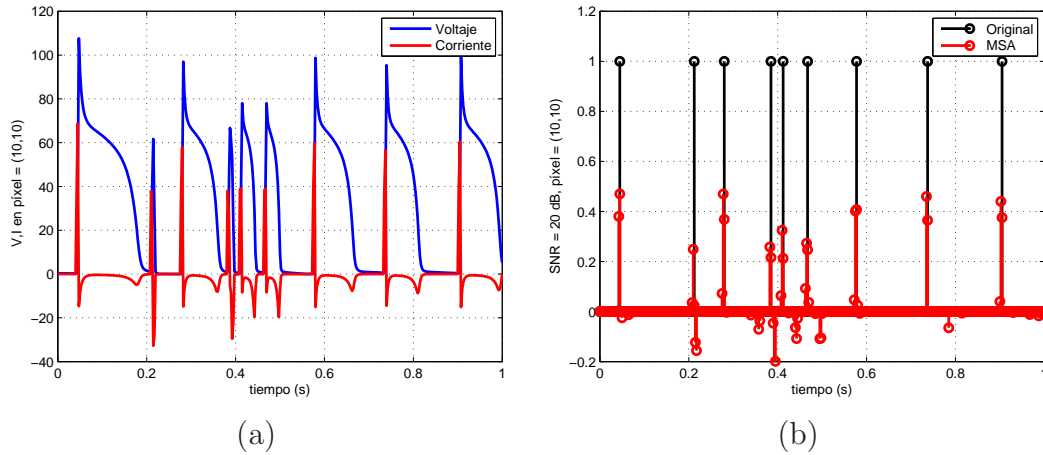


Figura 4.39: Comportamiento del algoritmo MSA alternativo ante un frente de despolarización en forma de espiral. (a) Secuencias, escaladas, del voltaje transmembrana y su derivada en ausencia de ruido, registradas en las coordenadas del modelo de tejido cardiaco bidimensional (1,1) cm. (b) Resultado del algoritmo y comparación con la secuencia original para $SNR = 20$ dB.

secuencia prototipo adaptada al patrón común de la corriente i_n^0 , resulta adecuada para estimar los instantes de despolarización. La forma de onda de la secuencia derivada i_n , además, presenta un pico máximo positivo en cada despolarización (Figura 4.38 (a) y (b)), por lo que se posibilita la utilización de una secuencia prototipo genérica i_n^0 , de forma que, sin necesidad de extraer información sobre la morfología de i_n^0 a partir de i_n , podría seguir aplicándose este algoritmo. No obstante, el algoritmo MSA alternativo está basado en la utilización del voltaje transmembrana como fuente de información y no en todos los estudios experimentales y/o clínicos se tiene acceso a esta información, por lo que su utilización está limitada a experimentos *in-silico* o *in-vivo* mediante SMO.

Para finalizar el estudio de las prestaciones del algoritmo MSA alternativo, analizamos, una situación no estacionaria de interés clínico, en la que el frente de despolarización que barre el tejido cardiaco rota alrededor de un punto de anclaje o *punto singular* no estático, para formar una onda de activación en espiral o rotor. La Figura 4.39 (a) representa variación temporal del voltaje transmembrana y de su derivada, registrados en el elemento central de coordenadas (1,1) cm del modelo de tejido. En este punto de captación, cercano en ocasiones al punto singular de la activación eléctrica en espiral, se registran potenciales de acción de muy pequeña amplitud y duración, para los cuales su derivada, consecuentemente, se ve afectada con respecto a los demás potenciales de acción. Este hecho, no modifica significativamente la forma de onda de la secuencia derivada, y por tanto el algoritmo MSA alternativo sigue proporcionando una solución bastante aceptable (Figura 4.39 (b)). Para este ejemplo se ha fijado una $SNR = 20$ dB, valor más pequeño que el que se puede encontrar en situaciones reales en experimentos mediante SMO (Figura 4.42 (a) y (b)). El comportamiento del algoritmo MSA alternativo en este escenario de trabajo es bastante bueno, pudiéndose identificar

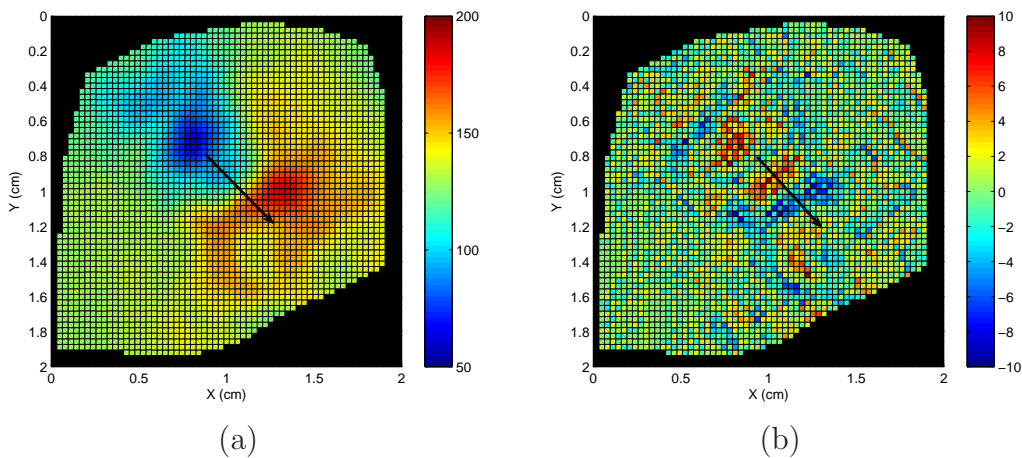


Figura 4.40: Fotografías (64×64 píxeles) aislados de la captación mediante experimentos *in-vivo* con SMO. (a) Potencial epicárdico. (b) Corriente transmembrana, calculada computacionalmente. La flecha indica el sentido de la propagación del frente de despolarización.

claramente los instantes de despolarización. La utilización de un decisor, con un umbral situado en torno a 0,2, proporcionaría una secuencia que se aproximaría de forma muy exacta a la secuencia de activación f_n original.

4.5. Reconstrucción en SMO

Esta sección del capítulo cierra la parte dedicada al análisis de los algoritmos SVM aquí presentados, estudiando un ejemplo de aplicación práctica sobre registros reales, obtenidos durante experimentos *in-vivo* mediante SMO. Este estudio, tal y como se ha seguido en las secciones precedentes, está dividido en dos partes:

- De un lado, se aborda la reconstrucción de las fuentes cardiacas, o corriente transmembrana. En los SMO no se tiene acceso a las fuentes cardiacas, sino sólo a los valores de fluorescencia que reflejan la variación del potencial transmembrana V_m . De esta forma, con objeto de aplicar la formulación SVM, así como también para obtener el punto óptimo de trabajo de los algoritmos (incluido el algoritmo RLS), la corriente transmembrana I_m es calculada computacionalmente mediante la aplicación del operador laplaciano (4.2) sobre la información del potencial V_m proporcionada por el SMO.
- De otro lado, se evalúa el algoritmo de reconstrucción de la secuencia de activación alternativo propuesto en la sección precedente, como técnica para estimar los instantes de despolarización en registros de mapeo óptico.

La Figura 4.40 representa un ejemplo de registro obtenido mediante un SMO. Una cámara de alta resolución focalizada en un área de 2×2 cm recoge la variación espacio-temporal del potencial eléctrico sobre la superficie epicárdica de un corazón

in-vivo (Figura 4.40 (a)). Tal y como se aprecia en la figura, dentro del área de captación, el análisis de los registros obtenidos mediante el SMO se centra en una región de interés delimitada mediante una máscara. El panel (b) muestra la corriente transmembrana calculada a partir de la imagen del potencial epicárdico según la Ecuación (4.2). Teniendo en cuenta que el sistema de captación introduce cierta variabilidad en la medida, la corriente transmembrana obtenida presenta también oscilaciones, enfatizadas por el operador laplaciano, de forma que aparecen múltiples espículas en la imagen resultante. Con todo, puede observarse, en la parte central de los dos fotogramas representados, un frente de despolarización que se aleja en la dirección marcada por la flecha, fenómeno que se refleja como una deflexión negativa seguida de una positiva en la corriente transmembrana, características correspondientes al proceso de repolarización cardiaca.

A partir de la información proporcionada en fotogramas como los presentados en la Figura 4.40, presentamos a continuación, ejemplos de la reconstrucción de las fuentes cardiacas y de la secuencia de la activación en SMO.

4.5.1. Reconstrucción de las fuentes cardiacas

La reconstrucción de las fuentes cardiacas se realiza fotograma a fotograma sobre la parte central (1×1 cm) de la imagen proporcionada por el SMO. Tal y como se presentó en la sección precedente, la reconstrucción bidimensional requiere trabajar fotograma a fotograma (imágenes de dimensiones espaciales), de forma que el MBS (Ecuación (4.9)) siga siendo válido, y por tanto, pueda aplicarse la formulación SVM desarrollada. El objetivo de trabajar con la región central de la imagen del SMO es únicamente reducir la carga computacional asociada a la SVM, y disminuir así el tiempo de cálculo sin pérdida de generalidad en los resultados obtenidos.

La Figura 4.41 muestra un ejemplo de reconstrucción de la corriente transmembrana para un fotograma aislado obtenido mediante el SMO. El panel (a) representa el potencial epicárdico registrado sobre el área de interés. Como se aprecia en la variación espacial de dicho potencial, el fotograma elegido representa un ejemplo de despolarización del tejido cardiaco bajo estudio. La corriente transmembrana, consecuentemente, informa también del proceso de despolarización (panel (b)), observándose, en la parte central de la imagen, una gran deflexión positiva seguida de una deflexión negativa. El cálculo de la corriente transmembrana, como se comentó anteriormente, introduce numerosas espículas que limitan la calidad de la imagen. No obstante, esta imagen ruidosa, se tomará como imagen objetivo a la hora de reconstruir su morfología. Los paneles (c)-(f) muestran la reconstrucción de la corriente transmembrana objetivo obtenida mediante el algoritmo RLS (c), y los distintos algoritmos SVM, a saber, MPS (d), MDS (e) y MSKA-E (f).

Tanto el algoritmo RLS, como los algoritmos MPS y MSKA-E proporcionan una solución suavizada con respecto a la corriente original. Este efecto destaca principalmente en el algoritmo RLS, que no consigue ajustarse a las espículas de la corriente transmembrana. En este sentido, cabe destacar el comportamiento

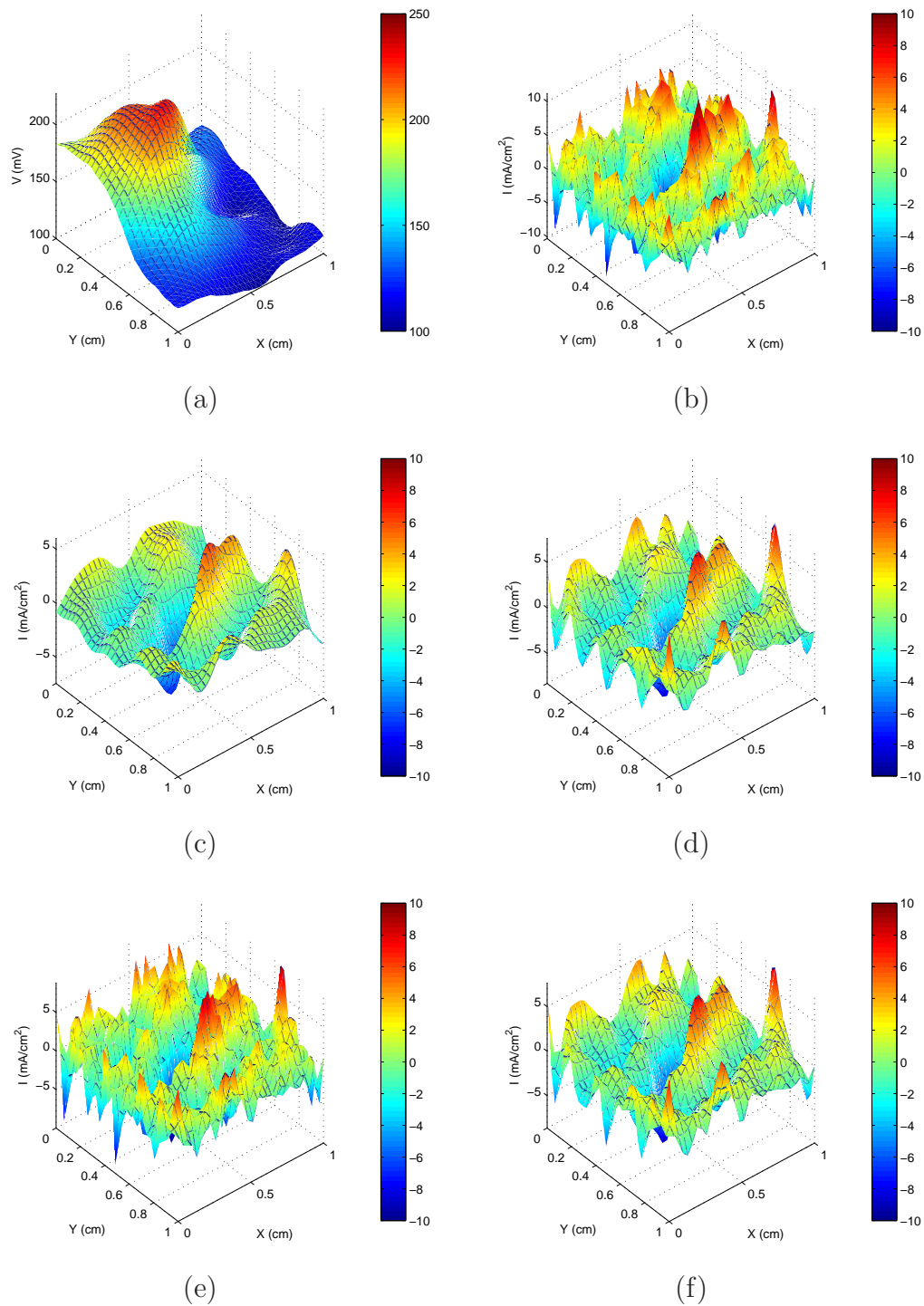


Figura 4.41: Ejemplo de reconstrucción de las fuentes cardiacas en SMO. (a) Potencial epicárdico registrado en la parte central de la imagen. (b) Corriente transmembrana calculada computacionalmente. Esta imagen se toma como función objetivo a reconstruir. Resultados de la reconstrucción mediante el algoritmo RLS (a), MPS (b), MDS (c) y MSKA-E (d).

del algoritmo MDS. En todos los ejemplos vistos hasta ahora el MDS siempre ha demostrado las peores prestaciones, sin embargo, en este caso, supera considerablemente al resto de algoritmos (Tabla 4.1). Como se recordará de las secciones anteriores, los ejemplos comparativos tenían en cuenta situaciones donde la corriente variaba de forma muy rápida exclusivamente en un rango de la secuencia original (como en el estudio de la despolarización unidimensional -Figura 4.24-), manteniéndose constante en el resto. Ante estas situaciones, el MDS se ajustaba bien a los cambios bruscos de la señal, mientras que en los tramos en que la señal original no variaba, la solución obtenida siempre presentaba ciertas oscilaciones, y por ello sus prestaciones siempre estaban por debajo del resto de algoritmos. En este ejemplo, por el contrario, estas características proporcionan al MDS la capacidad de ajustarse a las variaciones rápidas de la imagen objetivo, de forma que, en términos de MSE, se constituye como el algoritmo más preciso.

	RLS	MPS	MSKA-E	MDS
MSE	0.47	0.39	0.37	0.09

Tabla 4.1: *MSE normalizado asociado a la reconstrucción de la corriente transmembra para cada uno de los algoritmos empleados.*

Por las mismas razones que sobresale el MDS, el algoritmo MSKA-E destaca por su modesto comportamiento, teniendo en cuenta los antecedentes, cuyas prestaciones en este ejemplo superan ligeramente al MPS, demostrando que en señales o imágenes que varían rápidamente en todo su rango temporal o espacial, no se ajusta adecuadamente a todos los cambios bruscos. No obstante, los algoritmos SVM mejoran el funcionamiento del algoritmo RLS, demostrando de nuevo la potencialidad de las técnicas de reconstrucción aquí desarrolladas.

4.5.2. Reconstrucción de la secuencia de activación

La detección de los instantes de despolarización (y repolarización) es un procedimiento comúnmente utilizado en los experimentos mediante SMO para generar mapas de isocronas con los que visualizar la propagación de la activación (y repolarización) eléctrica del tejido cardiaco bajo estudio [190]. El proceso de detección de los instantes de activación y repolarización se realiza tomando aquellos puntos para los que la derivada del potencial de acción registrado es máxima ($(dV_m/dt)_{max}$), y en aquellos para los que la segunda derivada del potencial de acción es máxima ($(d^2V_m/dt^2)_{max}$), respectivamente [190]. En esta subsección presentamos un procedimiento para la estimación de la secuencia de activación alternativo, basado en la formulación SVM. El objetivo no es mejorar las prestaciones de los métodos tradicionales, sino evaluar el comportamiento de nuestro algoritmo en casos reales, que además, nos sirva como punto de partida para futuras aplicaciones en otros escenarios experimentales, tales como el mapeo eléctrico, o el mapeo endocárdico mediante electrodos intracavitarios.

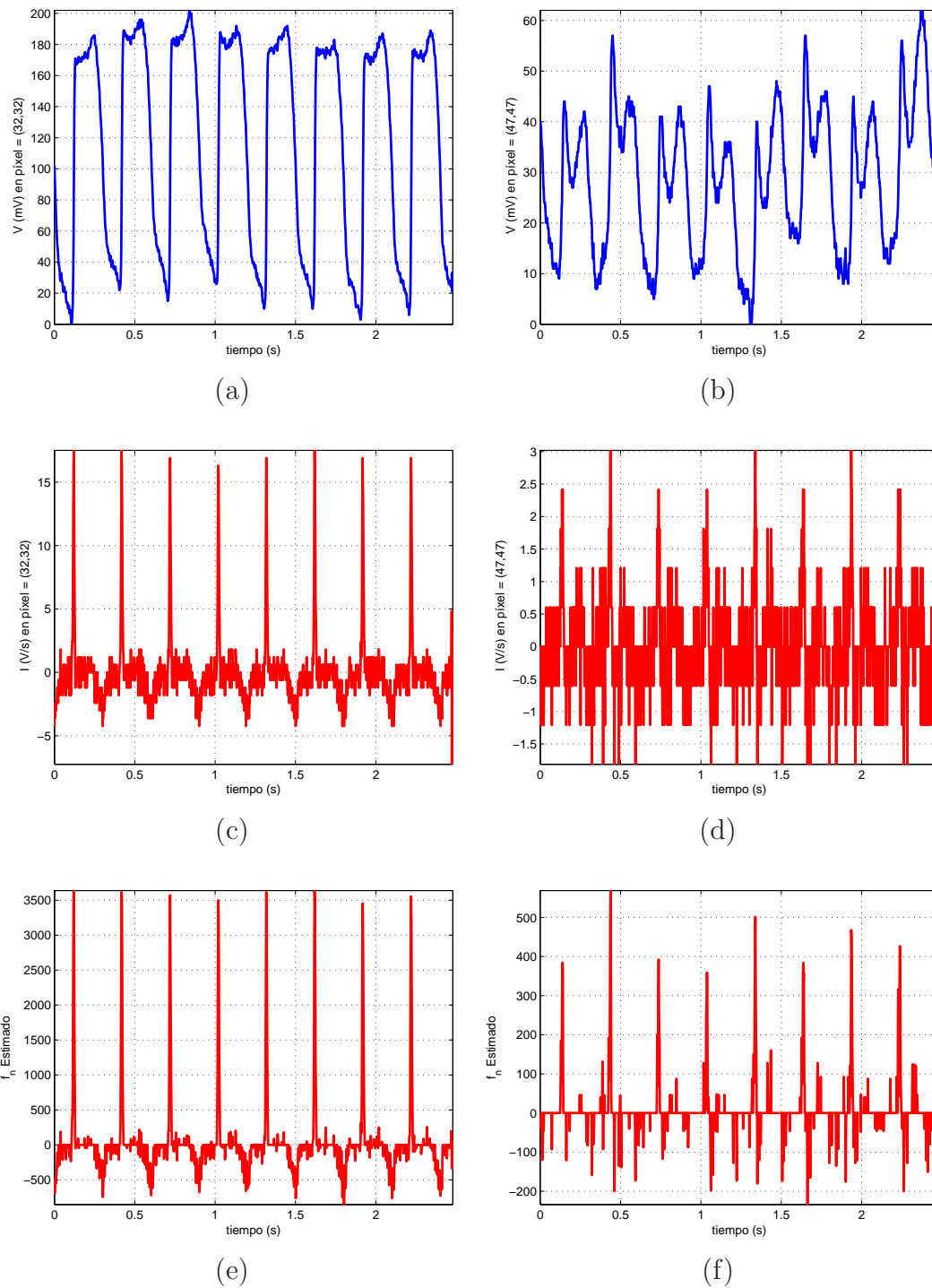


Figura 4.42: Ejemplo de reconstrucción de la secuencia de activación en SMO. Variación temporal del potencial eléctrico registrado en (a) píxel (32,32) y (b) píxel (47,47). Secuencia resultante tras aplicar el operador derivada sobre el potencial eléctrico en (c) píxel (32,32) y (d) píxel (47,47). Resultado del algoritmo de reconstrucción (e) y (f).

El método de reconstrucción alternativo desarrollado en la sección precedente constituye el algoritmo de detección empleado en este ejemplo. Para cada píxel del mapa de voltaje, calculamos la derivada con respecto al tiempo, secuencia que constituye la información a partir de la cual extraeremos el tren de impulsos que conforman los instantes de activación del tejido cardiaco. La Figura 4.42 (a) y (b) muestra la variación temporal del voltaje registrado en dos píxeles (o coordenadas) distintas de la región de captación. El panel (a), correspondiente al píxel (32,32), ilustra un registro típico obtenido en experimentos mediante SMO, para el cual se distinguen perfectamente varios potenciales de acción. El panel (b), correspondiente al píxel (47,47) -próximo al límite de la región de interés delimitada por la máscara, Figura 4.40-, representa un ejemplo de registro en SMO con artefactos de movimiento, en el que, por el contrario, la forma de onda del potencial de acción no está tan bien definida como en el caso anterior. La contracción del músculo cardiaco durante la despolarización altera la intensidad del tinte fluorescente que baña el tejido cardiaco, deformando la morfología del potencial de acción, y complicando, consecuentemente, la detección de los instantes de activación (y repolarización) [191]. Las secuencias correspondientes a la primera derivada de los registros (a) y (b), están dibujadas en los paneles (c) y (d). La comparación de ambos registros, refleja claramente el efecto de los artefactos de movimiento en la señal a partir de la cual se identifican los instantes de despolarización. Existen distintas técnicas para mitigar los efectos de los artefactos de movimiento, entre otros, la inmovilización mecánica o química, o técnicas de postprocesado de imágenes [191]. Con la información cruda proporcionada por los registros representados (c) y (d), aplicamos nuestro algoritmo MSA, fijados los parámetros libres de la máquina. El resultado se muestra en los paneles (e) y (f). Si bien no se obtiene un tren de deltas perfectamente definido, se ha reducido considerablemente el nivel de ruido asociado a la señal derivada, especialmente para en el caso de un registro con artefactos de movimiento. En la búsqueda de parámetros libres, hay que llegar a un compromiso entre la señal deseada y el nivel de ruido a eliminar, por ello, con objeto de obtener una secuencia a partir de la cual se identifiquen claramente los instantes de despolarización, hay que permitir cierto nivel de ruido y/o espurios. Con todo, el resultado del algoritmo es bastante aceptable, y en cualquier caso, mejor que la señal resultante de aplicar la derivada sobre la secuencia de potenciales de acción, por lo que métodos como la decisión dura (mediante umbrales) o la detección de máximos pueden aplicarse sobre las señales proporcionadas por el algoritmo SVM para mejorar la fiabilidad de la estimación de los instantes de activación, especialmente ante la presencia de artefactos de movimiento.

4.6. Discusión y conclusiones

En el presente capítulo se han analizado y desarrollado distintos algoritmos basados en la metodología SVM para su potencial aplicación real en el *problema inverso endocárdico*. De un lado, se ha estudiado la reconstrucción de las fuentes cardiacas a partir de medidas remotas, procedimiento que proporciona una

imagen detallada de los procesos de despolarización y repolarización que rigen el comportamiento del tejido cardiaco. De otro lado, se ha comprobado el buen comportamiento de los algoritmos SVM para obtener información adicional sobre la secuencia de eventos eléctricos que tienen lugar en el corazón, tales como los instantes de despolarización. En ambos casos, el análisis se ha realizado a partir de ejemplos sintéticos sencillos, situaciones más realistas por medio de un modelo simplificado de tejido y un modelo de captación, y registros reales obtenidos a partir de experimentos *in-vivo* mediante SMO. Desde el punto de vista de la estimación de las fuentes cardiacas, en todos los ejemplos estudiados, las prestaciones de los algoritmos SVM mejoran con respecto al algoritmo RLS, demostrando que: (1) adecuando convenientemente la formulación de la SVM a los requisitos del problema a tratar, se obtienen resultados muy favorables; y (2) los algoritmos SVM se constituyen como herramientas de regularización muy potentes. Desde el punto de vista de la estimación de los instantes de despolarización, los resultados son también muy esperanzadores, poniendo de manifiesto la versatilidad de las SVMs para diseñar algoritmos de estimación robustos.

Las prestaciones de los algoritmos se han comparado con respecto a la regularización de Tikhonov de orden cero, mediante el algoritmo RLS, dado que constituye el algoritmo de referencia más extendido en la literatura [144, 185, 198]. Dentro de la regularización de Tikhonov, existen otras variantes comúnmente empleadas, a saber, de primer y segundo orden. No obstante, no existen diferencias significativas entre los resultados proporcionados por los distintos tipos de regularización de Tikhonov [184, 185]. El proceso de regularización supone un compromiso entre las restricciones para limitar la solución y un buen ajuste a los datos y está controlado por el parámetro de regularización. Este parámetro puede ser fijado *a priori*, siempre y cuando se tenga un número suficiente de datos para obtener un valor óptimo. En nuestro caso, el parámetro de regularización del algoritmo RLS, y los parámetros libres de la SVM, han sido elegidos teniendo en cuenta el criterio MSE, bajo un conocimiento perfecto de los datos, y por tanto se ha trabajado siempre en el punto de trabajo óptimo. En la práctica, la disponibilidad de información para realizar una búsqueda *a priori* de los parámetros libres es escasa, y por ello, distintos algoritmos *a posteriori* han sido desarrollados con este fin, tales como el operador CRESO [49], la curva L [90], o el método de cruce por cero [115]. Desde el punto de las SVMs, por su condición de máquina de aprendizaje, requiere la utilización de conjuntos de entrenamiento con objeto de encontrar, *a priori*, los parámetros libres óptimos. En nuestro caso, dado que abordamos el problema inverso endocárdico, esta situación no supone una limitación importante, puesto que en los estudios electrofisiológicos pueden realizarse un alto número de medidas de entrenamiento en relativamente poco tiempo. En estas medidas, no obstante, la información relativa a las fuentes cardiacas no estará disponible, ya que sólo se tiene acceso al EGM registrado en cada punto, y por tanto, uno de los próximos pasos en futuras versiones de los algoritmos SVMs aquí desarrollados, ha de tener en cuenta la información disponible para la búsqueda del punto de trabajo óptimo. La principal limitación por la que ha de entrenarse la SVM a partir de las fuentes

cardiacas es la sensibilidad de la solución ante los parámetros libres, si bien este efecto es característico en las técnicas de regularización [138].

La principal limitación de la utilización de las SVMs, especialmente en su formato de regresión, es la obtención de los parámetros libres que, en general, requiere de una búsqueda exhaustiva. No obstante, en los análisis realizado en este capítulo se ha constatado que, para la función de coste ε -Huber, el parámetro ε es el más sensible, de forma que pequeñas variaciones con respecto a su valor óptimo incrementan drásticamente el error de estimación cometido. Para los parámetros C y γ , el rango de actuación es más amplio, y puede encontrarse fácilmente. Esta dependencia con ε es la que limita la utilización de la información de los EGM en la búsqueda de los parámetros libres, teniendo que hacer uso de la corriente transmembraña.

En este estudio seminal, se ha partido de una situación ideal, en la que se tiene el mismo número de electrodos de medida que de fuentes cardiacas. Como resultado, se tiene que las medidas y las fuentes cardiacas pueden relacionarse por medio del operador convolución, de modo que es posible aplicar la teoría de los sistemas lineales e invariantes (SLI) en la formulación de los distintos algoritmos SVM. Siguiendo esta metodología, pueden aprovecharse las propiedades de los SLI para desarrollar escenarios de trabajo más realistas mediante la introducción de elementos de diezmado e interpolación en los sistemas definidos para cada algoritmo SVM, y así reducir el número de electrodos necesarios en la reconstrucción. Éste es otro aspecto a tener en cuenta en el futuro.

A pesar de años de esfuerzo, el problema inverso en electrocardiografía sigue sin proporcionar soluciones clínicamente aceptables [198] y, en este sentido, el trabajo presentado en este capítulo muestra un futuro prometedor, dadas las buenas prestaciones de los algoritmos SVM y las posibilidad factible de realizar una validación clínica de los resultados obtenidos mediante el contraste con los sistemas actuales de mapeo endocárdico utilizados comúnmente en el laboratorio de electrofisiología. No obstante, aun siendo este un trabajo completo, todavía requiere una mayor atención, y por ello, dentro de las líneas de investigación futuras, además de las mencionadas anteriormente, se sitúa la incorporación de información temporal (no sólo espacial) y la inclusión de restricciones anatómicas y fisiológicas como elementos para mejorar las prestaciones de nuestros algoritmos.

Por último, cabe resaltar que, en la resolución del problema inverso, se establece una relación bidireccional entre el sustrato cardiaco y las medidas eléctricas (EGM), lo que permite evaluar la validez de distintos parámetros de interés clínico extraídos a partir de los registros eléctricos.

4.7. Apéndice

4.7.1. Formulación del Modelo Primal de Señal

La solución al problema de optimización presentado en (4.53) viene dado por el punto de silla de la siguiente función lagrangiana:

$$\begin{aligned}
& \sum_{k=0}^{K-1} \frac{i_k^2}{2} + \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) + C \sum_{k \in I_2} (\xi_k + \xi_k^*) - \frac{1}{2} \sum_{k \in I_2} \gamma C^2 - \sum_{k=0}^{K-1} (\beta_k \xi_k + \beta_k^* \xi_k^*) \\
& + \sum_{k=0}^{K-1} \alpha_k \left(v_k - \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k \right) + \sum_{k=0}^{K-1} \alpha_k^* \left(-v_k + \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k^* \right)
\end{aligned} \tag{4.105}$$

sujeito a

$$\begin{aligned}
\alpha_k^{(*)}, \beta_k^{(*)}, \xi_k^{(*)} &\geq 0 \\
\frac{\partial L}{\partial i_n} &= 0 \\
\frac{\partial L}{\partial \xi_n^{(*)}} &= 0
\end{aligned} \tag{4.106}$$

junto con las condiciones KKT:

$$\begin{cases} \alpha_k \left(v_k - \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k \right) = 0 \\ \alpha_k^* \left(-v_k + \sum_{j=0}^{K-1} i_j h_{k-j} - \varepsilon - \xi_k^* \right) = 0 \end{cases} \tag{4.107}$$

$$\begin{cases} \beta_k \xi_k = 0 \\ \beta_k^* \xi_k^* = 0 \end{cases} \tag{4.108}$$

Por ser variables de pérdidas $\{\xi_k^{(*)}\}$, se cumple que $\xi_k \xi_k^* = 0$, y por tanto $\alpha_k \alpha_k^* = 0$. Derivando el lagrangiano con respecto a las variables primales, e igualando a cero, se sustituyen las variables primales por las duales para pasar al problema dual.

Problema Dual

Sea la restricción:

$$\frac{\partial L}{\partial i_n} = 0 \tag{4.109}$$

entonces se cumple que:

$$\begin{aligned}
i_n - \frac{\partial \left[\sum_{k=0}^{K-1} (\alpha_k - \alpha_k^*) \left(\sum_{n=0}^{K-1} i_n h_{k-n} \right) \right]}{\partial i_n} &= 0 \\
i_n &= \sum_{k=0}^{K-1} (\alpha_k - \alpha_k^*) h_{k-n}
\end{aligned} \tag{4.110}$$

Mediante un cambio de variable y tomando $\eta_j = \alpha_j - \alpha_j^*$:

$$\hat{i}_k = \sum_{j=0}^{K-1} h_{j-k}(\alpha_j - \alpha_j^*) = h_{-k} * \eta_k \quad (4.111)$$

que de forma matricial puede expresarse:

$$\hat{\mathbf{i}} = \sum_{j=0}^{K-1} \mathbf{h}_{j-k}(\alpha_j - \alpha_j^*) \quad (4.112)$$

donde $\mathbf{h}_{j-k} = [1 \times K]$, y por tanto

$$\hat{\mathbf{i}} = \mathbf{H}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.113)$$

siendo $H(m, p) = h_{p-m}$, con índices $\{m, p = 1, \dots, K\}$, de forma que:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} h_0, & h_1, & \dots & h_{K-1} \\ h_{-1}, & h_0, & \dots & h_{K-2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{1-K}, & h_{2-K}, & \dots & h_0 \end{bmatrix} \quad (4.114)$$

Además, puesto que $\|\mathbf{i}\|^2 = \mathbf{i}^T \mathbf{i}$ se cumple que:

$$\|\mathbf{i}\|^2 = (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{G}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.115)$$

con $\mathbf{G} = \mathbf{H}^T \mathbf{H}$. Explícitamente:

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} h_0, & h_{-1}, & \dots & h_{1-K} \\ h_1, & h_0, & \dots & h_{2-K} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{K-1}, & h_{K-2}, & \dots & h_0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} h_0, & h_1, & \dots & h_{K-1} \\ h_{-1}, & h_0, & \dots & h_{K-2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{1-K}, & h_{2-K}, & \dots & h_0 \end{bmatrix} \quad (4.116)$$

que expresado de forma resumida:

$$G(m, p) = \sum_{z=1}^K h_{m-z} h_{p-z} \quad (4.117)$$

donde m, p, z son índices que toman valores en el intervalo $\{1, \dots, K\}$.

Sea la restricción

$$\frac{\partial L}{\partial \xi_k^{(*)}} = 0 \quad (4.118)$$

entonces, en la zona cuadrática, $k \in I_1$, se cumple:

$$\frac{1}{\gamma}(\xi_k + \xi_k^*) - (\beta_k + \beta_k^*) - (\alpha_k + \alpha_k^*) = 0 \quad (4.119)$$

Puesto que $\xi_k^{(*)} \neq 0$ en I_1 , por las condiciones KKT se tiene que $\beta_k^{(*)} = 0$. Además, dado que $\xi_k \xi_k^* = 0$, resulta:

$$\xi_k^{(*)} = \gamma \alpha_k^{(*)} \quad (4.120)$$

Ecuación que puede aplicarse sobre:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\xi_k^2 + \xi_k^{*2}) &= \frac{1}{2\gamma} \sum_{k \in I_1} (\gamma^2 \alpha_k^2 + \gamma^2 \alpha_k^{*2}) = \\ &= \frac{\gamma}{2} \sum_{k \in I_1} (\alpha_k^2 + \alpha_k^{*2}) = \frac{\gamma}{2} \sum_{k \in I_1} (\alpha_k - \alpha_k^*)^2 = \\ &= \frac{\gamma}{2} (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_1} (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \end{aligned} \quad (4.121)$$

donde la siguiente ecuación ha sido utilizada: $\alpha_k \alpha_k^* = 0$

En la zona lineal, $k \in I_2$, al igual que en la zona cuadrática se cumple que $\beta_k^{(*)} = 0$ puesto que $\xi_k^{(*)} \neq 0$, resultando:

$$\alpha_k^{(*)} = C \quad (4.122)$$

Representación matricial

Introduciendo estos cambios en el primal, se obtiene el siguiente desarrollo:

$$\begin{aligned} &\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{G}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \frac{\gamma}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_1}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + C \mathbf{1}_{I_2}^T (\boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\xi}^*) \\ &- \frac{\gamma}{2} C^2 \mathbf{1}_{I_2}^T \mathbf{1}_{I_2} - (\boldsymbol{\beta}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\beta}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_1} - (\boldsymbol{\beta}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\beta}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_2} \\ &+ \mathbf{v}^T (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{G}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \\ &- \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{1}^T (\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) - (\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\alpha}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_1} - (\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\alpha}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_2} \end{aligned} \quad (4.123)$$

- En I_1 : $\boldsymbol{\beta}^{(*)} = 0$, $\boldsymbol{\xi}^{(*)} = \gamma \boldsymbol{\alpha}^{(*)}$

$$-(\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\alpha}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_1} = -\gamma (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_1} (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.124)$$

- En I_2 : $\boldsymbol{\beta}^{(*)} = 0$, $\boldsymbol{\alpha}^{(*)} = C$

$$\begin{cases} C \mathbf{1}_{I_2}^T (\boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\xi}^*) \text{ se cancela con } (\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\alpha}^{*T} \boldsymbol{\xi}^*)_{I_2} \\ -\frac{\gamma}{2} C^2 \mathbf{1}_{I_2}^T \mathbf{1}_{I_2} = -\frac{\gamma}{2} (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_2} (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \end{cases} \quad (4.125)$$

Así, el problema dual se puede expresar como:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{G}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \frac{\gamma}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_1}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \frac{\gamma}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \\ & + \mathbf{v}^T(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - (\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{G}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon \mathbf{1}^T(\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) - \gamma(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T \mathbf{I}_{I_1}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) \end{aligned} \quad (4.126)$$

agrupando términos y simplificando, se llega a

$$L_D = -\frac{1}{2}(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*)^T (\mathbf{G} + \gamma \mathbf{I})(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) + \mathbf{v}^T(\boldsymbol{\alpha} - \boldsymbol{\alpha}^*) - \varepsilon \mathbf{1}^T(\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\alpha}^*) \quad (4.127)$$

sujeto a $0 \leq \alpha_l^{(*)} \leq C$

Capítulo 5

Selección de características del ECG para detección automática de FV

En el presente capítulo proponemos un método de selección de características para la detección automática de la FV. La FV es una arritmia cardiaca potencialmente mortal, y su detección en etapas tempranas resulta, pues, crucial a la hora disminuir el riesgo de muerte súbita cardiaca y reducir los posibles daños irreversibles. Existen diferentes esquemas de detección de FV basados en el análisis de parámetros temporales, espectrales y tiempo-frecuenciales extraídos a partir de la información contenida en el ECG. La comparación entre las prestaciones obtenidas mediante parametrizaciones temporales, frecuenciales y tiempo-frecuenciales es de gran interés, puesto que proporciona un mejor conocimiento sobre los parámetros relevantes para la detección de la FV, lo cual, además, puede aportar información importante sobre los mecanismos que sustentan los procesos fibrilatorios. No obstante, dada la cantidad de parámetros propuestos dicha comparación conduce a una explosión de la dimensionalidad del espacio de entrada, que hace necesario recurrir a técnicas de selección de características para reducir el número de características manteniendo la información del conjunto original. En esta línea de investigación, desarrollamos un procedimiento general de selección de características basado en la combinación de algoritmos SVM para clasificación como herramientas de detección de la FV y de técnicas de remuestreo no paramétrico *bootstrap* como caracterización inferencial de la SVM. El comportamiento de este algoritmo ha sido evaluado mediante ejemplos sintéticos y registros reales de las bases de datos MIT/BIH y AHA. El estudio presentado en este capítulo permite definir un modelo muestral, a partir del cual es posible inferir conclusiones acerca de las características dinámicas del tejido cardiaco analizado mediante modelos de aprendizaje basado en muestras.

5.1. Introducción

La muerte súbita cardiaca (MSC) es una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental [244]. La FV es el mecanismo de MSC más frecuente, provocando más de medio millón de muertes cada año en los EE.UU. [209, 242]. Fruto de una actividad eléctrica fragmentada y asíncrona del miocardio [19], durante la FV queda anulada la capacidad mecánica del corazón, de manera que si no se actúa en el plazo de 3-4 minutos sobreviene la muerte. Hoy en día, el único tratamiento efectivo para revertir la FV es la desfibrilación eléctrica del corazón [20]. La desfibrilación consiste en la aplicación de un estímulo eléctrico de alta energía, bien externamente sobre el torso del paciente, bien internamente sobre la superficie epicárdica o endocárdica del corazón [149, 207]. Evidencias clínicas y experimentales han demostrado que el éxito de la desfibrilación está inversamente relacionado con el intervalo de tiempo comprendido entre el inicio del episodio de FV y la aplicación del choque eléctrico [27, 231, 236]. El reconocimiento de este hecho en los años 80 [29], junto con la invención del microprocesador [207], ha impulsado el desarrollo de dispositivos automáticos que, sin apoyo o presencia de personal cualificado, sean capaces de detectar con precisión y en tiempo real episodios de FV para así actuar en consecuencia.

Actualmente, existen dos tipos de desfibriladores automáticos: externos (DAE, Desfibriladores Automáticos Externos) o internos (DAI, Desfibriladores Automáticos Implantables). Los DAEs basan su decisión a partir del análisis del ECG de superficie [29]. Estos dispositivos son de acceso público, y se diseñan para ser utilizados bien por personal sanitario cualificado, bien por usuarios con conocimientos de primeros auxilios mínimos, y por tanto incorporan tanto herramientas de ayuda a la decisión de desfibrilación, como sistemas de desfibrilación automática [71]. Los DAIs, por su parte, emplean la información de los EGMs intracavitarios para detectar la aparición de FV y aplicar el choque eléctrico adecuado [4, 149]. Los DAIs son dispositivos de soporte vital, cuya implantación está recomendada en pacientes con alto riesgo de sufrir taquiarritmias malignas, tales como TV sostenidas o FV [97].

El objetivo principal de los desfibriladores automáticos (tanto externos o como internos) es, pues, la detección de la FV en el menor tiempo y de la manera más precisa posible, para así disminuir el tiempo de actuación y reducir los posibles daños irreversibles. Desde el punto de vista de la precisión, la detección de la FV mediante desfibriladores automáticos tiene un doble objetivo: maximizar la fiabilidad del dispositivo (alta sensibilidad) minimizando, a su vez, el número de detecciones erróneas (alta especificidad) [241]. La maximización de la sensibilidad se consigue disminuyendo el número de falsos negativos, esto es, el número de episodios de FV no clasificados como FV. La maximización de la especificidad se alcanza reduciendo el número de falsos positivos, es decir, aquellos ritmos cardiacos no fibrilatorios etiquetados como FV [208]. La pérdida de especificidad tiene como resultado la aplicación de choques eléctricos innecesarios, que generan malestar en el paciente, aumentan la probabilidad de daños al miocardio y reducen el tiempo

de vida de las baterías (en DAIs). La pérdida de sensibilidad tiene, no obstante, consecuencias fatales, al descartarse episodios de FV potencialmente mortales. Por estos motivos, la detección temprana y precisa de FV mediante desfibriladores automáticos es de vital importancia.

Desde el punto de vista de los DAEs, existe en la literatura un gran número de esquemas de detección de FV basados en la información contenida en el ECG. El primer algoritmo de detección de FV aplicado a un DAE fue propuesto en 1979 por Dyack y Wellborn [57]. En este primer dispositivo se utilizaba exclusivamente el ritmo cardiaco del paciente, estimado a partir de la detección del complejo QRS, como criterio para admitir la presencia de FV. Dada la dificultad para identificar el complejo QRS durante FV, a partir de los años 80, comenzaron a desarrollarse algoritmos de detección de mayor precisión basados en el análisis morfológico del ECG (dominio temporal). Diversos estudios propusieron la utilización de la función de correlación como método para identificar la FV [13, 31]. El análisis de correlación se basa en la hipótesis de que la FV es un ritmo irregular y aperiódico, y consecuentemente la autocorrelación del ECG durante FV es muy distinta a la autocorrelación del ECG durante ritmos normales o sostenidos (periódicos). No obstante, esta hipótesis es bastante cuestionable, dado que un registro de FV puede presentar una morfología regular y periódica, y por tanto, los buenos resultados presentados por estos algoritmos [31] tienen que tomarse con cautela [46]. Otro método de detección utilizado por varios autores es el TCI (del inglés, *Threshold Crossing Intervals*) [33, 46, 208, 216]. El TCI mide el intervalo de tiempo medio entre cruces de la señal del ECG con respecto un valor umbral fijado *a priori*. Este parámetro se calcula sobre segmentos de ECG de un segundo de duración, utilizando como valor umbral el 20 % del valor máximo de la amplitud del ECG correspondiente al segmento bajo estudio. El algoritmo se apoya sobre la hipótesis de que la distribución de valores de TCI para episodios de FV y para otros ritmos definen clases separables y, por tanto, puede definirse un test de hipótesis que permita etiquetar el episodio en una clase u otra para un valor de TCI dado. Cabe destacar que la distinción entre FV y TV no es clara, y en estos casos se recurre a un test de hipótesis secuencial para discriminar entre ambas clases [208]. A pesar de los buenos resultados presentados en los primeros trabajos relacionados con el algoritmo TCI [208], estudios recientes demuestran valores de sensibilidad y especificidad muy por debajo de los presentados inicialmente [162, 216]. Con objeto de aumentar la separación entre TV y FV, en [33] se propone una variación del algoritmo TCI, que mejora ligeramente los resultados obtenidos en [208]. Por otro lado, la variabilidad en la pendiente del ECG ha sido utilizada también en diversos estudios como criterio para la discriminación de la FV [106, 165]. Finalmente, otros métodos proponen un análisis multidimensional basado en la conjunción de parámetros morfológicos (similares al TCI) y de parámetros relativos al ritmo cardiaco para la detección de la FV [74, 210].

Paralelamente al desarrollo de algoritmos basados en el análisis morfológico del ECG (parámetros temporales), la descripción en el dominio de la frecuencia ha revelado importantes características espectrales de la dinámica de la FV

que han sido utilizadas como base para detectar automáticamente episodios de FV [48]. Tradicionalmente, la FV ha sido concebida como una actividad eléctrica caótica y desorganizada [19]. No obstante, algunos trabajos señalan que la FV no es totalmente caótica, y cierta organización espacio-temporal podría estar presente [48, 55, 109]. El análisis frecuencial del ECG ha revelado diferencias significativas en el espectro de los ritmos fibrilatorios y de los ritmos normales. El espectro de la mayoría de los ritmos cardiacos normales es ancho, hasta unos 25 Hz, con un gran número de armónicos. Durante FV, por el contrario, el espectro se concentra en una estrecha banda de frecuencias comprendida en el intervalo 3-9 Hz, cuyo máximo se conoce como frecuencia dominante (FD) [48, 76, 96, 153]. La FD, junto con otros parámetros espectrales relativos a la relación de energía entre bandas de frecuencia, han sido utilizados en la detección de la FV [17, 68, 76, 137]. Cabe destacar que, en estos estudios, se pone de manifiesto la dificultad para discriminar entre TV y FV, y en este sentido se incide en la necesidad de ampliar el rango de frecuencias de análisis más allá del definido para FV para obtener más información relevante que permita caracterizar de forma correcta los distintos ritmos cardiacos. Otro algoritmo que puede suscribirse dentro del análisis del ECG en el dominio frecuencial es el propuesto por Kuo y Dillman [125] y su posterior evolución desarrollada en [142]. Este algoritmo asume que durante la FV, la señal del ECG presenta una morfología senoidal. Así, la identificación de la FV se realiza mediante la comparación del ECG con una onda sinusoidal de forma que, si existe similitud entre ambos registros, se interpreta como FV. Este proceso de comparación se realiza aplicando un filtro banda eliminada sobre el ECG, centrado en su frecuencia media. El valor del *leakage* resultante proporciona el parámetro discriminante.

Adicionalmente, la descripción en el dominio de la frecuencia del ECG ha puesto de manifiesto la naturaleza no estacionaria de la FV [45, 61, 179]. La utilización de técnicas convencionales de análisis espectral, aunque ampliamente utilizadas, no resultan adecuadas para estudiar la dinámica variante de la FV, cuya interpretación puede arrojar información importante sobre los mecanismos que la sustentan [45]. Por estos motivos, se propone en la literatura científica la aplicación de herramientas tiempo-frecuencia, mediante las cuales se puede evaluar de forma simultánea la evolución temporal y frecuencial de una serie temporal. Dada su capacidad para procesar señales no estacionarias, estas técnicas han sido ampliamente utilizadas en múltiples aplicaciones biomédicas [3]. Desde el punto de vista electrocardiográfico, en [1, 45] se realiza un análisis comparativo de distintas técnicas tiempo-frecuencia para caracterización y discriminación de la FV. Posteriormente, se propuso un método para la discriminación TV-FV que incluye parámetros útiles extraídos en el dominio tiempo-frecuencia [148]. Finalmente, Rosado desarrolla un algoritmo enfocado a la detección temprana de FV con aplicación en tiempo real, basado en la caracterización tiempo-frecuencia de señales de ECG de monitorización continua [179].

Además de los métodos anteriormente expuestos dedicados a la detección de FV a partir de la descripción temporal, frecuencial o tiempo-frecuencial del ECG,

otras técnicas de extendida y exitosa aplicación en otros campos científicos han sido propuestas en este escenario de trabajo. Destacan, entre otros, algoritmos desarrollados de acuerdo a la teoría de dinámica no lineal, las redes neuronales artificiales o la transformada *wavelet* [181]. Los primeros señalan que el estudio de la dinámica del ECG mediante técnicas no lineales proporciona información relevante sobre los procesos fisiológicos subyacentes. Parámetros como la medida de complejidad (CM, del inglés *Complexity Measured*) [32,241] o el índice *Hurst* [205] son ejemplos de tales características no lineales. En esta línea de investigación, se propone también la reconstrucción del denominado mapa de fases, a partir del cual pueden extraerse características diferenciales para la FV [217]. Por otro lado, se ha explorado la utilización de redes neuronales para la discriminación de la FV que, si bien posee un gran potencial, depende de la información contenida en el conjunto de parámetros que conforma el espacio de entrada. La aplicación de las redes neuronales fue inicialmente estudiada en [127], y posteriormente analizada en detalle en [47]. Más recientemente, Pardey [162] ha propuesto la utilización conjunta de los parámetros TCI y CM como espacio de entrada de una red neuronal artificial, demostrando una mejora en la capacidad discriminatoria con respecto a los resultados individuales presentados en los trabajos originales. Por último, el análisis mediante transformada *wavelet* se ha abordado en [147], donde se obtienen altos valores de sensibilidad y especificidad, si bien el algoritmo ha sido evaluado únicamente sobre segmentos escogidos de corta duración.

Tal y como se apunta en [162], el análisis individual de características temporales, frecuenciales o tiempo-frecuenciales no es óptimo desde el punto de vista de la sensibilidad y especificidad en la detección de la FV. En [216] se realiza un análisis comparativo de distintos métodos de detección basado la utilización de parámetros individuales (temporales y frecuenciales) propuestos en la literatura. En este estudio, haciendo uso de tres bases de datos públicas de registros de ECG con segmentos no seleccionados, se pone de manifiesto que los algoritmos bajo estudio presentan unas prestaciones muy por debajo de las publicadas en previas investigaciones. El desarrollo de algoritmos de detección fundamentados en la utilización conjunta de parámetros temporales y espectrales ha demostrado su eficacia en DAIs [4,174], así como en la predicción del éxito en la desfibrilación [111,204]. Siguiendo esta línea de investigación, en [181] se proponen distintos esquemas de clasificación basados en la combinación de índices temporales, frecuenciales y tiempo-frecuenciales extraídos del ECG para la detección automática de la FV. Dado el gran número de parámetros obtenidos, en este trabajo se explora además, la selección de características mediante esquemas de minería de datos y descubrimiento de conocimiento en bases de datos, tales como análisis de componentes principales, mapas autoorganizados, y árboles de regresión y clasificación.

La utilización de técnicas de selección de características aplicadas sobre las parametrizaciones temporales, espectrales y tiempo-frecuenciales, permite cuantificar la relevancia de cada una de las características extraídas, lo que resulta de gran interés, por varios motivos. En primer lugar, mejora las prestaciones de

los algoritmos de detección, al descartar variables irrelevantes¹, reduciendo así el espacio de características. Consecuentemente, y en segundo lugar, disminuye el coste computacional asociado al proceso de detección. Por último, y más importante desde el punto de vista del estudio de las arritmias cardiacas, proporciona un mejor conocimiento sobre los procesos subyacentes que generan las características seleccionadas, lo que puede aportar información importante sobre los mecanismos que sustentan las patologías cardiacas.

No obstante, si bien la aplicación de técnicas selección de características resulta de gran interés, este procedimiento conduce a una explosión de la dimensionalidad del espacio de características que, como sucede en [181], debe ser abordada de forma específica en cada uno de los esquemas de clasificación propuestos. Por esta razón, en el presente capítulo desarrollamos un procedimiento general de selección de características para la detección de la FV, que nos permita identificar aquellos índices cardiacos que aportan información útil sobre las características dinámicas de los procesos fibrilatorios. Este procedimiento se sustenta en la aplicación de Máquinas de Vectores Soporte (SVM) y técnicas de remuestreo *bootstrap* como herramientas de detección y de generación de test de hipótesis para la selección de características, respectivamente. Las propiedades de las SVMs justifican su elección como método discriminante. Entre otras, destacan: (1) sus excelentes prestaciones en un gran número de aplicaciones prácticas, en términos de mínima probabilidad de error de detección; (2) su robustez frente al incremento de la dimensionalidad del espacio de entrada, demostrada en ámbitos como el procesado de imagen o la bioinformática; y (3) su naturaleza no paramétrica proporciona un detector robusto a la distribución estadística del espacio de características de entrada. De acuerdo a esta última propiedad, la utilización de remuestreo no paramétrico *bootstrap* resulta adecuada para desarrollar un procedimiento secuencial de selección de características en clasificadores SVM. Por ello, en este capítulo proponemos un algoritmo de selección de características *hacia atrás*, basado en el comparación de las prestaciones del clasificador SVM entre el conjunto de características completo (modelo completo), y un conjunto reducido de características de entrada (modelo reducido). Esta comparación se realiza de acuerdo a un test de hipótesis para el cual se define un estadístico obtenido mediante técnicas de remuestreo *bootstrap*. En cada paso del algoritmo, se elimina la característica menos relevante, hasta llegar a un subconjunto de variables significativas. De esta manera, nos aseguramos de que las prestaciones del clasificador resultante no difieran significativamente con respecto al modelo completo.

El resto del capítulo se articula en cuatro secciones. La Sección 5.2, dedicada a métodos, cubrimos los principales conceptos teóricos y herramientas empleados en este capítulo: técnicas de selección de características, SVM en clasificación y remuestreo *bootstrap*. A continuación, en la Sección 5.3, estudiamos, mediante ejemplos sintéticos sencillos, el efecto de la colinealidad y de las variables ruidosas sobre el estadístico definido para evaluar las diferencias entre el modelo completo y el modelo reducido. A partir de este estudio, en esta misma sección, propone-

¹La relevancia de una variable se definirá de forma rigurosa en la Sección 5.2.

mos un algoritmo de selección de características. En la Sección 5.4, presentamos un ejemplo de funcionamiento del algoritmo desarrollado en ejemplos sintéticos más elaborados, para posteriormente aplicar nuestro método de selección de características a la detección automática de la FV. Finalmente, en la Sección 5.5, discutimos acerca de los resultados obtenidos y presentamos las principales conclusiones extraídas.

5.2. Métodos

Nuestro algoritmo de selección de características se asienta sobre la hipótesis de que diferencias en la prestaciones del clasificador SVM ante dos conjuntos de entrada exactamente iguales, salvo en una variable, aportan información sobre la relevancia de la variable disjunta. En otras palabras, si la presencia o ausencia de una variable no modifica las prestaciones del clasificador, se puede afirmar que dicha variable no es significativa. Para comparar las prestaciones del clasificador en el modelo completo frente al modelo reducido, en esta sección presentamos un test de hipótesis basado en remuestreo no paramétrico *bootstrap*. Esta sección consta de tres apartados. En primer lugar, describimos brevemente el marco conceptual en el que se inscribe nuestro algoritmo de selección de características. En segundo lugar, siguiendo un desarrollo similar al presentado en la Sección 4.2.2, introducimos los fundamentos básicos de las máquinas SVM en clasificación. Por último, y en tercer lugar, presentamos el método de comparación de prestaciones basado en la estimación de intervalos de confianza mediante técnicas *bootstrap*.

5.2.1. Técnicas de selección de características

Hoy en día, las técnicas de aprendizaje estadístico se emplean en escenarios cada vez más ambiciosos, en donde se cuenta con un gran número de observaciones a partir de las cuales se pretende inferir dependencias entre los datos [89,128]. Parece razonable pensar que el proceso de aprendizaje se beneficia del incremento de los ejemplos disponibles, no obstante, la capacidad de aprendizaje se ve seriamente afectada por la relevancia informativa de sus datos [105]. Para asegurar un aprendizaje adecuado, surgen dos aproximaciones conocidas como técnicas de extracción y técnicas de selección de características, cuyo objetivo consiste en proporcionar al sistema de aprendizaje un conjunto reducido y representativo de los datos originales. Las técnicas de extracción de características construyen un nuevo modelo de datos de dimensión reducida, que codifica toda la información contenida en el conjunto original [129]. Los métodos de selección de características, por su parte, eligen un subconjunto del conjunto de datos original que describe la estructura del sistema mejor o igual que el conjunto de datos original [192]. Las técnicas de selección de características se constituyen, por tanto, como un caso particular del problema de extracción de características.

La selección de características puede aplicarse tanto en procedimientos de aprendizaje supervisado como en métodos de aprendizaje no supervisado [188].

En este capítulo nos centraremos en el problema de aprendizaje supervisado de clasificación, en el que cada muestra de entrenamiento del espacio de entrada $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d$ contiene d elementos, también denominados *variables*, *características* o *atributos*² [105]. Los objetivos principales de las técnicas de selección de características son los siguientes [88, 188]:

1. Mejorar la capacidad de generalización, evitando así evitar el sobreajuste a los datos.
2. Reducir el coste computacional asociado al proceso de aprendizaje.
3. Facilitar la comprensión de los procesos subyacentes que generan los datos.

A pesar de sus virtudes, el procedimiento de selección de características introduce una etapa de complejidad adicional, dado que la búsqueda del subconjunto óptimo de características relevantes supone la evaluación exhaustiva de todos los posibles subconjuntos de características (2^d , siendo d el número de variables), lo que resulta computacionalmente inabordable [88, 114, 188]. Por este motivo, el proceso de búsqueda se realiza de forma heurística de acuerdo con algún criterio de relevancia determinado. Dependiendo de la forma en que se combina este procedimiento de búsqueda y la construcción del modelo de clasificación, los métodos de selección de características pueden dividirse en tres grandes categorías [88, 188]: métodos de filtrado, métodos *wrapper* y métodos *embedded*.

Los métodos de filtrado (*filter methods*) evalúan la relevancia de cada una de las características examinando individualmente las propiedades intrínsecas de los datos, ignorando el algoritmo de clasificación. Las variables son ordenadas de acuerdo con una medida de relevancia predefinida, y aquellas con menor puntuación son descartadas. El subconjunto elegido conforma el espacio de entrada del clasificador. Ejemplos de métodos de filtrado son, entre otros, el test chi-cuadrado, el análisis de componentes principales, las técnicas de información mutua o el criterio de correlación [88, 188]. Los métodos de filtrado son computacionalmente simples y rápidos, sin embargo, ignoran la interacción con el clasificador, y por tanto no aseguran que las prestaciones del algoritmo de detección sean aceptables.

Los *wrapper methods* utilizan el clasificador como función de evaluación en la búsqueda del subconjunto óptimo. Para ello, se define un algoritmo de búsqueda en el espacio de características, y para cada subconjunto seleccionado se evalúa su capacidad predictiva de acuerdo con el clasificador seleccionado. El subconjunto que proporcione mejores prestaciones es el elegido. La utilización de un método *wrapper* requiere, por tanto, definir previamente los siguientes aspectos: (a) un clasificador; (b) un criterio de evaluación de la capacidad predictiva de un subconjunto de características dado; y (c) un algoritmo de búsqueda en el espacio de todos los posibles subconjuntos de características. Para un clasificador dado, la evaluación de un subconjunto específico de características se realiza normalmente

²A lo largo de este capítulo utilizaremos indistintamente estos tres términos para referirnos a cada uno de los d elementos del espacio de las muestras de entrada.

mediante técnicas de validación cruzada o subdividiendo los datos en conjuntos de entrenamiento, validación y test. Por otro lado, como se mencionó anteriormente, la búsqueda en el espacio de características es un problema complejo, y por ello se acude a métodos heurísticos para guiar la búsqueda del subconjunto óptimo. Los métodos de búsqueda pueden dividirse en dos clases: aleatorios y deterministas (o secuenciales). Entre los primeros, se tienen ejemplos tales como los algoritmos genéticos o el *simulated annealing*. Frente a los aleatorios, los algoritmos deterministas, también conocidos como estrategias *greedy*, realizan una búsqueda gruesa (local) en el espacio de características, y proporcionan métodos computacionalmente aceptables y robustos frente al sobreajuste [88]. Los métodos deterministas más extendidos son la selección *hacia delante* y la selección *hacia atrás*. Las técnicas de selección *hacia delante* parten de un conjunto de características vacío y, de forma iterativa, se añaden en cada paso aquellas variables que maximicen las prestaciones del clasificador. El proceso continúa hasta que la adición de variables no mejore las prestaciones obtenidas en el paso anterior. Los métodos de selección *hacia atrás* parten del conjunto completo, y eliminan consecutivamente las variables que no degradan las prestaciones del clasificador. Las técnicas *wrapper* proporcionan, en general, mejores resultados que los métodos de filtrado, sin embargo, son computacionalmente intensos y tienen un riesgo mayor de sobreajuste.

Por último, los métodos *embedded* incorporan la búsqueda en el espacio de características con el proceso de entrenamiento del clasificador. En algunos de ellos, denominados métodos anidados, el proceso de búsqueda del conjunto óptimo se realiza mediante la estimación de alteraciones en una función objetivo (como puede ser las prestaciones del clasificador) producidas por distintos subconjuntos de características. Combinados con estrategias de selección *hacia delante* o *hacia atrás*, se constituyen como métodos muy eficientes [88]. Sea R_c es el valor de la función objetivo para el conjunto completo de características y sea R_r^j el valor de la función objetivo cuando la característica x_j del conjunto completo ha sido eliminada³. Bajo estas suposiciones, se definen tres criterios \mathcal{C} para evaluar las alteraciones en la función objetivo (medida de relevancia) [105, 172]:

- Criterio de orden cero:

$$\mathcal{C} = R_r^j \quad (5.1)$$

en este caso la variable menos significativa es aquella que minimiza la función objetivo.

- Diferencia de orden cero:

$$\mathcal{C} = |R_c - R_r^j| \quad (5.2)$$

la variable menos significativa es aquella que minimiza la diferencia entre las funciones objetivo.

³Nótese que, para una observación $\mathbf{x}_i = x_1, x_2, \dots, x_j, \dots, x_d$ dada, x_j hace referencia al valor de la muestra \mathbf{x}_i cuya característica es j .

- Criterio de primer orden o sensibilidad:

$$\mathcal{C} = \left| \frac{\partial R_r^j}{\partial x_j} \right|, j = 1, \dots, d \quad (5.3)$$

la variable menos significativa es aquella que minimiza la sensibilidad de la función objetivo.

Definición de relevancia

Una cuestión importante en el ámbito de la selección de características es la relación entre variables óptimas y variables relevantes. Seleccionar las características más relevantes es, en la mayor parte de los casos, subóptimo para construir un buen clasificador, especialmente si las variables son redundantes [88]. Por el contrario, un conjunto de variables óptimas puede excluir características redundantes que, sin embargo, sean relevantes. En este apartado presentamos la definición de relevancia presentada por Kohavi en [121], trabajo en el que se sugiere la necesidad de definir dos grados de relevancia: estricta y débil.

Sea (\mathbf{x}, y) una tupla contenida en el conjunto de observaciones entrada-salida para el entrenamiento, donde y es el valor de la etiqueta y $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_d\}$, siendo d el número de características. Sea c_j el conjunto de todas las características con excepción de x_j , $c_j = \{x_1, \dots, x_{j-1}, x_{j+1}, \dots, x_d\}$. Denotamos por v_j^x, v^y, v_j^c a los valores asignados a la característica x_j , la etiqueta y y el conjunto c_j , respectivamente.

Definición 5.1 *Una variable x_j es relevante en sentido estricto si y sólo si existe algún v_j^x, v^y y v_j^c con $p(x_j = v_j^x, c_j = v_j^c) > 0$, tal que:*

$$p(y = v^y | x_j = v_j^x, c_j = v_j^c) \neq p(y = v^y, c_j = v_j^c). \quad (5.4)$$

Definición 5.2 *Una variable x_j es relevante en sentido débil si y sólo si no es relevante en sentido estricto y existe algún subconjunto de características c'_j de c_j con $p(x_j = v_j^x, c'_j = v_j^{c'}) > 0$, tal que:*

$$p(y = v^y | x_j = v_j^x, c'_j = v_j^{c'}) \neq p(y = v^y, c'_j = v_j^{c'}) \quad (5.5)$$

Bajo estas definiciones, x_j es una característica relevante en sentido estricto si su eliminación conlleva una degradación de las prestaciones del clasificador. Una característica x_j es relevante en sentido débil si no es relevante en sentido estricto y si existe un subconjunto de características tal que las prestaciones de dicho subconjunto son peores que las prestaciones de dicho subconjunto incluyendo a x_j . Relevancia en sentido débil implica que una característica puede contribuir a mejorar las prestaciones del clasificador. Así, una característica es irrelevante si no es relevante ni en sentido estricto ni en sentido débil.

La taxonomía general de los algoritmos de selección de características, así como

las definiciones presentadas en esta sección son de gran utilidad a la hora de desarrollar nuevas propuestas. Desde el punto de vista de los métodos *wrappers* y *embedded*, el algoritmo SVM ha sido ampliamente utilizado como herramienta de selección de características en virtud de sus propiedades basadas en el principio inductivo de MRE (Sección 4.2.2) y su particular formulación en su versión lineal, según la cual cada característica está asociada con un valor de relevancia o peso [89, 105, 172].

5.2.2. Algoritmo SVM en problemas de clasificación

Un problema de clasificación consiste en estimar, a partir de un conjunto limitado de observaciones, una función que permita decidir a qué conjunto, de entre varios preestablecidos, pertenece una muestra dada [174]. El objetivo de este problema es, entonces, definir un clasificador que separe correctamente las muestras no utilizadas en la estimación de la función clasificadora, esto es, que generalice correctamente [87]. De acuerdo con el principio de MRE [219], el algoritmo SVM utilizado en el ámbito de la clasificación define el clasificador óptimo como el hiperplano separador con máximo margen.

Los fundamentos básicos del algoritmo SVM han sido presentados en el capítulo precedente (Sección 4.2.2), por lo que en este apartado nos limitamos exclusivamente a la formulación del problema de clasificación, siguiendo un desarrollo análogo al descrito en la citada sección.

Formulación del algoritmo SVM

Un problema de clasificación genérico puede restringirse, sin pérdida de generalidad, a un escenario de clasificación biclásico o binario [87]. Sea el conjunto de observaciones:

$$(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, \dots, N \quad (5.6)$$

con $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d, y_i \in \{+1, -1\}$, que definen un problema linealmente separable. En esta situación, existe un conjunto de hiperplanos separadores que clasifican perfectamente las observaciones, y vienen dados por la siguiente expresión:

$$\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b = 0 \quad (5.7)$$

donde \mathbf{w} es el vector normal al hiperplano y $b/\|\mathbf{w}\|$ es la distancia perpendicular desde el hiperplano al origen. Dado un hiperplano separador, una clasificación correcta de las observaciones puede expresarse según las siguientes restricciones:

$$\begin{cases} \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b \geq 0 & \text{si } y = +1 \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b \leq 0 & \text{si } y = -1. \end{cases} \quad (5.8)$$

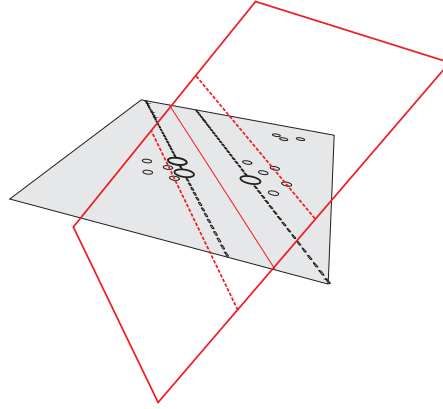


Figura 5.1: *Hiperplano separador óptimo (en rojo).*

El problema puede ser replanteado de la siguiente forma:

$$\begin{cases} \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b \geq +1 & \text{si } y = +1 \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b \leq -1 & \text{si } y = -1 \end{cases} \quad (5.9)$$

con sólo escalar adecuadamente \mathbf{w} y b , de forma que las restricciones definidas en la Ecuación (5.9) pueden combinarse en una sola:

$$y_i [(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) - 1] \geq 0, \quad i = 1, \dots, N \quad (5.10)$$

La distancia euclídea desde cualquier punto \mathbf{x}_i al hiperplano se puede calcular como:

$$dist(\mathbf{x}_i) = \frac{|\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b|}{\|\mathbf{w}\|} \quad (5.11)$$

a partir de la cual se define el margen como $\rho = dist^+ + dist^-$, siendo $dist^+$ ($dist^-$) la distancia euclídea más corta entre el hiperplano separador y la muestra positiva (negativa). Se puede demostrar que el margen viene dado por:

$$\rho = \frac{2}{\|\mathbf{w}\|} \quad (5.12)$$

El hiperplano de separación óptimo (Figura 5.1) es aquel que maximiza el margen, o lo que es equivalente, aquel que minimiza el siguiente funcional:

$$L_p = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \quad (5.13)$$

con respecto a \mathbf{w} , sujeto a las siguientes restricciones:

$$y_i [(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) - 1] \geq 0, \quad i = 1, \dots, N \quad (5.14)$$

Cuando los datos no son linealmente separables, se añade un término de coste

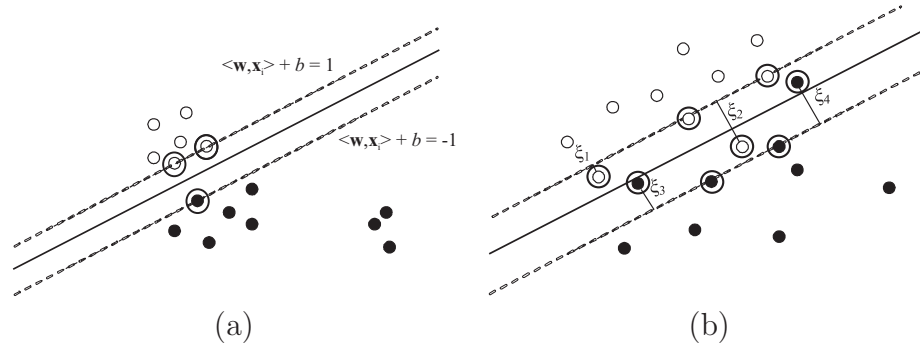


Figura 5.2: *Distinción de los problemas de clasificación. (a) Linealmente separable. (b) No linealmente separable. En este caso, se introducen unas variables de pérdidas ξ_i que cuantifican el error en clasificación cometido.*

C que dé cuenta de los errores de clasificación cometidos en el entrenamiento. Para ello, se introduce unas variables de pérdidas ξ_i , $i = 1, \dots, N$ (Figura 5.2), y en este caso, el problema consiste en encontrar el mínimo de:

$$L_p = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=0}^N \xi_i \quad (5.15)$$

con respecto a \mathbf{w} y ξ_i , sujeto a:

$$\begin{aligned} y_i (\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) &\geq 1 - \xi_i \\ \xi_i &\geq 0 \end{aligned} \quad (5.16)$$

donde el término la constante $C > 0$ representa un compromiso entre el margen y las pérdidas, fijado según algún conocimiento *a priori*. La solución a este problema de optimización con restricciones viene dado por el punto de silla de la siguiente función lagrangiana:

$$L_p = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=0}^N \xi_i - \sum_{i=0}^N \alpha_i [y_i (\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) - 1 + \xi_i] - \sum_{i=0}^N \beta_i \xi_i \quad (5.17)$$

donde α_i y β_i son los multiplicadores de Lagrange para las restricciones de la Ecuación (5.16). Las variables (duales) de la función lagrangiana tienen que cumplir por tanto:

$$\alpha_i, \beta_i \geq 0 \quad (5.18)$$

La función lagrangiana tiene que ser minimizada con respecto a las variables primales, \mathbf{w} , b , ξ_i y maximizada con respecto a las duales α_i y β_i . Al ser éste un problema de programación cuadrática convexa, puede hallarse el problema dual equivalente, el cual es más sencillo de resolver. Derivando con respecto a las

variables primales e igualando a cero (condición de punto de silla), se obtiene que:

$$\mathbf{w} = \sum_{i=0}^N \alpha_i y_i \mathbf{x}_i \quad (5.19)$$

y sustituyendo en (5.17), la solución al problema consiste entonces en maximizar el funcional dual:

$$L_d = \sum_{i=0}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j \langle \mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j \rangle \quad (5.20)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned} \alpha_i &\geq 0 \\ \sum_{i=0}^N \alpha_i y_i &= 0 \end{aligned} \quad (5.21)$$

Resolviendo la Ecuación (5.20), se obtienen los multiplicadores de Lagrange, y entonces la función de clasificación puede construirse como:

$$y = f(\mathbf{x}) = \text{sign} \left(\sum_{i=0}^N \alpha_i y_i \mathbf{x} \cdot \mathbf{x}_i \right) \quad (5.22)$$

y la solución sólo depende de los multiplicadores de Lagrange distintos de cero ($\alpha_i \neq 0$), denominados *Vectores Soporte*. En estas condiciones se dice que la solución es *dispersa*, puesto que ésta se construye mediante los vectores soporte, que, en general, conforman un subconjunto reducido de las observaciones.

La generalización de la formulación SVM a un escenario no lineal es inmediata aplicando el teorema de Mercer presentado en el capítulo anterior (Sección 4.2.2). Sea $\phi(\mathbf{x})$ una transformación no lineal que mapea el espacio de entrada a un espacio de Hilbert de dimensión superior o RKHS. En este caso, el problema consiste en maximizar:

$$L_d = \sum_{i=0}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathcal{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \quad (5.23)$$

con respecto a $\alpha_i \geq 0$ y $\sum_{i=0}^n \alpha_i y_i = 0$, con función de clasificación:

$$y = f(\mathbf{x}) = \text{sign} \left(\sum_{i=0}^N \alpha_i y_i \mathcal{K}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) \right) \quad (5.24)$$

donde $\mathcal{K}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j)$ representa el núcleo (o kernel) de Mercer. Ejemplos de tales núcleos han sido presentados previamente en la Sección 4.2.2. Recuérdese que los *parámetros libres* del algoritmo SVM, esto es, la constante C y los parámetros del núcleo, tienen que fijarse según algún conocimiento *a priori* acerca del problema. Méto-

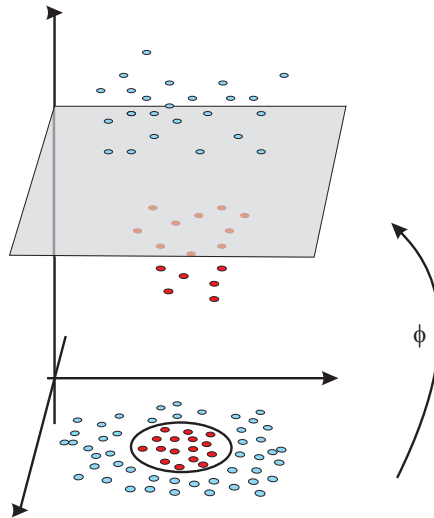


Figura 5.3: Ejemplo de transformación no lineal. En el RKHS es posible encontrar un hiperplano separador.

dos como validación cruzada o remuestreo *bootstrap* pueden utilizarse para este propósito [174].

Basándose en formulación del algoritmo SVM, diversos métodos de selección de características han sido propuestos en la literatura. En estos algoritmos, se utiliza la expresión $\|\mathbf{w}\|^2$ como una medida de la capacidad predictiva de la máquina (función objetivo). Combinando $\|\mathbf{w}\|^2$ como función objetivo y algún criterio \mathcal{C} como los presentados en en las Ecuaciones (5.1), (5.2) y (5.3), se establecen distintos métodos de selección de características [89, 105, 172, 230]. Estos métodos, sin embargo, están sujetos a la variabilidad del criterio de relevancia \mathcal{C} como consecuencia de la variabilidad de los datos [105]. Por ello, se hace necesario establecer una medida robusta de naturaleza estadística que permita evaluar de forma precisa la relevancia de un conjunto de características. En el siguiente apartado se propone un método robusto basado en remuestro *bootstrap* para medir la relevancia del espacio características de entrada en algoritmos SVM.

5.2.3. Comparación de prestaciones en máquinas SVM

Para evaluar la relevancia de una o varias características proponemos comparar las prestaciones de un clasificador SVM obtenidas mediante el conjunto de variables original frente a las obtenidas mediante el conjunto de variables reducido en una o varias características. Esta comparación se lleva a cabo mediante un test de hipótesis para el que se define un estadístico de contraste calculado mediante remuestro *bootstrap*.

Remuestreo *bootstrap*

El método *bootstrap* fue introducido en 1979 por Bradley Efron [63] para estimar el error estándar de un estadístico definido sobre una muestra aleatoria procedente de una distribución cualquiera, allí donde los métodos clásicos fallaban o no resultaban operativos [245]. Basado en esta idea, el método *bootstrap* ha extendido su campo de aplicación y actualmente se emplea, entre otros escenarios, para el cálculo de los intervalos de confianza y la realización de test de hipótesis.

Los principios del método *bootstrap* se basan en la noción de *remuestra* o *muestra bootstrap* [64]. Sea $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N\}$ con $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d$ 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 \mathbf{x}_i de la muestra original. Una distribución empírica \hat{F} otorga a cada conjunto A del espacio muestral de la variable aleatoria \mathbf{x} la probabilidad:

$$\widehat{Prob}\{A\} = \frac{\#\{\mathbf{x}_i \in A\}}{N} \quad (5.25)$$

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 $\mathbf{X}^* = \{\mathbf{x}_1^*, \mathbf{x}_2^*, \dots, \mathbf{x}_N^*\}$. En otras palabras, una muestra *bootstrap* es una muestra aleatoria obtenida con reemplazamiento a partir de la población de N objetos $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N\}$. 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*, \mathbf{x}_n^* , se le asigna el valor i_n -ésimo de la muestra aleatoria original, \mathbf{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 $b = 1, 2, \dots, B$. Típicamente, valores adecuados de B oscilan alrededor de $B = 500$ o 1000 remuestras.

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. Si \hat{G} es la función de distribución acumulativa de las réplicas *bootstrap*, su intervalo de confianza a nivel $1 - 2\lambda$ basado en percentiles se define como el

intervalo comprendido entre los percentiles λ y $1 - \lambda$ de \hat{G} :

$$[\hat{\vartheta}_i, \hat{\vartheta}_s] = [\hat{G}^{-1}(\lambda), \hat{G}^{-1}(1 - \lambda)] \quad (5.26)$$

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

Estimación de las prestaciones del clasificador SVM mediante *bootstrap*

Sea un proceso de estimación de dependencias entre pares de datos en un problema de clasificación, donde los datos observados proceden de cierta distribución estadística:

$$p(\mathbf{x}, y) \rightarrow \mathbf{V} = \{(\mathbf{x}_1, y_1), \dots, (\mathbf{x}_N, y_N)\} \quad (5.27)$$

Se construye una máquina SVM para construir una función de clasificación cuyos parámetros estimados son:

$$\hat{\alpha} = s(\mathbf{V}, \theta) \quad (5.28)$$

donde $s(\cdot, \cdot)$ representa el proceso de estimación de los pesos de la SVM a partir de los datos, y de los parámetros libres θ prefijados de antemano. Para el conjunto completo de datos de entrenamiento, la probabilidad de error es el riesgo empírico y se denota como:

$$\hat{R}_{emp} = t(\hat{\alpha}, \mathbf{V}) \quad (5.29)$$

donde $t(\cdot, \cdot)$ representa el operador que estima el riesgo empírico, y que depende explícitamente de los parámetros de la máquina y del conjunto completo de datos de entrenamiento.

Una remuestra *bootstrap* de los pares entrada-salida vendrá dada por:

$$\hat{p}(\mathbf{x}, y) \rightarrow \mathbf{V}^* = \{(\mathbf{x}_1^*, y_1^*), \dots, (\mathbf{x}_N^*, y_N^*)\} \quad (5.30)$$

y el proceso de remuestreo se repite B veces. Puede considerarse una partición de \mathbf{V} en términos de la remuestra $\mathbf{V}^*(b)$, tal que:

$$\mathbf{V} = (\mathbf{V}_{in}^*(b), \mathbf{V}_{out}^*(b)) \quad (5.31)$$

esto es, se distingue entre los pares incluidos en la remuestra b y los excluidos de la misma. La estimación de los parámetros de la SVM obtenida para cada remuestra vendrá dada por:

$$\hat{\alpha}^*(b) = s(\mathbf{V}_{in}^*(b), \theta) \quad (5.32)$$

dado que en este caso los vectores repetidos no se incluyen en el proceso de optimización. La estimación del riesgo empírico se verá afectada exclusivamente por las muestras incluidas:

$$\hat{R}_{emp}^*(b) = t(\hat{\alpha}^*(b), \mathbf{V}_{in}^*(b)) \quad (5.33)$$

y sin duda no estará exento de peligro de sobreajuste. Sin embargo, puede obtenerse una aproximación razonable al riesgo actual evaluando el funcional de error sobre

las muestras excluidas de la población:

$$\hat{R}^*(b) = t(\hat{\alpha}^*(b), \mathbf{V}_{out}^*(b)) \quad (5.34)$$

La distribución muestral de las réplicas para este estadístico es una aproximación a la verdadera distribución del riesgo actual estimado. El estimador no sesgado de la media se obtendrá simplemente tomando el promedio remuestrel, y en general el histograma de las réplicas bootstrap del riesgo actual puede utilizarse como una aproximación no paramétrica a su función densidad de probabilidad.

Consideremos ahora una versión restringida de los datos observados \mathbf{W} , en la que se suprime la información de la u -ésima variable del espacio de entrada, cancelando así su efecto. Si en el proceso de remuestreo anteriormente descrito se realiza un remuestreo paralelo del conjunto reducido,

$$\hat{p}(\mathbf{x}, y) \rightarrow \mathbf{W}^* = \{ (\mathbf{x}_1^*, y_1^*), \dots, (\mathbf{x}_N^*, y_N^*) \}_{\text{sin variable } u} \quad (5.35)$$

se puede obtener la réplica bootstrap del riesgo actual en el modelo reducido como:

$$\hat{R}_r^*(b) = t(\hat{\alpha}^*(b), \mathbf{W}_{out}^*(b)), \quad (5.36)$$

Test de hipótesis para la selección de características

Sean R_c y R_r las prestaciones (riesgo actual) de una máquina SVM para el conjunto de datos completo y el conjunto de datos cuando la variable u -ésima ha sido eliminada (conjunto reducido), respectivamente. Sin pérdida de generalidad, puede tomarse la probabilidad de error en clasificación (P_e) como una medida adecuada para cuantificar las prestaciones del algoritmo SVM. Así, para evaluar la relevancia de la variable u , comparamos las probabilidad de error cometida en clasificación para el conjunto de datos completo (P_e) y el conjunto de datos reducido ($P_{e,r}$). Tomando como hipótesis nula la más conservativa, se tiene:

- H_0 : la característica u no es significativa;
- H_1 : la característica u es significativa.

Para comprobar la veracidad de los anteriores enunciados, se utiliza el siguiente estadístico de contraste:

$$\Delta P_e = P_{e,r} - P_e \quad (5.37)$$

de forma que el test de hipótesis puede ser reformulado de la siguiente manera:

- $H_0 \equiv \Delta P_e = 0$: la característica u no es significativa;
- $H_1 \equiv \Delta P_e \neq 0$: la característica u es significativa.

En general, dado un conjunto de observaciones entrada salida, no se conocen exactamente las prestaciones de una máquina SVM puesto que no se dispone de $p(\mathbf{x}, y)$. No obstante, tal y como se ha presentado anteriormente, las prestaciones

del algoritmo SVM pueden estimarse mediante remuestreo *bootstrap*, y en este caso, se puede definir el siguiente estadístico de contraste:

$$\Delta P_e^*(b) = P_{e,r}^*(b) - P_e^*(b), \quad b = 1, \dots, B \quad (5.38)$$

que permite cuantificar la alteración en las prestaciones de la SVM atribuibles a la característica eliminada. Además, de esta manera, podemos obtener la distribución del estadístico ΔP_e^* a partir de la cual se pueden estimar sus intervalos de confianza (IC) y su error estándar. Para un nivel de significación dado, diremos que aceptamos H_0 si el IC del estadístico asociado a la variable u solapa al cero. En caso contrario, no aceptamos H_0 , y diremos entonces que la variable u es significativa. El procedimiento para evaluar la relevancia de una variable se resume a continuación:

Algoritmo 5.1 *Relevancia de características*

- (1) *Construya B muestras bootstrap idénticas para el conjunto completo \mathbf{V} , y para el conjunto reducido \mathbf{W} .*
- (2) *Para cada remuestra, calcule la probabilidad de error del conjunto completo $P_e^*(b)$ y del conjunto reducido $P_{e,r}^*(b)$.*
- (3) *Construya el estadístico bootstrap definido en (5.38).*

$$\Delta P_e^*(b) = P_{e,r}^*(b) - P_e^*(b) \quad (5.39)$$

- (4) *Para un nivel de significación λ dado, calcule el intervalo de confianza a nivel $1 - \lambda$.*
 - (5) *Determinar si el IC solapa o no el cero.*
-

El algoritmo definido en 5.1 puede suscribirse dentro de los métodos *embedded* de selección de características, donde la probabilidad de error en clasificación constituye la función objetivo, para la cual se ha empleado un criterio \mathcal{C} de diferencia de primer orden.

5.3. Estudio de la selección de características ruidosas y colineales

Frente a la alta dimensionalidad del espacio de entrada, las técnicas de selección de características buscan reducir el espacio de características descartando aquellas irrelevantes. Los métodos *wrapper* y *embedded* utilizan la capacidad predictiva de las variables como medida de relevancia, y en esa interacción con el clasificador, es de esperar que existan complejas relaciones entre las variables de

entrada, como colinealidad (variables redundantes relacionadas linealmente), variables ruidosas o subconjuntos de características consideradas relevantes sólo si interactúan conjuntamente. Si bien la relación entre variables ha sido ampliamente estudiada en el ámbito del análisis discriminante, no está claro cómo esta relación puede afectar al proceso de clasificación mediante técnicas no lineales tales como el algoritmo SVM [88], y consecuentemente, cómo puede afectar a nuestro algoritmo para evaluar la relevancia de las características. Por estos motivos, en esta sección, analizamos en detalle el efecto de variables ruidosas, variables redundantes, y su interacción conjunta, en el estadístico de contraste definido en (5.38). Para ello, utilizamos una batería de ejemplos sintéticos sencillos específicamente diseñados para esta tarea.

5.3.1. Ejemplos sintéticos

El estudio de la interacción de variables sobre el estadístico de contraste se ha realizado en seis etapas sucesivas de complejidad creciente, con objeto de cubrir un amplio espectro de relaciones entre las variables del conjunto de características. Los ejemplos han sido construidos teniendo en cuenta tanto escenarios de clasificación lineales como problemas de clasificación no lineales. En el primer caso, se presenta, junto con la evolución del estadístico de contraste $\Delta \mathbf{P}_e^*$, el peso w_i asociado a cada variable. Nótese que, para el algoritmo SVM el vector de pesos \mathbf{w} depende linealmente de las observaciones (Ecuación 5.19), y por ello, cada elemento de \mathbf{w} puede entenderse como una medida de la relevancia de cada característica. La comparación del peso w_i y el estadístico de contraste nos permite comprobar el correcto funcionamiento de nuestro algoritmo para evaluar la relevancia de características. En un escenario no lineal, no obstante, el vector de pesos no puede asociarse a las características del espacio de entrada, puesto que está referido al RKHS y por este motivo no puede extraerse información adicional a partir de ellos.

Notación

Sea el conjunto de observaciones (\mathbf{x}_i, y_i) , $i = 1, \dots, N$ con $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d$, $y_i \in \{+1, -1\}$. Cada muestra es, por tanto, un vector compuesto de d características tal que:

$$\mathbf{x}_i = \{x_{1,i}, x_{2,i}, \dots, x_{d,i}\}^T \quad (5.40)$$

En un abuso de notación, definamos \mathbf{x}_j además, como el conjunto de observaciones relativas a la característica j , de forma que:

$$\mathbf{x}_j = \{x_{j,1}, x_{j,2}, \dots, x_{j,N}\} \quad (5.41)$$

Bajo estas definiciones, $x_{j,i}$ hace referencia al valor de la j -ésima característica de la i -ésima observación.

A no ser que se indique lo contrario, a partir de este momento, un \mathbf{x}_j vector hace referencia a la definición presentada en (5.41). Esta notación resulta más intuitiva para comprender los siguientes ejemplos.

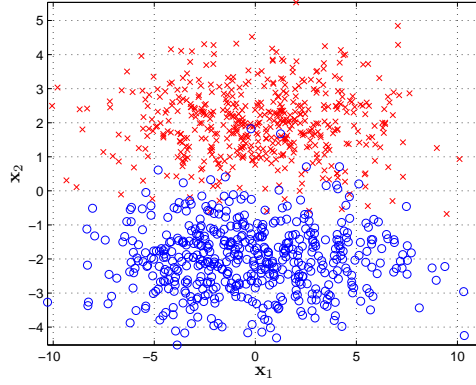


Figura 5.4: *Subestudio 1. Problema de clasificación linealmente separable ($N = 1000$ observaciones). El conocimiento de las muestras de la variable \mathbf{x}_2 permite clasificar correctamente las observaciones. Por ello, \mathbf{x}_2 es una variables relevante, mientras que \mathbf{x}_1 se considera irrelevante.*

Subestudio 1. Modelo lineal y variables ruidosas

Sea el problema de clasificación lineal compuesto por dos características \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 , que representan dos variables aleatorias⁴, donde $x_{1,i} = \mathcal{N}(0, 3.5)$ y $x_{2,i} = x + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$, siendo x una variable aleatoria que toma dos valores⁵, $x = 2$ con probabilidad 0.5 y $x = -2$ probabilidad 0.5, para $i = 1, 2, \dots, N$ (Figura 5.4). El hiperplano de separación óptimo viene dado por la expresión $\mathbf{x}_2 = 0$, de forma que las observaciones que cumplen $\mathbf{x}_2 > 0$ están clasificadas como $y_i = +1$, mientras que las muestras $\mathbf{x}_2 < 0$ están etiquetadas como $y_i = -1$. De este modo, para una correcta clasificación de las observaciones sólo es necesario conocer el valor de las muestras $x_{2,i}$ y por tanto, la variable \mathbf{x}_1 es irrelevante.

El parámetro σ_2 representa la desviación típica de la variable significativa, de forma que la variación de este valor nos permite analizar escenarios más o menos complejos desde el punto de vista de la probabilidad de error. El clasificador óptimo viene dado por el detector máximo verosímil, que proporciona una probabilidad de error teórica dada por [169]:

$$P_e = \frac{1}{2} \operatorname{erfc} \left(\frac{2}{\sqrt{2}\sigma_2} \right) \quad (5.42)$$

donde $\operatorname{erfc}(\cdot)$ representa la función error complementario [169].

La Figura 5.5 muestra la evolución del estadístico de contraste $\Delta \mathbf{P}_e^*$ (panel (a)) y la evolución de los pesos w_i asociados a cada variable (panel (b)) en función del parámetro σ_2 . Para cada valor de σ_2 , y para cada variable, la Figura 5.5 representa el valor medio y el IC al 95% de $\Delta \mathbf{P}_e^*$ y de los pesos w_i , que han sido calculados según un proceso de remuestreo de acuerdo con el Algoritmo 5.1. El estadístico de contraste asociado a cada variable refleja el cambio producido en la probabilidad

⁴Denotamos por $\mathcal{N}(\mu, \sigma)$ una distribución normal de media μ y desviación típica σ .

⁵A partir de este momento representaremos $x_{2,i} = x + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$ como $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$.

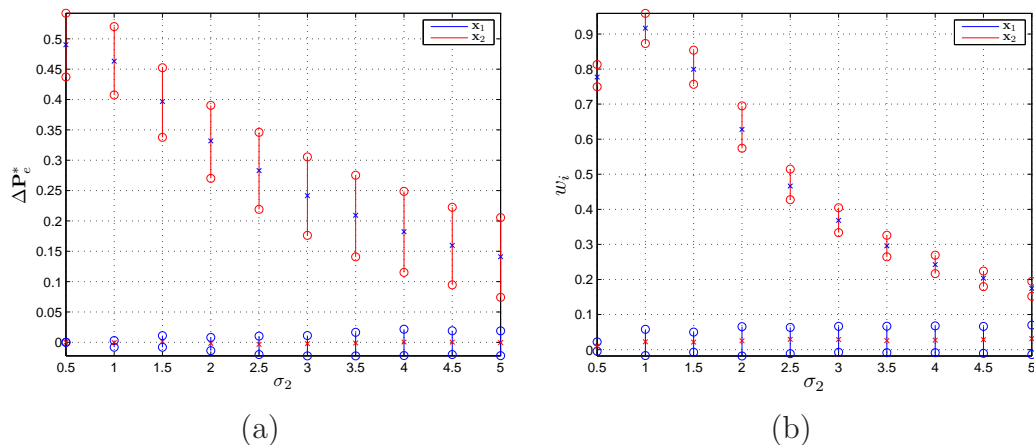


Figura 5.5: Variación del valor medio (\times), y del IC al 95 % (\circ) del estadístico de contraste $\Delta \mathbf{P}_e^*$ (a) y de los pesos w_i (b) para distintos valores del parámetro σ_2 . En el proceso de remuestreo, se han tomado $B = 1000$ remuestras.

de error asociada al clasificador SVM debido a la exclusión de dicha variable del proceso de clasificación. Un cambio positivo indica que la probabilidad de error del conjunto reducido es mayor que la del conjunto completo, o lo que es lo mismo, que la eliminación de dicha variable degrada las prestaciones del sistema. Si este cambio es significativo, el IC del estadístico de contraste no solapará al cero, y en ese caso consideramos que la variable es relevante. Por el contrario, si la distribución del estadístico de contraste solapa con el cero, diremos que la variable no es relevante. A la vista de la Figura 5.5 (a), tal y como era de esperar, podemos afirmar que la variable \mathbf{x}_2 es relevante para todos los valores de σ_2 , mientras que \mathbf{x}_1 es irrelevante puesto que no aporta ninguna información útil en el proceso de clasificación.

La evolución del estadístico de contraste en función de σ_2 refleja el empeoramiento del escenario de trabajo a medida que aumenta el valor de σ_2 , cuyo incremento aumenta consecuentemente la probabilidad de error del modelo completo según la Ecuación (5.42). La evolución de $\Delta \mathbf{P}_e^*$ es muy similar a la evolución de los pesos Figura 5.5 (b), cuyo valor refleja también la relevancia de las características. Por tanto, en este ejemplo nuestro algoritmo se comporta de forma adecuada, permitiéndonos identificar las variables relevantes.

La adición de más variables ruidosas de distinta naturaleza tampoco afecta a la relevancia de la característica \mathbf{x}_2 (Tabla 5.3.1). Sean \mathbf{x}_3 y \mathbf{x}_4 dos nuevas características añadidas al problema de clasificación original⁶, tales que $x_{3,i} = \mathcal{U}(-0.5, 0.5)$ y $x_{4,i} = \mathcal{R}(1) - 1$. En este escenario de trabajo, los resultados no varían con respecto a los presentados en la Figura 5.4, demostrando el buen comportamiento de nuestro algoritmo frente a un número moderado variables ruidosas.

⁶Denotamos por $\mathcal{U}(a, b)$ una distribución uniforme en el intervalo (a, b) , y por $\mathcal{R}(\sigma)$ una distribución rayleigh con valor $r_{rms} = \sqrt{2}\sigma$.

ΔP_e^* (%)	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
\mathbf{x}_1	0(-0.5,0.2)	0.1(-0.8,0.1)	-0.2(-2,0.8)	-0.6(-2,1)	-0.6(-3,1)
\mathbf{x}_2	48(42,53)	33(27,40)	27(20,33)	21(15,28)	17(11,24)
\mathbf{x}_3	0(-0.3,0.2)	0(-0.8,0.5)	0(-0.5,0.5)	0(-0.8,0.8)	0(-0.8,0.8)
\mathbf{x}_4	0(-0.5,0.3)	0(-1.0,0.5)	-0.1(-1,0.8)	-0.1(-1.8,1.1)	0(-1.6,1.3)
$\mathbf{w} \cdot 10^2$	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
w_1	0.8(-3,4)	0.5(-2,4)	-0.2(-2,0.8)	3.7(0.2,7)	3.4(-0.2,1)
w_2	93(88,99)	62(59,68)	41(37,45)	27(25,30)	20(18,22)
w_3	-5(-11,0.9)	-7(-15,1)	-0.3(-13,7)	-2(-13,9)	-2(-14,10)
w_4	3(-8,12)	4(-5,14)	10(-0.4,23)	9(-6,25)	8(-7,24)

Tabla 5.1: Valor medio e IC del estadístico de contraste ΔP_e^* y de los pesos w_i . La variable \mathbf{x}_2 define un problema lineal, y por tanto se corresponde con la variable relevante. Por su parte, \mathbf{x}_1 , \mathbf{x}_3 y \mathbf{x}_4 son variables ruidosas.

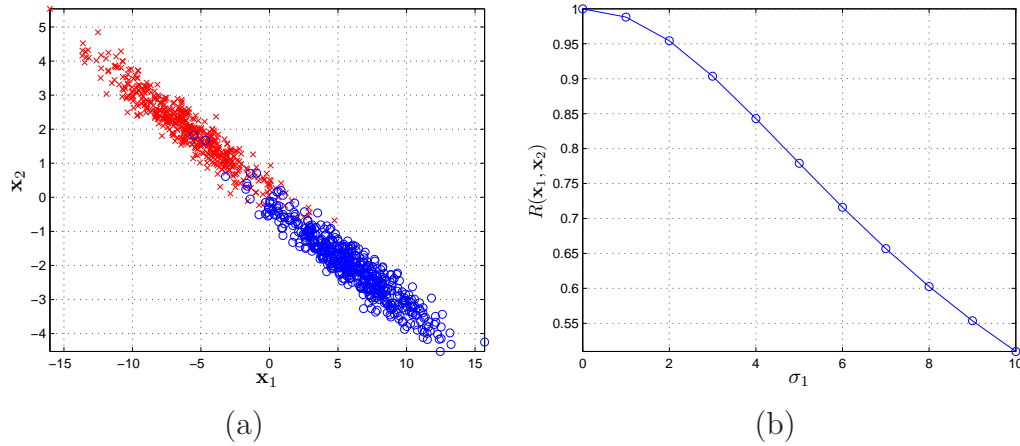


Figura 5.6: Subestudio 2. Problema de clasificación lineal ($N = 1000$). (a) Las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 están correlacionadas. Para el ejemplo de la figura se ha tomado $\sigma_1 = \sigma_2 = 1$. (b) Coeficiente de correlación R entre las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 en función de σ_1 .

Subestudio 2. Modelo lineal y colinealidad

Sean \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 dos variables aleatorias, tales que $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$ define un problema lineal y donde $x_{1,i} = \mathcal{N}(0, \sigma_1) - 3x_{2,i}$ representa una versión escalada y ruidosa de la variable \mathbf{x}_2 , con $i = 1, 2, \dots, N$ (Figura 5.6 (a)). El parámetro σ_1 permite definir el grado de redundancia entre las dos variables en el rango de valores representado en la Figura 5.6 (b). Si bien la característica \mathbf{x}_2 por sí sola define un problema linealmente separable de acuerdo al hiperplano $\mathbf{x}_2 = 0$, el proceso de clasificación puede beneficiarse de la utilización de \mathbf{x}_1 para definir un nuevo hiperplano separe mejor los datos y por tanto disminuya la probabilidad de error del modelo completo.

Para un valor de $\sigma_2 = 1$ constante, la Figura 5.7 representa la evolución del estadístico de contraste y de los pesos de cada variable para distintos grados de correlación entre \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 . Para una correlación superior al 95% ($\sigma_1 < 2$), los IC

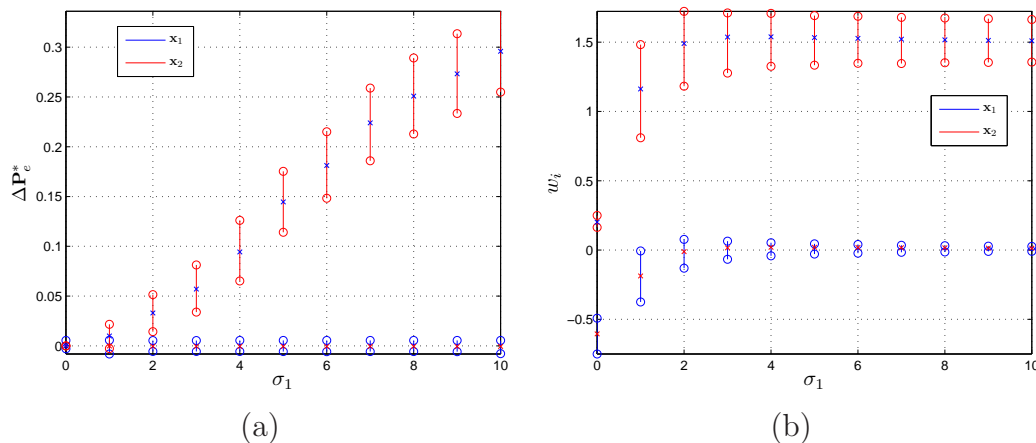


Figura 5.7: Variación del valor medio y del IC de: (a) el estadístico de contraste $\Delta \mathbf{P}_e^*$, y (b) de los pesos w_i , en función del parámetro σ_1 ($B = 1000$).

de $\Delta \mathbf{P}_e$ para cada una de las características solapan al cero, lo que indica que ninguna de las dos variables se constituye como necesaria (Figura 5.7 (a)). En esta situación, el conocimiento de cualquiera de ellas es suficiente para mantener las prestaciones del clasificador, lo que puede entenderse como relevancia en sentido débil. A medida que el grado de correlación disminuye, también lo hace la utilidad de \mathbf{x}_1 , y consecuentemente aumenta la relevancia de \mathbf{x}_2 . Así, para valores de correlación inferiores al 90 %, \mathbf{x}_2 puede identificarse como una variable relevante. Desde el punto de vista de los pesos (Figura 5.7 (b)), se puede observar que \mathbf{x}_2 toma un papel destacado para todos los niveles de correlación, salvo en el caso ideal en el que la correlación alcance el 100 %. Este resultado pone de manifiesto que la SVM sólo se apoya en \mathbf{x}_2 para construir el hiperplano separador ignorando el papel de \mathbf{x}_1 . Por tanto, para altos grados de correlación (superiores al 95 %), si bien el clasificador SVM otorga mayor peso a una de las características redundantes, nuestro estadístico no es capaz de distinguir la relevancia de las mismas.

Exploramos ahora el efecto de la disminución de la separación entre clases para distintos grados de correlación. La Figura 5.8 muestra la evolución del estadístico de contraste y de los pesos asociados a cada variable para distintos valores del parámetro σ_2 en dos situaciones distintas. En los paneles (a) y (b) se ha tomado $\sigma_1 = 3$, correspondiente a un valor del coeficiente de correlación entre \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 del 90 %, aproximadamente. En los paneles (c) y (d) se tiene $\sigma_1 = 10$, lo que proporciona un grado de correlación del 52 %, aproximadamente. Para un nivel de correlación elevado (90 %), y una probabilidad de error por encima del 16 % ($\sigma_2 > 2$), los IC del estadístico de contraste de ambas variables solapan al cero (panel (a)), y de acuerdo a nuestro algoritmo este hecho indica que ambas características son igual de relevantes. No obstante, para valores intermedios de σ_2 (panel (a)), a pesar de que ambos IC solapan al cero, se aprecian diferencias entre el valor medio e IC para \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_1 , lo que indica que tanto el valor medio como la anchura de los IC albergan información sobre la relevancia de las variables. En el caso en el que la correlación se encuentre en un valor razonable (panel (c)), el

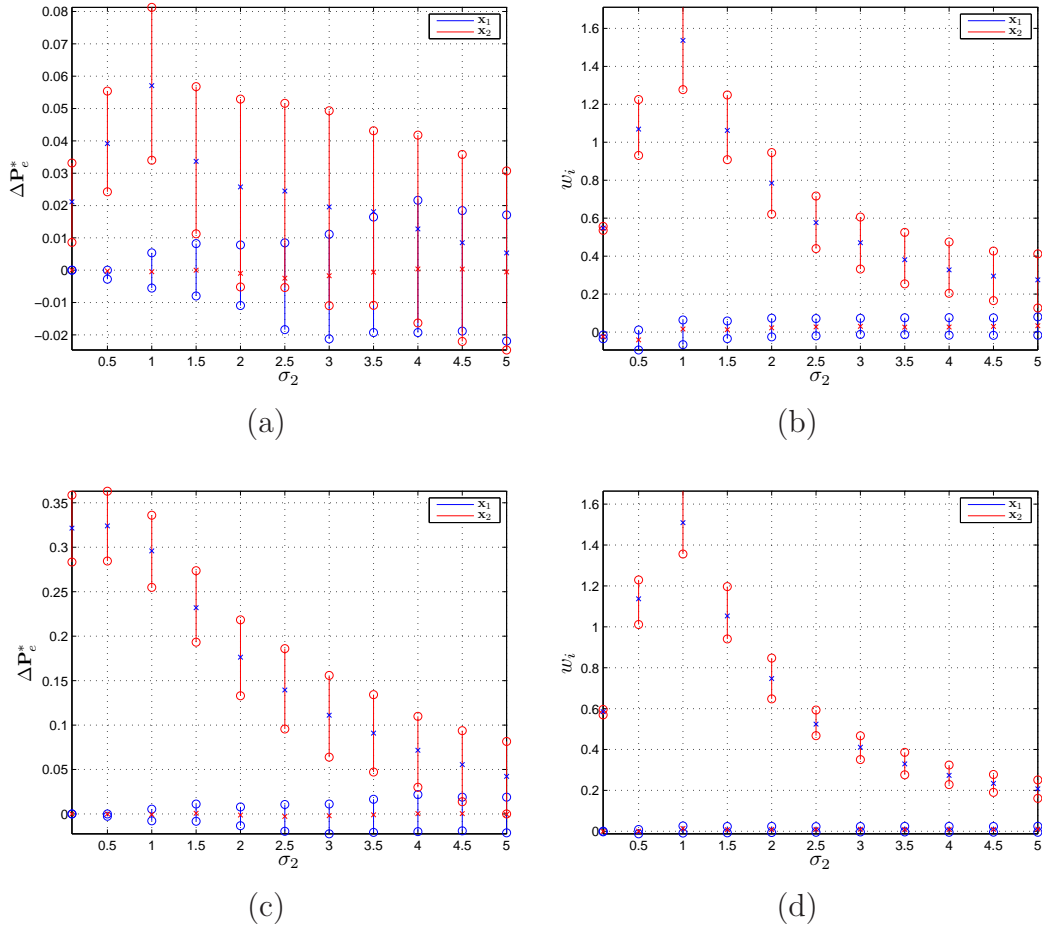


Figura 5.8: Variación del valor medio y del IC del estadístico de contraste ΔP_e^* (a y c) y de los pesos w_i (b y d), en función del parámetro σ_2 para distintos grados de correlación entre \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 : (a y b) $\sigma_1 = 3$, (c y d) $\sigma_1 = 10$. ($B = 1000$).

estadístico de contraste distingue claramente a \mathbf{x}_2 como la variable relevante. Este escenario, sin embargo, no es tan favorable como el presentado en la Figura 5.5 (a) en la que las diferencias entre variables destacaban aún más, lo que demuestra que la redundancia entre características dificulta el proceso de selección de nuestro algoritmo. Desde el punto de vista de los pesos, en ambas situaciones (paneles (b) y (d)), destaca de nuevo \mathbf{x}_2 sobre \mathbf{x}_1 . Los resultados son bastante similares en ambos casos, si bien puede apreciarse cómo los IC asociados al escenario con mayor grado de correlación (panel (b)) son ligeramente más anchos.

Subestudio 3. Modelo lineal y variables ruidosas y colineales

Sea el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_5\}$, donde \mathbf{x}_2 define un problema lineal $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$, con $i = 1, 2, \dots, N$. Las variables \mathbf{x}_1 , \mathbf{x}_3 y \mathbf{x}_4 son características ruidosas de distinta naturaleza definidas como $x_{1,i} = \mathcal{N}(0, 3.5)$, $x_{3,i} = \mathcal{U}(-0.5, 0.5)$ y $x_{4,i} = \mathcal{R}(1) - 1$, respectivamente. Por último, \mathbf{x}_5 representa una variable redundante $x_{5,i} = \mathcal{N}(0, \sigma_5) - 3x_{2,i}$. Este escenario de trabajo repre-

ΔP_e (%)	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
\mathbf{x}_1	0.1(-1,1)	-0.2(-3,1)	-0.3(-3,2)	-0.1(-3,2)	0(-3,2)
\mathbf{x}_2	7(3,10)	3(-2,7)	1(-3,5)	0.1(-4,4)	0(-3,3)
\mathbf{x}_3	0(-1,1)	-0.2(-3,1)	0(-3,2)	-0.1(-3,2)	-0.2(-3,2)
\mathbf{x}_4	-0.1(-2,0.5)	-0.2(-3,2)	0(-3,3)	0(-2,3)	0(-3,3)
\mathbf{x}_5	-0.1(-1,1)	0(-2,2)	0(-3,2)	-0.1(-3,3)	0(-3,3)
$\mathbf{w} \cdot 10^2$	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
w_1	-6(-22,7)	-2(-9,4)	-3(-9,2)	-4(-9,1)	-4(-9,2)
w_2	237(190,294)	88(58,116)	49(26,71)	31(8,57)	22(-4,45)
w_3	23(-77,130)	27(-58,114)	25(-34,88)	-22(-44,95)	-25(-50,95)
w_4	3(-40,65)	2(-37,45)	-2(-40,35)	-5(-38,32)	-6(-40,30)
w_5	-8(-28,7)	5(-2,13)	-4(-3,11)	2(-5,10)	1(-7,9)

Tabla 5.2: Subestudio 3. Valor medio e IC de (a) el estadístico de contraste ΔP_e^* , y (b) de los pesos w_i , ($N = B = 1000$). El coeficiente de correlación entre \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 es del 90 % ($\sigma_5 = 3$).

ΔP_e (%)	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
\mathbf{x}_1	0.2(-2,2)	-0.2(-2,1)	-0.2(-3,2)	-0.2(-3,2)	-0.2(-4,3)
\mathbf{x}_2	26(20,32)	14(7,22)	7(0,13)	4(-2,10)	2(-3,8)
\mathbf{x}_3	-0.2(-2,0.7)	-0.1(-2,1.5)	-0.4(-4,2)	-0.5(-4,2)	-0.4(-4,3)
\mathbf{x}_4	0(-1.4,1.4)	-0.1(-3,2)	-0.1(-3,3)	-0.1(-4,3)	-0.4(-5,3)
\mathbf{x}_5	-0.4(-3,1.2)	-0.2(-3,1)	0(-4,3)	0.3(-3,3)	0(-5,4)
$\mathbf{w} \cdot 10^2$	$\sigma_2 = 1$	$\sigma_2 = 2$	$\sigma_2 = 3$	$\sigma_2 = 4$	$\sigma_2 = 5$
w_1	-5(-10,0.5)	-0.3(-3,2)	0.4(-1,2)	0.4(-2,2)	0.4(-2,3)
w_2	254(185,325)	73(57,94)	37(29,46)	24(13,32)	15(5,25)
w_3	22(-84,128)	0(-67,88)	17(-54,91)	20(-59,93)	22(-64,101)
w_4	-26(-78,33)	-17(-56,24)	-14(-51,20)	-3(-42,33)	4(-40,40)
w_5	-0.8(-9,5)	-0.8(-3,2)	-1(-3,1)	-1(-3,1)	-1(-3,2)

Tabla 5.3: Subestudio 3. Valor medio e IC de (a) el estadístico de contraste ΔP_e^* , y (b) de los pesos w_i , ($N = B = 1000$). El coeficiente de correlación entre \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 es del 50 % ($\sigma_5 = 10$).

senta la conjunción de los dos problemas anteriormente estudiados. El objetivo en este apartado es pues, determinar el efecto conjunto de variables ruidosas y colineales sobre la relevancia de la característica \mathbf{x}_2 que define el problema de clasificación. Para ello, al igual que en el Subestudio 2, analizamos el comportamiento del estadístico de contraste y de los pesos en función del parámetro σ_2 para dos valores del coeficiente de correlación entre las variables \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 . En un caso tomamos $\sigma_5 = 3$, que proporciona un alto grado de redundancia (90 %). En el otro caso, elegimos $\sigma_5 = 10$, valor con el que se alcanza una correlación del 52 % aproximadamente. Los resultados pueden observarse en las Tablas 5.2 y 5.3, donde el IC del estadístico de contraste que no solapa al cero ha sido resaltado en negrita.

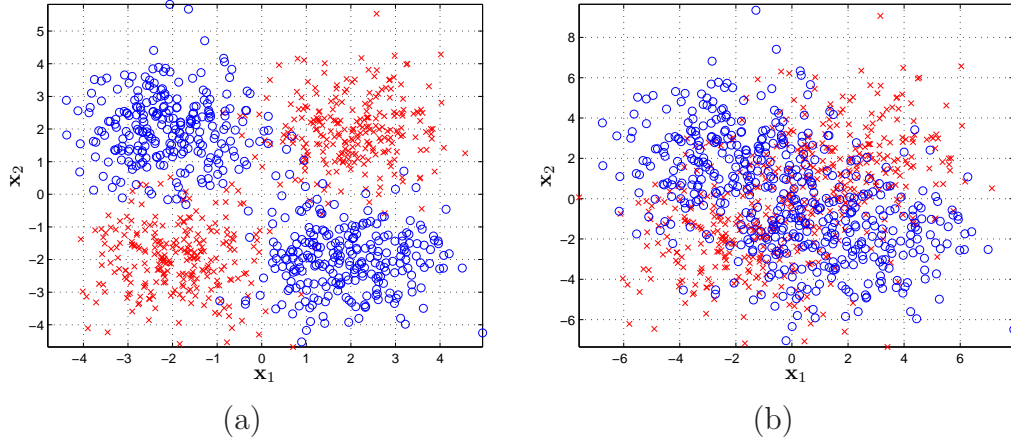


Figura 5.9: Subestudio 4. Problema de clasificación no lineal ($N = 1000$). (a) $\sigma_{12} = 1$, la probabilidad de error asociada es $P_e = 2.3 \cdot 10^{-2}$. (b) $\sigma_{12} = 2$, la probabilidad de error asociada es $P_e = 0.32$.

La introducción de las variables ruidosas afecta ahora al algoritmo para determinar la relevancia de \mathbf{x}_2 . Si comparamos los resultados obtenidos en este estudio con los presentados en la Figura 5.8, podemos comprobar que el IC del estadístico de contraste para \mathbf{x}_2 solapa al cero para valores de σ_2 donde anteriormente no sucedía. El valor de los pesos, por otro lado, sólo varía ligeramente con respecto a los resultados previos para las variables \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 . No obstante, destaca también el peso asociado a la variables ruidosa \mathbf{x}_3 , para la cual la anchura de su IC sobresale con respecto al resto de variables, lo que en ocasiones podría dar lugar a confusiones sobre su capacidad informativa.

Subestudio 4. Modelo no lineal y variables ruidosas

Sea el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_5\}$, donde \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 definen el problema de clasificación no lineal conocido como XOR: $x_{1,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12})$, $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12})$, con $i = 1, 2, \dots, N$ (Figura 5.9). Las variables \mathbf{x}_3 , \mathbf{x}_4 y \mathbf{x}_5 son características ruidosas de distinta naturaleza definidas como $x_{3,i} = \mathcal{N}(0, 3.5)$, $x_{4,i} = \mathcal{U}(-0.5, 0.5)$ y $x_{5,i} = \mathcal{R}(1) - 1$, respectivamente. Para una correcta clasificación de las observaciones sólo es necesario conocer el valor de las características $x_{1,i}$ y $x_{2,i}$ y por tanto, las variables \mathbf{x}_3 , \mathbf{x}_4 , \mathbf{x}_5 son irrelevantes. Al igual que en el modelo lineal, el parámetro σ_{12} nos permite analizar escenarios más o menos complejos desde el punto de vista de la probabilidad de error en clasificación. De nuevo, el clasificador óptimo viene dado por el detector máximo verosímil [169], que proporciona una probabilidad de error teórica dada por:

$$P_e = \text{erfcf} \left(\frac{2}{\sqrt{2}\sigma_{12}} \right) \quad (5.43)$$

Cabe destacar que para valores de $\sigma_{12} \geq 2$ se alcanzan probabilidades de error por encima del 30% (Figura 5.9 (b)).

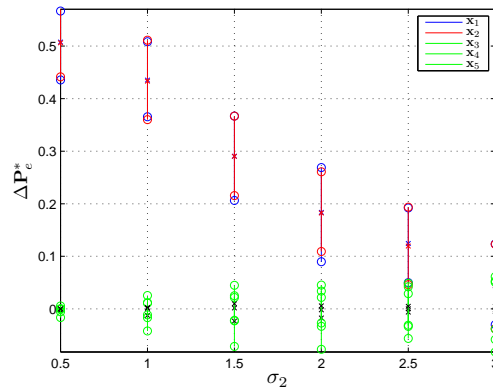


Figura 5.10: Variación del valor medio y del IC del estadístico de contraste $\Delta\mathbf{P}_e^*$ para distintos valores del parámetro σ_{12} ($B = 1000$). La contribución de las variables ruidosas ha sido representada bajo el mismo formato, en color verde claro.

La Figura 5.10 muestra la evolución del estadístico de contraste en función del parámetro σ_{12} para cada una de las variables del problema. Para facilitar la comprensión de los resultados, las variables ruidosas han sido representadas bajo el mismo formato. Como puede observarse, las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 emergen como las características relevantes para todos los valores de σ_{12} , salvo en el caso de $\sigma_{12} = 3$, donde la probabilidad de error del modelo completo alcanza el 50%. Del mismo modo en que sucedía en el modelo lineal, a medida que aumenta σ_{12} , aumenta la probabilidad de error del modelo completo, y por ello resulta más complicado distinguir las características relevantes. No obstante, en escenarios de trabajo más favorables, en los que la probabilidad de error no supere el 20% ($\sigma_{12} < 1.5$), nuestro algoritmo para evaluar la relevancia de características se comporta bastante bien ante la presencia de variables ruidosas en problemas de clasificación no lineales.

Subestudio 5. Modelo no lineal y variables colineales

Sea el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \mathbf{x}_3\}$, donde \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 definen un problema de clasificación XOR, con $x_{1,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12})$, $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12})$, $i = 1, 2, \dots, N$ y donde \mathbf{x}_3 es una variable colineal, de forma que proporciona información útil para el proceso de clasificación. En primer lugar, elegimos \mathbf{x}_3 como una combinación lineal ruidosa de las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 , tal que $x_{3,i} = 3(x_{1,i} + x_{2,i}) + \mathcal{N}(0, \sigma_3)$, donde el parámetro σ_3 proporciona una medida de correlación entre las tres variables. Nótese que x_3 está definida de forma tal que contiene información para distinguir entre las clases $\{+1, -1\}$: para $y_i = +1$ (cuadrantes 1 y 3 de la Figura 5.9), los valores de $x_{3,i}$ se agrupan en torno ± 12 , mientras que para $y_i = -1$ (cuadrantes 2 y 4), los valores de $x_{3,i}$ se concentran en torno al cero.

En la Figura 5.11 representamos la evolución de $\Delta\mathbf{P}_e^*$ en función de σ_{12} para distintos grados de correlación entre las variables. El panel (a) muestra los resultados correspondientes a un escenario de trabajo en el que se tiene una correlación entre \mathbf{x}_3 y \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 es del 70% aproximadamente ($\sigma_3 = 2$). En esta situación,

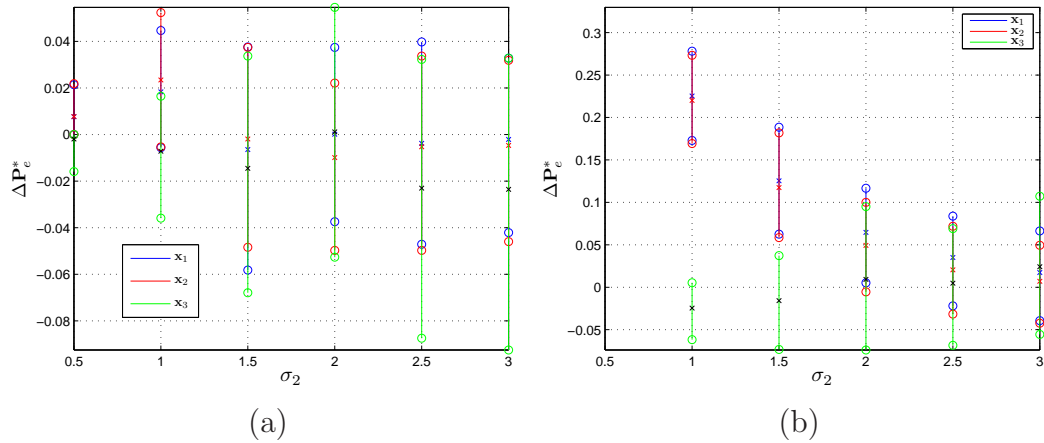


Figura 5.11: *Subestudio 5. La variable \mathbf{x}_3 es combinación lineal de \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 ($N = 1000$). Variación del valor medio y del IC del estadístico de contraste ΔP_e^* para distintos grados de correlación entre las características ($B = 1000$). (a) $\sigma_3 = 2$. (b) $\sigma_3 = 10$.*

ninguna de las características puede considerarse relevante, puesto que los intervalos de confianza del estadístico de contraste asociados a cada variables solapan al cero. La eliminación de una de las variables, por tanto, no modifica las prestaciones del clasificador, puesto que éste puede apoyarse en la información de las dos variables restantes para mantener las prestaciones constantes. En este sentido, podríamos definir las variables como relevantes en sentido débil. El panel (b) muestra la evolución del estadístico de contraste cuando la correlación entre los datos es del 50% aproximadamente ($\sigma_3 = 10$). En este caso, \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 se identifican como las variables relevantes para probabilidades de error por debajo del 30% ($\sigma_{12} < 2$). Si comparamos estos resultados con los presentados en la Figura 5.8 (a) y (c) podemos observar una pérdida de eficiencia del algoritmo desde el punto de vista del estadístico de contraste. Es decir, el efecto negativo de la correlación para evaluar la relevancia entre variables es más notable en un escenario de clasificación no lineal.

En un problema de clasificación no linealmente separable, otras combinaciones entre variables son posibles. En segundo lugar, definimos \mathbf{x}_3 como una combinación no lineal de las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 , tal que $x_{3,i} = 2(x_{1,i} + x_{2,i})^2 + \mathcal{N}(0, 2)$. De nuevo, \mathbf{x}_3 contiene información útil para clasificar las observaciones: para $y_i = +1$, los valores de $x_{3,i}$ se agrupan en torno al valor +24, mientras que para $y_i = -1$, los valores de $x_{3,i}$ se concentran en torno al cero (Figura 5.12 (a)). Los intervalos de confianza y el valor medio del estadístico de contraste asociado a las tres variables en juego se muestran en la Figura 5.12 (b). Si bien el problema definido por las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 proporciona un escenario para la clasificación más favorable que el constituido por \mathbf{x}_3 , ninguna de las características puede considerarse relevante, salvo \mathbf{x}_3 cuando $\sigma_{12} = 0.5$. Para este valor de σ_{12} , la probabilidad de error asociada al problema definido por las variables \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 es nula⁷, mientras que el problema

⁷Para $\sigma_{12} = 0.5$, la P_e teórica es de $6.3 \cdot 10^{-5}$, sin embargo las simulaciones se han realizado mediante $N = 1000$ realizaciones, que como máximo proporcionan una P_e de 10^{-3} . Así, la P_e de

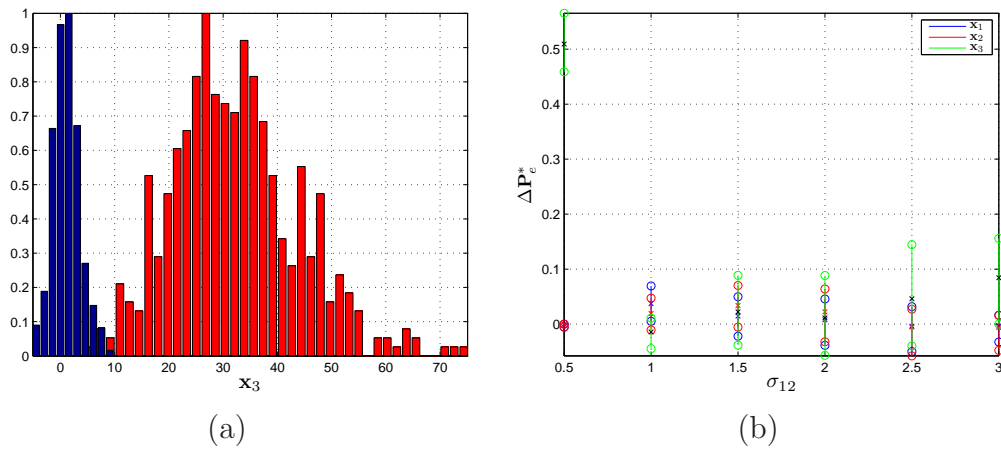


Figura 5.12: Subestudio 5. La variable \mathbf{x}_3 es combinación no lineal de \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 . (a) Histograma normalizado de los valores de $x_{3,i}$ para $\sigma_{12} = 0.5$. Los distintos colores presentan las distintas clases de acuerdo a la Figura 5.9. (b) Variación del valor medio y del IC del estadístico de contraste ΔP_e^* para distintos valores del parámetro σ_{12} ($B = 1000$).

de clasificación asociado a \mathbf{x}_3 presenta una probabilidad de error distinta de cero (Figura 5.12 (a)). En esta situación, sin embargo, nuestro estadístico de contraste identifica a \mathbf{x}_3 como característica relevante, hecho que puede atribuirse al proceso de entrenamiento del algoritmo SVM, para el cual se obtienen unos parámetros libres adaptados el problema de clasificación definido por \mathbf{x}_3 . Para el resto de valores de σ_{12} , las únicas diferencias apreciables se observan en la anchura de los IC del estadístico de contraste de cada variable. Esta información, dado que x_1 y x_2 conforman las variables significativas, puede resultar de interés para analizar la capacidad informativa de un conjunto de características. Por último, cabe destacar que, a la vista de los resultados, el fenómeno de la colinealidad en un clasificador no lineal es un problema complejo, que afecta a la capacidad discriminativa de nuestro estadístico de contraste.

ΔP_e^* (%)	$\sigma_{12} = 0.5$	$\sigma_{12} = 1$	$\sigma_{12} = 1.5$	$\sigma_{12} = 2$	$\sigma_{12} = 2.5$	$\sigma_{12} = 3$
\mathbf{x}_1	0(-0.5,0)	0.8(-2,4)	1(-2,4)	0.7(-2,3)	0.2(-2,3)	0(-1,0.6)
\mathbf{x}_2	0(-0.5,0)	0.6(-2,3)	0.9(-3,4)	0.6(-2,3)	0.2(-3,3)	-0.1(-2,0.6)
\mathbf{x}_3	0(-0.5,0)	-1.3(-5,1)	-1(-5,2)	-0.3(-4,3)	0.1(-4,3)	0(-1,1)
\mathbf{x}_4	0(0,0)	0(-1,1)	0.4(-2,3)	0(-0.5,0.6)	0(-0.5,0.6)	0(0,0)
\mathbf{x}_5	0(0,0)	-0.2(-2,2)	0(-3,3)	0.1(-1,1)	0(-1,1)	0(-0.5,0.5)
\mathbf{x}_6	0(-0.5,0)	-2(-5,1)	-1(-5,2)	-0.6(-5,3)	0.5(-4,4)	-0.4(-4,2)
\mathbf{x}_7	2(0.5,4)	-3(-6,0.5)	-1(-6,3)	-2(-8,2)	-2(-7,4)	-0.1(-6,6)

Tabla 5.4: Subestudio 6 ($N = 1000$). Variación del valor medio y del IC del estadístico de contraste ΔP_e^* para distintos valores del parámetro σ_{12} ($B = 1000$).

las simulaciones asociadas al valor de $\sigma_{12} = 0.5$ puede considerarse nula.

Subestudio 6. Modelo no lineal y variables ruidosas y colineales

En este último apartado analizamos el comportamiento del estadístico de contraste en un problema de clasificación no lineal en el que entran en juego conjuntamente variables relevantes, ruidosas y colineales. Sea, por tanto, el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_7\}$, donde \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 definen un problema de clasificación XOR; \mathbf{x}_3 , \mathbf{x}_4 y \mathbf{x}_5 son variables ruidosas; y donde \mathbf{x}_6 y \mathbf{x}_7 constituyen un combinación lineal y no lineal de \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 , respectivamente. Cada característica se define de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 x_{1,i} &= \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12}) \\
 x_{2,i} &= \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_{12}) \\
 x_{3,i} &= \mathcal{N}(0, 3.5) \\
 x_{4,i} &= \mathcal{U}(-0.5, 0.5) \\
 x_{5,i} &= \mathcal{R}(1) - 1 \\
 x_{6,i} &= 3(x_{1,i} + x_{2,i}) + \mathcal{N}(0, 2) \\
 x_{7,i} &= 2(x_{1,i} + x_{2,i})^2 + \mathcal{N}(0, 2)
 \end{aligned} \tag{5.44}$$

con $i = 1, 2, \dots, N$.

La Tabla 5.4 recoge los resultados relativos al valor medio e IC del estadístico de contraste de cada variable para distintos valores del parámetro σ_{12} . Los resultados muestran que todos los IC solapan al cero, y por tanto, ninguna de las variables puede considerarse relevante. En esta situación, nuestro algoritmo propuesto para evaluar la relevancia de las características no es capaz de diferenciar entre variables relevantes (en sentido estricto), relevantes en sentido débil, e irrelevante. Tal y como se comentó anteriormente, la única información útil que puede extraerse de los resultados anteriores es la anchura de los IC, a partir de los cuales, proponemos a continuación un algoritmo de selección de características basado en la información de los IC del estadístico de contraste $\Delta \mathbf{P}_e^*$.

5.3.2. Algoritmo de selección de características

Hasta ahora, hemos observado que el estadístico de contraste refleja la relevancia de las características relevantes cuando éstas van acompañadas de otras variables ruidosas. Este comportamiento no es tan favorable ante la presencia de variables colineales. El efecto de variables definidas como combinaciones lineales de otras significativas sobre el poder discriminante del estadístico de contraste depende del grado de correlación entre las mismas, siendo esta dependencia más destacada en un problema de clasificación no lineal. En general, la colinealidad tanto en modelos lineales como en modelos no lineales, merma considerablemente la capacidad informativa de nuestro estadístico de contraste, provocando que el IC de todas las variables solapen al cero. La utilización conjunta, además, de variables ruidosas y colineales establece una compleja relación entre las variables y el clasificador, y tiene como resultado la pérdida del significado del estadístico

de contraste. En esta situación, donde el IC de todas las variables solapa el cero, es muy complicado evaluar la relevancia de cada característica, por lo que es necesario establecer una medida adicional que nos permita seleccionar aquellas variables más significativas. Tal y como se ha comentado en los ejemplos anteriores, la anchura de los IC es una medida que puede contener información útil sobre la relevancia de las características.

Por tanto, y basado en el análisis exhaustivo llevado a cabo en los apartados precedentes, proponemos utilizar la información de la anchura del IC del estadístico de contraste como medida adicional para descartar variables. Puesto que hasta la fecha no existe ningún criterio de relevancia basado en la anchura del IC de un estadístico de contraste, proponemos dos aproximaciones: eliminar aquellas características con el IC más estrecho, o eliminar aquellas características con el con IC más ancho. Nuestro algoritmo para la selección de características está definido en la Tabla 5.5.

5.4. Resultados

En esta sección estudiamos, en primer lugar, el comportamiento de nuestro algoritmo de selección de características basado en la medida de la anchura del IC como criterio de relevancia. Para ello, utilizamos los ejemplos sintéticos definidos previamente. En segundo lugar, y basándonos en los resultados obtenidos en los ejemplos sintéticos, aplicamos nuestro procedimiento de selección de características al problema de detección de la FV.

5.4.1. Ejemplos sintéticos

Con objeto de comprobar la validez de los criterios de relevancia basados en la anchura del IC del estadístico de contraste, analizamos el algoritmo de selección de características sobre dos situaciones distintas: un problema de clasificación lineal y un problema de clasificación no lineal.

Modelo lineal

Sea el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_5\}$, donde \mathbf{x}_2 define un problema linealmente separable $x_{2,i} = \pm 2 + \mathcal{N}(0, \sigma_2)$. Las variables \mathbf{x}_1 , \mathbf{x}_3 y \mathbf{x}_4 son características ruidosas de distinta naturaleza definidas como $x_{1,i} = \mathcal{N}(0, 3.5)$, $x_{3,i} = \mathcal{U}(-0.5, 0.5)$ y $x_{4,i} = \mathcal{R}(1) - 1$, respectivamente. Por último, \mathbf{x}_5 representa una variable redundante $x_{5,i} = \mathcal{N}(0, \sigma_5) - 3x_{2,i}$. En este escenario de trabajo analizamos el funcionamiento de nuestro algoritmo de selección de características para distintos valores del parámetro σ_2 . Este parámetro nos permite modificar la distancia entre clases, y por tanto, podemos comprobar la bondad de nuestro método para distintos valores de la probabilidad de error en clasificación. Para estudiar el efecto de la colinealidad, distinguimos dos situaciones. En la primera, tomamos $\sigma_5 = 3$ para obtener una correlación por encima del 90 % entre la variable

Algoritmo 5.2 *Selección de características*

- (1) *Comience con todas las variables del espacio de entrada.*
- (2) *Construya B remuestras bootstrap para el conjunto completo \mathbf{V} .*
- (3) *Para cada remuestra, calcule la probabilidad de error del conjunto completo $P_e^*(b)$.*
- (4) *Para cada variable, construya de forma idéntica al paso (3) B remuestras bootstrap para el conjunto reducido \mathbf{W} .*
- (5) *Para cada remuestra y para cada variable, calcule la probabilidad de error del conjunto reducido $P_{e,r}^*(b)$.*

- (6) *Para cada variable, construya el estadístico bootstrap definido en (5.38):*

$$\Delta P_e^*(b) = P_{e,r}^*(b) - P_e^*(b) \quad (5.45)$$

y calcule su IC al 95 %.

- (7) *Si el IC del estadístico asociado a alguna variable es totalmente negativo:*
 - *elimine dicha característica.*

Si, por el contrario, el IC del estadístico asociado a alguna variable solapa el cero, entonces:

- *elimine la característica cuyo IC solapa al cero y tiene el IC más ancho, o*
- *elimine la característica cuyo IC solapa al cero y tiene el IC más estrecho.*

- (8) *Si, para alguna variable se cumple que:*

$$\mathbf{P}_{e,r}^* < \mathbf{P}_e^* \quad (5.46)$$

entonces redefine la probabilidad del modelo completo como:

$$\mathbf{P}_e^* = \mathbf{P}_{e,r}^* \quad (5.47)$$

- (9) *Termine cuando el IC de ninguna de las variables solape el cero. En otro caso, vuelva al paso (4).*

Tabla 5.5: *Algoritmo de selección de características.*

	$\sigma_2 = 0.5$	$\sigma_2 = 1.0$	$\sigma_2 = 2.5$	$\sigma_2 = 5$
IC estrecho	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2^\dagger
IC ancho	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_5	\mathbf{x}_5
\mathbf{P}_e^*	$9.0(0.0, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.4(1.5, 3.4) \cdot 10^{-2}$	0.21(0.19, 0.24)	0.35(0.32, 0.38)
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ estrecho	$3.4(0.8, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.3(1.4, 3.3) \cdot 10^{-2}$	0.21(0.19, 0.24)	0.34(0.31, 0.37)
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ ancho	$3.4(0.8, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.3(1.4, 3.3) \cdot 10^{-2}$	0.23(0.20, 0.25)	0.35(0.32, 0.38)
P_e teórica	$3.2 \cdot 10^{-5}$	$2.3 \cdot 10^{-2}$	0.21	0.34
R	0.90	0.91	0.95	0.98

Tabla 5.6: *Modelo lineal. Selección de características para $\sigma_5 = 3$, ($N = 1000$, $B = 500$).*

	$\sigma_2 = 0.5$	$\sigma_2 = 1.0$	$\sigma_2 = 2.5$	$\sigma_2 = 5$
IC estrecho	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2
IC ancho	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_2	\mathbf{x}_5
\mathbf{P}_e^*	$4.1(0.0, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.4(1.4, 3.4) \cdot 10^{-2}$	0.21(0.19, 0.24)	0.35(0.32, 0.37)
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ estrecho	$3.7(0.8, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.3(1.4, 3.3) \cdot 10^{-2}$	0.21(0.19, 0.24)	0.34(0.32, 0.37)
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ ancho	$3.7(0.8, 100) \cdot 10^{-5}$	$2.3(1.4, 3.3) \cdot 10^{-2}$	0.21(0.19, 0.24)	0.37(0.34, 0.40)
P_e teórica	$3.2 \cdot 10^{-5}$	$2.3 \cdot 10^{-2}$	0.21	0.34
R	0.53	0.56	0.70	0.85

Tabla 5.7: *Modelo lineal. Selección de características para $\sigma_5 = 10$, ($N = 1000$, $B = 500$).*

\mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 . En la segunda, disminuimos el grado de correlación eligiendo un valor de $\sigma_5 = 10$.

Las Tablas 5.6 y 5.7 contienen los resultados del algoritmo de selección de características sobre el problema definido por $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_5\}$ para las dos situaciones bajo estudio. Cada una de las tablas recoge la característica seleccionada según el criterio de relevancia utilizado (IC ancho, IC estrecho). Para comparar las prestaciones del modelo resultante, se presenta también la probabilidad de error del modelo completo original \mathbf{P}_e^* , y la del conjunto (reducido) que finalmente ha sido seleccionado ($\mathbf{P}_{e,r}^*$ estrecho y $\mathbf{P}_{e,r}^*$ ancho). Adicionalmente, se muestra la probabilidad de error teórica asociada al problema de clasificación definido por la variable relevante, y el coeficiente de correlación R entre las variables \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 . Con objeto de comprobar la reproducibilidad de los resultados obtenidos, los experimentos han sido repetidos 10 veces con un conjunto de datos distinto en cada repetición. Aquellos resultados no reproducibles en el 100 % de las repeticiones han sido marcados con el símbolo (\dagger). En estos casos, se muestra el resultado obtenido en el mayor número de ocasiones.

Para un problema de clasificación linealmente separable, los dos criterios de relevancia (IC estrecho, IC ancho) resultan adecuados puesto que, salvo en escenarios poco favorables, se obtiene como característica relevante la variable \mathbf{x}_2 . No obstante, aun en las situaciones más complejas desde el punto de vista de probabilidad de error ($\sigma_2 \geq 2.5$), podemos comprobar que el algoritmo se comporta de forma correcta, puesto que la probabilidad de error del conjunto seleccionado apenas difiere de la probabilidad de error teórica objetivo. Para valores de $\sigma_2 \leq 1$

no existe diferencia en los resultados de los dos criterios de selección. Esto indica que, en estos casos, el estadístico de contraste asociado a \mathbf{x}_2 destaca por encima del resto de variables, de forma que, a medida que se eliminan características, \mathbf{x}_2 se constituye como la variable más significativa. Las diferencias entre los dos criterios de relevancia se producen en situaciones donde la correlación entre \mathbf{x}_2 y x_5 es elevada, y la probabilidad de error teórica supera el 20 %. En estos casos, tal y como se mostró en los ejemplos de la sección anterior, el IC tanto de \mathbf{x}_2 como de \mathbf{x}_5 solapa al cero, y por tanto no puede asegurarse la relevancia de ninguna de las variables. Los resultados muestran que \mathbf{x}_2 tiene un IC más ancho que \mathbf{x}_5 , y por ello, el criterio de relevancia relativo al IC más estrecho resultaría adecuado. No obstante, puesto que la probabilidad de error del conjunto reducido no es significativamente distinta bien se seleccione \mathbf{x}_2 , bien \mathbf{x}_5 , no se puede asegurar la idoneidad de ninguno de los criterios de relevancia. Desde el punto de vista de la redundancia entre las variables \mathbf{x}_2 y \mathbf{x}_5 , las diferencias en los resultados mostrados en las tablas ponen de manifiesto que a menor grado de correlación, aumenta la relevancia de \mathbf{x}_2 en valores elevados de σ_2 .

En general, los resultados muestran un buen comportamiento del algoritmo de selección de variables en rangos razonables de correlación entre variables ($< 80\%$) y probabilidad de error del escenario de trabajo ($< 25\%$). Cabe destacar que, para cada valor de σ_2 , los parámetros libres del algoritmo SVM se calculan para el modelo completo, y no se modifican durante el proceso de selección. Hemos comprobado que el valor del parámetro C no varía significativamente para los distintos pasos del algoritmo de selección de características, por lo que esta aproximación es adecuada.

Modelo no lineal

Sea el conjunto de variables aleatorias $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_7\}$, definidas de acuerdo a la Ecuación (5.44). Se tiene por tanto, un problema de clasificación no lineal, donde \mathbf{x}_1 y \mathbf{x}_2 constituyen las variables significativas que definen un problema XOR, y \mathbf{x}_6 y \mathbf{x}_7 representa variables colineales que afectan notablemente en la capacidad discriminatoria del estadístico de contraste. Por su parte, \mathbf{x}_3 , \mathbf{x}_4 y \mathbf{x}_5 son variables ruidosas cuyo efecto individual no es significativo, pero que entorpece el proceso de selección cuando variables colineales están presentes. Este escenario es, por tanto, bastante complejo desde el punto de vista de la selección de características, ya que como se mostró en la Tabla 5.4, el IC de todas sus variables solapa al cero. A partir de esta información, que constituye el paso inicial del algoritmo de selección de características, se analiza el comportamiento de los dos criterios de relevancia.

La Tabla 5.8 muestra los resultados del algoritmo de selección de características para el problema de clasificación no lineal bajo estudio. De nuevo, como en los ejemplos precedentes, el análisis del algoritmo de selección de características se realiza en diversos escenarios donde la probabilidad de error en clasificación asociada es distinta según el parámetro σ_{12} . Al igual que en el apartado anterior, los experimentos se han repetido 10 veces. En este sentido, el símbolo (\dagger) indica que el resultado se ha obtenido el 80 % de las ocasiones, mientras que el símbolo (\ddagger)

	$\sigma_{12} = 0.5$	$\sigma_{12} = 1$	$\sigma_{12} = 2$
IC estrecho	\mathbf{x}_7	$(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)^\dagger$	\mathbf{x}_7
IC ancho	$(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)^\dagger$	$(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)^\ddagger$	$(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)^\dagger$
\mathbf{P}_e^*	$5.8(2.0, 11.0) \cdot 10^{-3}$	$7.9(6.9, 9.7) \cdot 10^{-2}$	$0.32(0.29, 0.35)$
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ estrecho	$5.6(2.0, 11.0) \cdot 10^{-3}$	$4.6(3.4, 5.9) \cdot 10^{-2}$	$0.32(0.29, 0.35)$
$\mathbf{P}_{e,r}^*$ ancho	$7.6(0.0, 100.0) \cdot 10^{-5}$	$4.6(3.4, 5.9) \cdot 10^{-2}$	$0.29(0.25, 0.37)$
P_e teórica	$6.3 \cdot 10^{-5}$	$4.5 \cdot 10^{-2}$	0.32
R	0.69	0.69	0.7

Tabla 5.8: Selección de características para el modelo no lineal, ($N = 1000, B = 500$).

quiere decir que la variable mostrada ha resultado seleccionada en el 60% de los casos. Los resultados reflejan diferencias en las variables seleccionadas en función del criterio de relevancia elegido. Para $\sigma_{12} = 0.5$ podemos observar la selección de la característica \mathbf{x}_7 , de acuerdo al criterio *IC estrecho*, no supone una disminución de las prestaciones con respecto al conjunto completo. No obstante, la elección de \mathbf{x}_7 no es óptima, y como se refleja en la tabla, seleccionar $(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ mejora la probabilidad del sistema en dos órdenes de magnitud, proporcionando un valor similar al de la probabilidad de error teórica. Por tanto, podemos decir que los dos criterios de relevancia son válidos desde el punto de vista de las prestaciones resultantes, sin embargo, en este caso, el criterio de *IC ancho* resulta además ser el óptimo. Las diferencias entre los resultados proporcionados por los dos criterios de relevancia disminuyen cuanto mayor es σ_{12} . Para $\sigma_{12} = 1$, en ambos casos y en la mayor parte de las experimentos realizados, se selecciona el conjunto óptimo, lo que conlleva una ligera mejora en las prestaciones con respecto al modelo completo. Para $\sigma_{12} = 3$, el criterio IC estrecho elige \mathbf{x}_7 como variable relevante, y esta elección no supone una pérdida de prestaciones con respecto al conjunto óptimo. Por tanto, nuestro algoritmo de selección de características asegura, teniendo en cuenta los dos criterios de relevancia, que las prestaciones del conjunto reducido se mantienen o mejoran con respecto al modelo completo. Cuando se utiliza el criterio *IC ancho*, además, nuestro método proporciona, en los ejemplos examinados, un conjunto reducido que mejora las prestaciones originales.

Hay que destacar que para cada valor de σ_{12} , el punto de trabajo del algoritmo SVM se ha obtenido mediante el conjunto completo de características. Así, una vez obtenidos los parámetros libres, éstos no varían durante el proceso de selección. La elección del punto de trabajo es un aspecto crucial en este escenario no lineal, dado que una elección errónea puede modificar el resultado del algoritmo de selección de características. Una vez elegidos los parámetros libres, hemos comprobado que no es necesario reentrenar la máquina a cada paso del algoritmo, siempre y cuando el punto de trabajo sea el adecuado. La variabilidad en los resultados presentados en la Tabla 5.8 está causada por este hecho, puesto que no en todas las ocasiones se encuentran los parámetros óptimos de la SVM. Esta dependencia con los parámetros libres del algoritmo de selección de características es su principal limitación.

5.4.2. Selección de características en FV

Para la detección de la FV utilizaremos un algoritmo SVM basado en parametrizaciones temporales, frecuenciales y tiempo-frecuenciales del ECG extraídas previamente en [180, 181]. Dado que se desconoce la relación entre las variables, proponemos emplear un modelo no lineal de máquina SVM para abordar este problema de clasificación. Mediante este esquema, analizamos, en primer lugar, las prestaciones del algoritmo SVM teniendo en cuenta el conjunto completo de parámetros. Una vez caracterizado el modelo completo, aplicamos nuestro algoritmo de selección de características. En este procedimiento, y basándonos en los resultados previos para el problema de clasificación no lineal, haremos uso exclusivamente del criterio de relevancia basado en la eliminación de variables con el IC más ancho.

Bases de datos

Para la extracción de parámetros, se utilizaron 29 registros de las bases AHA y MIT/BIH, de aproximadamente 30 minutos de duración cada uno. Estos registros proporcionan alrededor de 12.5 horas de señal de monitorización (ECG), de las cuales aproximadamente 100 minutos se corresponden con episodios de FV (incluyendo flúter). Cada paciente (registro) se segmentó en ventanas de 128 muestras a una tasa de muestreo de 125 Hz, y cada segmento se caracterizó mediante 27 parámetros temporales, frecuenciales, y tiempo-frecuenciales previamente descritos en [181] (Tabla 5.9). El resultado de la parametrización es un conjunto de entrada con $N = 57908$ observaciones y 27 variables. Cada observación se etiquetó en cuatro grupos distintos en función de la patología: NORMAL, correspondiente a ritmo sinusal; FV, incluyendo flúter; TV, correspondiente a taquicardia ventricular; y OTROS, correspondiente a otros ritmos. La densidad muestral de cada clase es distinta. Así, NORMAL y OTROS contienen el 40.25 % de las muestras cada uno, FV el 10.66 % y TV el 8.84 %. Hay que destacar que, de los 29 registros utilizados, en cuatro de ellos existen discrepancias entre las anotaciones proporcionadas por las bases de datos y la opinión de un especialista.

Detección de la FV

Dado que el objetivo último es la detección de la FV, el proceso de clasificación se abordó de forma binaria, esto es, discriminando la FV con respecto al resto de patologías. La búsqueda de los parámetros libres del clasificador SVM se realizó mediante validación cruzada n -fold ($n = 5$). En este procedimiento, debido a la alta dimensionalidad del espacio de entrada, se empleó como conjunto de entrenamiento un subconjunto aleatorio y reducido (20 %) de los datos originales. Las muestras no utilizadas en el entrenamiento se emplearon como conjunto de test para comprobar la capacidad de generalización del clasificador.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.10. La capacidad de detección de la FV mediante el algoritmo SVM puede considerarse bastante aceptable, teniendo

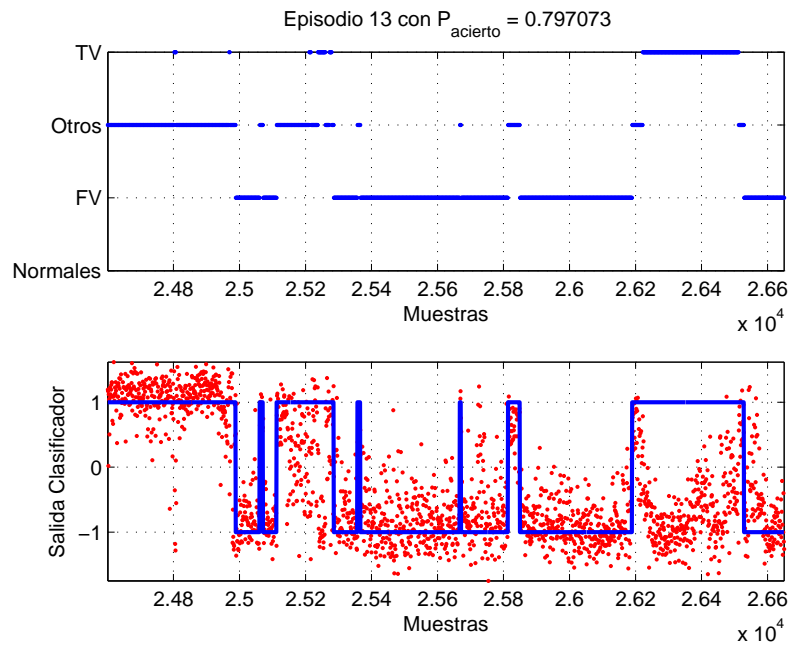
Variabes	Tipo	NORMAL	OTROS	TV	FV-Flúter
minimfrec	f	0.73 ± 0.49	0.63 ± 0.38	0.64 ± 0.35	0.64 ± 0.34
maximfrec	f	21.9 ± 7.7	20.1 ± 7.3	15.4 ± 7.8	14.1 ± 5.6
pmxfreq	f	5.51 ± 3.16	4.01 ± 2.47	2.80 ± 2.00	2.56 ± 1.24
area	tf	133 ± 107	126 ± 96	186 ± 136	173 ± 110
lfrec	f	9.47 ± 5.01	7.81 ± 3.68	5.49 ± 3.89	4.66 ± 2.17
ltmp	t	13.83 ± 11.65	15.43 ± 12.65	33.81 ± 20.73	34.97 ± 21.80
minfrec	f	3.28 ± 3.35	3.07 ± 3.85	2.44 ± 1.75	2.36 ± 1.55
maxfrec	f	12.76 ± 6.04	10.88 ± 4.65	7.94 ± 4.32	7.03 ± 2.13
nareas	tf	1.46 ± 0.81	1.55 ± 1.59	1.76 ± 0.93	1.64 ± 0.86
dispersion	tf	5.72 ± 6.04	5.96 ± 6.57	8.80 ± 7.88	9.89 ± 7.93
tmy	tf	158.6 ± 72.2	158.3 ± 62.6	292 ± 124	251 ± 113
te	tf	$(6.5 \pm 10) \cdot 10^8$	$(2 \pm 51) \cdot 10^9$	$(1.2 \pm 20) \cdot 10^{10}$	$(9.9 \pm 18) \cdot 10^8$
teh	f	$(6 \pm 10) \cdot 10^7$	$(4 \pm 171) \cdot 10^8$	$(3 \pm 72) \cdot 10^9$	$(2 \pm 10) \cdot 10^7$
tel	f	$(5 \pm 7) \cdot 10^8$	$(1.3 \pm 29) \cdot 10^9$	$(7 \pm 107) \cdot 10^9$	$(9 \pm 14) \cdot 10^8$
qtel	f	75.4 ± 10.6	76.7 ± 11.6	84.8 ± 9.5	86.0 ± 10.1
qteh	f	12.1 ± 9.9	7.9 ± 7.2	4.0 ± 6.0	2.8 ± 4.4
ct8	t	3.6 ± 1.6	3.8 ± 1.5	6.3 ± 1.3	6.0 ± 1.3
tsnz	tf	1048 ± 635	1104 ± 638	1596 ± 477	1496 ± 492
tsnzl	f	686 ± 338	723 ± 332	1250 ± 345	1197 ± 346
tsnzh	f	172 ± 232	161 ± 226	125 ± 177	104 ± 182
qtl	f	68.5 ± 9.7	68.9 ± 10.2	79.3 ± 10.0	81.2 ± 10.6
qth	f	15 ± 10	12.3 ± 8.7	6.4 ± 7.6	5.3 ± 7.0
mdl8	t	93.4 ± 44.3	86.7 ± 39.5	69.2 ± 36.8	64.0 ± 25.4
vdl8	t	99.2 ± 43.8	87.9 ± 38.6	50.3 ± 29.9	46.7 ± 21.2
curve	f	0.112 ± 0.123	0.134 ± 0.117	0.038 ± 0.202	-0.008 ± 0.208
VR	t	8.2 ± 6.7	6.0 ± 5.0	1.6 ± 3.4	1.5 ± 1.1
RatioVar	t	1.6 ± 0.5	1.8 ± 0.5	2.5 ± 0.6	2.7 ± 0.4

Tabla 5.9: Estadística básica (media y desviación típica) del conjunto de parámetros temporales (*t*), frecuenciales (*f*) y tiempo-frecuenciales (*tf*), utilizados para la detección de la FV.

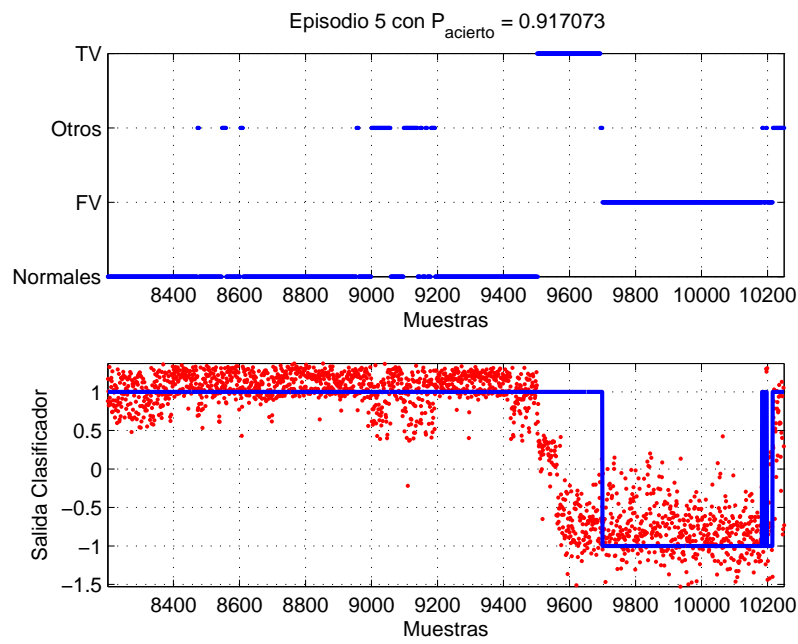
	Sensibilidad FV-Flúter	Especificidad NORMAL	Especificidad OTROS	Especificidad TV	Especificidad global
5-fold	86.4 %	97.3 %	96.6 %	40.0 %	90.8 %
Test	87.6 %	97.5 %	97.4 %	40.0 %	91.4 %

Tabla 5.10: Detección de la FV mediante el algoritmo SVM.

en cuenta que se ha utilizado la base de datos entera, sin segmentos escogidos, y con desigualdad muestral entre clases. Los errores más significativos, no obstante, se producen en los episodios de TV que son frecuentemente confundidos con la FV. La Figura 5.13 muestra dos ejemplos de funcionamiento del clasificador SVM, correspondientes a dos registros distintos. En la parte superior de cada ejemplo se representa la patología asociada a cada una de las observaciones. En el panel inferior se muestra la salida del clasificador. En línea continua se muestra la salida esperada (la FV está etiquetada como $\{-1\}$), y en trazo punteado la salida blanda del clasificador. En la Figura 5.13 (a) puede observarse cómo el algoritmo SVM es capaz de discriminar correctamente los episodios de FV frente al resto de



(a)



(b)

Figura 5.13: Ejemplos de detección de FV mediante el algoritmo SVM.

patologías, sin embargo, en ocasiones se confunde con la TV. La Figura 5.13 (b) muestra la evolución de la salida del clasificador hacia un episodio de FV. Como puede observarse, la transición desde RS a FV se produce lentamente, intervalo de tiempo que se corresponde con un episodio TV que precede a la FV.

Selección de características

La Tabla 5.11 recoge el resultado del algoritmo de selección de características para la detección de la FV. En ella se muestran, por orden de relevancia, las características temporales (t), frecuenciales (f) y tiempo-frecuenciales (tf) seleccionadas. La probabilidad de error del conjunto completo es de $\mathbf{P}_e^*(\%) = 9.3(7.8,10.7)$, mientras que la del conjunto reducido es $\mathbf{P}_{e,r}^*(\%) = 11.6(9.3,14.1)$. A pesar de la ligera disminución en la probabilidad de error con respecto al modelo completo, la reducción en el espacio de características ha mantenido constantes las prestaciones del clasificador. Cabe destacar que la proporción de parámetros espectrales y tiempo-frecuencia del conjunto seleccionado ha aumentado con respecto al conjunto original, en detrimento de los índices temporales que apenas tienen presencia.

Variables Seleccionadas	$\Delta\mathbf{P}_e^*(\%)$
curve f	4.95(2.34,7.28)
qtl f	3.42(0.97,5.91)
mdl8 t	3.30(0.92,5.89)
qteh f	2.75(0.28,5.32)
maxfrec f	2.65(0.19,5.38)
tsnz f	2.60(0.37,4.91)
area tf	2.51(0.09,5.10)
tsnzh f	2.48(0.19,5.22)
minfrec f	2.45(0.09,5.22)
tsnz tf	2.42(0.09,5.14)
minimfrec f	2.41(0.19,5.38)
dispersion tf	2.33(0.19,5.15)

Tabla 5.11: Resultado del algoritmo de selección de características. Las variables seleccionadas han sido ordenadas de acuerdo al valor medio del estadístico de contraste $\Delta\mathbf{P}_e^*$. La columna de la derecha muestra el valor medio e IC de $\Delta\mathbf{P}_e^*$ para cada variables.

Diversos trabajos han analizado también el proceso de selección de características a partir del conjunto de parámetros extraídos en [181], los cuales han sido utilizados en este estudio. En [178], Rosado y colaboradores extraen 7 parámetros significativos mediante la utilización de técnicas clásicas de análisis discriminante como el método de la correlación y el método lambda de Wilks. Basado en consideraciones empíricas, se añaden otras cuatro características más al conjunto inicialmente seleccionado, para proporcionar un total de 11 variables relevantes. Posteriormente, los mismos autores [182], exploran el proceso de selección de características mediante esquemas de minería de datos tales como el análisis de

componentes principales y mapas autoorganizados. En este estudio, un total de 10 características son seleccionadas, demostrando mejores prestaciones desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad que aquellas que se derivan de los resultados presentados en [178]. La Tabla 5.12 compara los resultados obtenidos por el algoritmo de selección de características aquí propuesto (Método 1), y los desarrollados en [178] (Método 2) y en [182] (Método 3). De las características seleccionadas en nuestro estudio, sólo cuatro de ellas son también seleccionadas por el Método 3, y tres de ellas por el Método 2. Nótese que las características `qteh` y `qth` han sido consideradas como una misma variable puesto que la correlación entre ambas supera el 95 % [179]. Entre el Método 2 y el Método 3, por su parte, son cinco las características coincidentes. El mejor método, desde el punto de vista de la probabilidad de error del conjunto reducido, es el segundo. No obstante, las diferencias con respecto a los métodos restantes son mínimas, demostrando todos ellos una buena capacidad de detección. Cabe destacar que el Método 3 supera en términos de selectividad y especificidad al Método 2, sin embargo, éste último supera al primero en términos de probabilidad de error. La mínima probabilidad de error, por tanto, no asegura las mejores prestaciones en cuanto a especificidad y sensibilidad se refiere. De hecho, el proceso de detección de FV propuesto en [178, 179] se realiza mediante un árbol de decisión, donde una primera discriminación de las observaciones se basa en parámetros temporales cuya relevancia ha sido estimada empíricamente. A pesar de las diferencias en los conjuntos de características seleccionados, las prestaciones de cada uno de ellos son bastante similares (Tabla 5.12), lo que demuestra que el conjunto de datos original contiene una gran cantidad de información redundante.

5.5. Discusión y conclusiones

En el presente capítulo hemos presentado un novedoso esquema de selección de características con aplicación a la detección automática de la FV. El algoritmo se basa en la comparación de las prestaciones (probabilidad de error) de un clasificador para el conjunto de datos original y un conjunto de datos reducido en el que ciertas variables han sido canceladas. Esta comparación se lleva a cabo por medio de un test de hipótesis donde el estadístico de contraste se calcula mediante remuestreo *bootstrap* no paramétrico. Adicionalmente, el procedimiento de selección se apoya en la información de la anchura del IC del estadístico de contraste para descartar variables en situaciones donde el estadístico de contraste carece de capacidad discriminatoria. Estas situaciones se producen en escenarios de trabajo con gran cantidad de información redundante entre variables.

El análisis del algoritmo de selección de características sobre ejemplos sintéticos ha demostrado un buen comportamiento del método propuesto frente a variables ruidosas y colineales. Diversos estudios han explorado también la utilidad de la formulación SVM para desarrollar algoritmos de selección de características [89, 105, 172, 230]. Estos métodos siguen una metodología similar al procedimiento aquí presentado, dado que el proceso de selección se basa en la evaluación

Método 1	Método 2 (ref. [178])	Método 3 (ref. [182])
curve	curve	curve
qteh	qth	qth
tsnzl	—	tsnzl
qtl	—	qtl
dispersion	dispersion	—
—	te	te
—	ltmp	ltmp
—	tmy	tmy
minfrec	ct8	lfrec
tsnz	vdl8	maximfrec
minimfrec	VR	pmxfrec
area	narea	—
mdl8	RatioVar	—
maxfrec	—	—
tsnzh	—	—
$\mathbf{P}_{e,r}^*(\%) = 11.6(9.3,14.1)$	$\mathbf{P}_{e,r}^*(\%) = 9.7(7.8,11.4)$	$\mathbf{P}_{e,r}^*(\%) = 10.6(8.9,12.5)$

Tabla 5.12: *Análisis comparativo de distintos métodos de selección de características. Las variables han sido ordenadas de forma que se puedan comparar los resultados comunes y no comunes a los tres métodos.*

de las diferencias sobre una medida de prestaciones (función objetivo) cuando se elimina la contribución de una o varias variables. Como función objetivo emplean normalmente bien la expresión $\|\mathbf{w}\|^2$, bien alguna cota superior del riesgo estructural. No obstante, la utilización de estas medidas de prestaciones se ve afectada por la variabilidad de los datos, por lo que es deseable establecer algún criterio de relevancia que explote la naturaleza estadística de la función objetivo. En este sentido, Ghattas [105] propone la utilización de remuestreo *bootstrap* sobre las funciones objetivo definidas en [89, 172], para mejorar la estimación del criterio de relevancia. No hace uso, sin embargo, del remuestreo como herramienta para definir un test de hipótesis que evalúe la relevancia de un conjunto de características. Nuestra propuesta, es pues, novedosa con respecto a los métodos existentes hasta la fecha. En estos estudios, además, se evalúa el comportamiento del procedimiento de selección de características mediante ejemplos sintéticos en los que el efecto de la colinealidad no está presente, por lo que no puede conocerse el alcance real de los mismos.

La principal limitación de nuestro método de selección de características, y en general de todos los métodos basados en la formulación SVM, es su dependencia de los parámetros libres. La búsqueda del punto óptimo de trabajo del clasificador SVM es crucial para asegurar un buen funcionamiento del procedimiento de selección. No obstante, una vez fijados los parámetros libres, no es necesario reentrenar la máquina. El efecto del reentrenamiento ha sido evaluado en varios trabajos, los cuales consideran que es una tara innecesaria desde el punto de vista

de los métodos de selección que utilizan criterios de relevancia de orden cero, o de diferencia de orden cero [89, 105, 172], dentro de los cuales se inscribe nuestro algoritmo. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la carga computacional asociada a nuestro algoritmo de selección de características. Si bien el proceso de entrenamiento sólo se lleva a cabo una vez (para cada escenario de trabajo), es un procedimiento costoso, especialmente en problemas no separables linealmente. El coste asociada al remuestreo también es elevado, por lo que puede considerarse que nuestro algoritmo de selección de características es computacionalmente intensivo.

Desde el punto de vista de la detección de la FV, el algoritmo SVM discrimina correctamente las distintas patologías pero confunde FV-flúter con TV. Como se comentó al comienzo de este capítulo, la discriminación TV-FV es un proceso complejo, dado que la TV se presenta habitualmente como una etapa temprana de la FV, poniendo de manifiesto la dificultad para distinguir entre ambas patologías. Por otro lado, no hay que olvidar que la clase FV incluye episodios de flúter, que en realidad constituye un tipo de TV. Los resultados relativos a la discriminación TV y FV presentados en la literatura tienen que tomarse con cautela. Algunos emplean segmentos escogidos de TV y FV para evaluar las prestaciones de sus algoritmos [208]. Otros presentan los resultados de la comparación de la comparación TV-FV frente a ritmo sinusal [110]. Sin embargo, cuando se emplean registros de ECG completos sin seleccionar, la sensibilidad y especificidad en la detección de la FV rondan el 80 % [216]. Nuestro método de detección de la FV puede considerarse, por tanto, bastante aceptable, teniendo en cuenta, que trabajamos con episodios sin seleccionar, donde además en ocasiones existen discrepancias entre las etiquetas proporcionadas por las bases de datos y la opinión de un especialista. No obstante, las tasas de acierto son mejorables mediante dos mecanismos. En primer lugar, con objeto de mejorar la discriminación TV y FV, sería deseable revisar, bajo la supervisión de un cardiólogo, el etiquetado de las bases de datos en aquellos episodios donde se produce confusión entre ambas clases. Sería beneficioso, además, para el proceso de detección contar con una base de datos seleccionada y revisada con la que comprobar la eficacia del algoritmo SVM. En segundo lugar, sería necesario establecer esquemas de detección más elaborados, mediante la combinación de técnicas previamente propuestas para la discriminación de ritmos normales [178, 182] y el desarrollo de algoritmos SVM especializados en la discriminación TV-FV. Otra opción de desarrollo futuro consiste en la utilización de combinaciones de núcleos dedicados a los parámetros temporales, frecuenciales y tiempo-frecuencia.

Los resultados obtenidos mediante nuestro método de selección de características revelan que los parámetros frecuenciales y tiempo-frecuencia juegan un papel fundamental para la detección de la FV. Este resultado puede estar relacionado con estudios experimentales en los que se propone el empleo de parámetros frecuenciales para caracterizar diferencias regionales en el miocardio durante FV [193]. No obstante, esta interpretación de los resultados ha de ser cuidadosa, puesto que otros métodos que utilizan el mismo conjunto de parámetros seleccionan características distintas. La incorporación a la base de datos, de los parámetros espectrales defi-

nidos en los estudios experimentales puede resultar interesante para comprobar la relevancia y capacidad discriminatoria de los mismos, y de este modo interpretar su contenido informativo sobre los mecanismos de la FV. Por otro lado, el análisis comparativo de los distintos métodos de selección de características destinados a la detección de FV muestra un alto grado de redundancia en el conjunto de parámetros original. En este sentido, nuestro método de selección puede beneficiarse de la aplicación de un método de filtrado previo (correlación, componentes principales) para disminuir la correlación entre variables manteniendo la riqueza estadística de los datos. Las discrepancias de nuestro método con respecto a los otros dos presentados pueden atribuirse a la utilización estadístico de contraste basado en la probabilidad de error en clasificación. El proceso de selección guiado por cambios en la probabilidad de error puede que no sea óptimo desde el punto de vista de la sensibilidad y especificidad en la detección de la FV. No obstante, gracias a la flexibilidad proporcionada por las técnicas de remuestreo, puede definirse también un estadístico de contraste para evaluar alteraciones en la sensibilidad del problema y utilizarse aislada o conjuntamente con el criterio basado en probabilidad de error.

A modo de conclusión final, debe remarcar que en este capítulo se ha desarrollado un nuevo método de selección de características basado en las propiedades del algoritmo SVM y las técnicas de remuestreo *bootstrap*. Los ejemplos sintéticos utilizados han demostrado la potencialidad del método, y su versatilidad, extensible a otras medidas de prestaciones. Las buenas propiedades de nuestro algoritmo, no obstante, suponen un alto coste computacional. Por otro lado, el presente trabajo ha sentado las bases para una futura extensión de los resultados obtenidos. Las acciones futuras, ya introducidas a lo largo de esta discusión, pueden resumirse en las siguientes frases. Desde el punto de vista del algoritmo de selección de características, sería deseable comparar el comportamiento de nuestro algoritmo con respecto a métodos clásicos y métodos basados en la formulación SVM. En cuanto al método de detección, sería necesario mejorar la capacidad predictiva del clasificador SVM mediante la incorporación de esquemas más elaborados, a partir de los cuales mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de la FV, lo que en última instancia favorece al procedimiento de selección de características. Por último, sería interesante incorporar métodos de filtrado previo al algoritmo de selección de características y evaluar otros estadísticos de contraste que complementen al aquí definido.

Capítulo 6

Conclusiones y líneas futuras de investigación

En la presente Tesis Doctoral se han desarrollado los elementos que conforman el esqueleto sobre el que articular una investigación integrada para el estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas. La investigación integrada se fundamenta en la combinación de herramientas de modelado y técnicas de procesado de señal para establecer un vínculo entre sustrato arrítmico, señal cardiaca e índice cardiaco, y con ello formar un marco de experimentación que contenga conjuntamente información de los procesos electrofisiológicos subyacentes, su traducción a registros eléctricos unidimensionales (EGM/ECG) y su caracterización clínica mediante índices cardiacos. Si bien este marco de experimentación no ha sido aplicado sobre un problema concreto, hemos desarrollado, siguiendo una metodología incremental, las bases de una aproximación integrada a todos los niveles. En primer lugar, hemos estudiado los mecanismos de generación de arritmias inducidas por mutaciones congénitas a partir de un modelo detallado de célula cardiaca. En este estudio, hemos comprobado que el análisis dinámico a nivel celular mediante modelos matemáticos es útil para relacionar defectos moleculares con los mecanismos de arritmias dependientes de la frecuencia. Específicamente, el modelo Δ KPQ-LQT3 utilizado como sustrato cardiaco resulta de especial interés puesto que está relacionado con graves arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca y por tanto, su extensión a modelos de tejido macroscópicos puede ser muy útil para investigar los factores que desencadenan estos letales trastornos cardiacos.

En segundo lugar, hemos establecido una relación bidireccional entre sustrato cardiaco y señal cardiaca con potencial aplicación en estudios clínicos y experimentales desde el punto de vista de imagen cardiaca no invasiva. El Bioelectromagnetismo, técnicas de procesado de señal y herramientas de modelado constituyen los elementos de esta aproximación, en la que se pone de manifiesto la utilidad de un marco de investigación integrado para profundizar en el conocimiento de los mecanismos de las arritmias cardiacas.

Por último, y en tercer lugar, hemos definido un método de análisis basado en muestras a partir del cual podemos inferir, desde el punto de vista poblacional, conclusiones acerca del comportamiento del tejido cardiaco. Este método está basado

en la aplicación de técnicas de selección de características sobre parametrizaciones extraídas de la información contenida en el ECG para relacionar índices cardiacos y el sustrato arritmico subyacente. Para ello, se ha desarrollado un nuevo método de selección de características sobre un algoritmo de aprendizaje basado en muestras, demostrando la utilidad de las técnicas de procesado de señal para establecer un vínculo entre los procesos electrofisiológicos responsables de la generación de arritmias cardiacas y su índice cardiaco asociado.

El estudio de las arritmias cardiacas, por tanto, se beneficia de la combinación de técnicas de procesado de señal y de herramientas de modelado para crear un marco de investigación integrado que reduzca la separación entre investigación clínica y básica mediante la conjunción de información experimental del comportamiento del tejido cardiaco (sustrato cardiaco), las medidas o señales cardiacas registradas en estudio clínicos y/o experimentales, e información clínica extraída del análisis poblacional.

De acuerdo con la estructura formal de la presente disertación, se recopilan a continuación las conclusiones relativas a las aportaciones obtenidas en cada uno de los capítulos desarrollados.

6.1. Aportaciones de la Tesis

De forma individual, se han presentado las conclusiones de cada capítulo al final de los mismos. En esta sección resumimos las principales aportaciones obtenidas.

En el *Capítulo 3* se analizan los factores dinámicos que desencadenan un comportamiento arritmico en células cardiacas afectadas por el LQT3. La principal aportación de este capítulo reside en la aplicación de distintos protocolos de estimulación sobre un modelo Markoviano del síndrome Δ KPQ-LQT3 para analizar el comportamiento dinámico (curvas de restitución del APD y acomodación del APD) de células WT y células Δ KPQ MT. Fruto de este análisis se han obtenido los siguientes resultados:

- Se ha identificado la existencia de alternancia en el APD en células MT para un estrecho rango de frecuencias de estimulación. Concretamente, se ha encontrado que el fenómeno de alternancia en el APD se produce en DIs (o de forma equivalente, en frecuencias de estimulación) para los que las EADs están presentes.
- Se ha demostrado que un potencial mecanismo de generación de arritmias en el LQT3 no puede ser exclusivamente atribuido a las EADs o a la alternancia en el APD, sino a una contribución de los dos factores.
- Se ha confirmado, mediante el empleo de un protocolo de estimulación alternativo, que la aparición de alternancia en el APD en este modelo Δ KPQ-LQT3 no depende de la historia en la estimulación, sino de la frecuencia de estimulación exclusivamente.

- Desde el punto de vista de los mecanismos iónicos subyacentes a la generación de alternancia, nuestro análisis sugiere que ni la curva de restitución ni la dinámica del calcio son factores cruciales en la generación de alternancia en el LQT3, dado que la aparición de alternancia en el APD se produce también en bajas frecuencias de estimulación debido a la alteración de la corriente de sodio.

El *Capítulo 4* aborda el *problema inverso endocárdico*, para el que se propone la aplicación de algoritmos SVM como herramienta de estimación aplicada a la reconstrucción de imágenes de la actividad eléctrica cardiaca a partir de medidas remotas. Como principales aportaciones destacan:

- Desarrollo de un modelo simplificado de tejido que, reduciendo el tiempo de simulación requerido por los modelos de reacción-difusión, permite simular las propiedades de conducción del impulso eléctrico (velocidad de conducción, curvatura, anisotropía) y sus alteraciones asociadas.
- Implementación de un modelo de captación de campo eléctrico, que permite traducir la actividad eléctrica del tejido cardiaco en sus señales registradas en sistemas de electrodos intracavitarios (EGM).
- Desarrollo de tres algoritmos SVM para la estimación de la fuentes cardiacas con aplicación a dos escenarios de trabajo: (a) sobre señales sintéticas obtenidas el modelo simplificado de tejido y el modelo de captación y; (b) sobre imágenes reales obtenidas mediante SMO.
- Desarrollo de un algoritmo SVM para la reconstrucción de la secuencia de activación del tejido cardiaco. Las prestaciones de este algoritmo han sido evaluadas sobre los mismos escenarios de trabajo que en el apartado anterior.

Los algoritmos SVM desarrollados se fundamentan en las propiedades de linealidad e invarianza (desde el punto de vista espacial) del conductor volumétrico considerado, gracias a lo cual es posible aplicar la teoría de los sistemas lineales e invariantes y con ello adecuar convenientemente la formulación de los algoritmos SVM para incorporar información del problema a tratar. En virtud de esta aproximación, se han obtenido los siguientes resultados:

- Desde el punto de vista de las prestaciones en la reconstrucción de las fuentes cardiacas, se han demostrado la superioridad de los algoritmos SVM propuestos frente a la regularización de Tikhonov de orden cero. Esta diferencia es especialmente relevante en estudios sintéticos unidimensionales.
- Desde el punto de vista de las prestaciones en la reconstrucción de los instantes de despolarización, se ha analizado en detalle el comportamiento del algoritmo SVM propuesto, para el cual se ha observado un buen funcionamiento.

- Desde el punto de vista de los parámetros libres de los algoritmos SVM, se ha constatado que ε es el parámetro más sensible de la función de coste ε -Huber. De esta forma, pequeñas variaciones con respecto a su valor óptimo incrementan drásticamente el error de estimación cometido. Para los parámetros C y γ , el rango de actuación es más amplio, y puede encontrarse fácilmente

El *Capítulo 5* se dedica al análisis del ECG de superficie como fuente de información para la caracterización del sustrato cardiaco arritmico subyacente. Se presenta un novedoso esquema de selección de características basado en algoritmos SVM y remuestreo *bootstrap* con aplicación a la detección automática de la FV. Las aportaciones más relevantes son las siguientes:

- La utilización de algoritmos SVM como método de detección de la FV, tomando como datos de entrenamiento un conjunto de parametrizaciones temporales, espectrales y tiempo-frecuenciales extraídas a partir del ECG.
- Desarrollo de un algoritmo de selección de características *hacia atrás* basado en el análisis de prestaciones del clasificador SVM. Este análisis se realiza de acuerdo a un test de hipótesis para el cual se define un estadístico obtenido mediante técnicas de remuestreo *bootstrap*.

El análisis del algoritmo de selección de características sobre ejemplos sintéticos ha demostrado un buen comportamiento del método propuesto frente a variables ruidosas y colineales. Por otro lado, desde el punto de vista de la detección de la FV, las pruebas realizadas sobre los registros de las bases de datos AHA y MIT/BIH sin segmentos escogidos han demostrado que:

- El detector SVM alcanza un 87% de sensibilidad frente a FV y 91% de acierto global. La principal limitación del detector es la discriminación TV-FV.
- Los parámetros frecuenciales y tiempo-frecuencia juegan un papel fundamental para la detección de la FV.

6.2. Publicaciones científicas asociadas a la Tesis

A continuación describimos las principales publicaciones científicas asociadas con cada uno de los capítulos de la presente Tesis Doctoral.

El *Capítulo 3* ha dado lugar a un artículo en conferencia y un artículo en revista:

- F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, J.L. Rojo-Álvarez, *et al.* "Action Potential alternans in LQT3 Syndrome: a simulation study", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 640-3, Lyon, Francia, 23-26 Agosto 2007 (referencia [9]).

- F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, J.L. Rojo-Álvarez, *et al.* “Rate dependence of APD alternans in LQT3 Syndrome: a simulation study”, *Biophys. J.* (En preparación).

En esta línea de investigación, resultados previos relativos a la extensión bidimensional del modelo Markoviano han sido publicados en:

- F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, J.L. Rojo-Álvarez, *et al.* “ Δ KPQ mutation in LQT3 results in increased frequency and stability of reentry”, *Heart Rhythm*, Boston, EE.UU, 17-20 Mayo 2006 (referencia [8]).

Dada la magnitud del problema analizado y las herramientas utilizadas, el *Capítulo 4* ha dado como resultado diversas publicaciones científicas. Con respecto al desarrollo de un modelo simplificado de tejido, los resultados han sido publicados en un artículo en revista y una comunicación a congreso:

- F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, A. García-Alberola, *et al.*, “Desarrollo de un modelo probabilístico de la actividad eléctrica cardiaca basado en un autómata celular”, *Rev. Esp. Cardiol.*, Número 1, Vol. 58, pp. 41-47, Enero 2005 (referencia [7]).
- J. Requena-Carrión, F. Alonso-Atienza, J.L. Rojo-Álvarez, *et al.* “Reproducción de rotores mediante modelos basados en las propiedades de restitution”. *El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares*, Madrid, 20-23 Octubre 2004 (referencia [173]).

Cabe destacar que el anterior artículo [7], fue galardonado con el *Premio de la Sección de Electrofisiología y Arritmias* al mejor artículo de electrofisiología y arritmias publicado en la Revista Española de Cardiología en el año 2005. Además, el artículo fue comentado ampliamente por el Dr. F.J. Chorro-Gascó del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Valencia en el editorial del mismo número de la Revista Española de Cardiología titulado “Modelos matemáticos y simulaciones en el estudio de las arritmias cardiacas” [39]. Los editores eligieron como portada de ese número una de las figuras que se incluían en el artículo.

La utilización de algoritmos SVM en problemas de estimación introduciendo convenientemente la información del problema a tratar, ha sido previamente analizada en problemas teóricos de estimación en el ámbito de procesado de señal, lo que ha dado lugar a un artículo en revista:

- J.L. Rojo-Álvarez, C. Figuera, C.E. Martínez-Cruz, G. Camps-Valls, F. Alonso-Atienza and M. Martínez-Ramón, “Nonuniform interpolation of noisy signals using support vector machines”, *IEEE Trans. Sig. Proc.*, vol. 55, no 8, pp. 4116-4126, Agosto 2007 (referencia [176]).

En este mismo capítulo, los resultados dedicados al problema inverso endocárdico han sido publicados en una conferencia:

- F. Alonso-Atienza, J.L. Rojo-Álvarez, D. Álvarez, *et al.*, “Reconstruction of transmbrane currents using support vector machines and its application to endocardial mapping: a model study”, *IEEE Computers in Cardiology*, Durham, EE.UU, 30 Septiembre - 3 Octubre 2007 (referencia [10]).

En el *Capítulo 5*, las contribuciones más relevantes han sido publicadas en :

- F. Alonso-Atienza, G. Camps-Valls, A. Rosado, *et al.*, “Selección de características en máquinas de vectores soporte para la discriminación automática de la fibrilación ventricular”, *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Madrid, España, 10-12 Noviembre 2005 (referencia [5]).
- F. Alonso-Atienza, G. Camps-Valls, A. Rosado, *et al.*, “Bootstrap feature selection in support vector machines for ventricular fibrillation detection”, *European Symposium of Artificial Neural Networks*, Brujas, Bélgica, 26-28 Abril 2006 (referencia [6]).
- F. Alonso-Atienza, A. Rosado, J.L. Rojo-Álvarez, *et al.*, “Learning the Relevant Features of Ventricular Fibrillation from Automatic Detection Algorithms”, en *Intelligent System Techniques and Applications*, IGI Global, (Enviado).

6.3. Líneas futuras de investigación

La realización de esta tesis supone un esfuerzo importante para el desarrollo de una investigación integrada. Con este objeto, y dados los resultados obtenidos hasta ahora, surge un rico abanico de posibilidades futuras para extender el trabajo aquí presentado. Al igual que en el apartado anterior, las líneas futuras de investigación han sido ya expuestas dentro de cada capítulo, por lo que resumimos aquí las principales actuaciones a tener en cuenta.

En el *Capítulo 3*, el trabajo futuro debe estar dedicado a profundizar sobre los factores involucrados en la generación de la alternancia y al estudio de la dependencia entre las EADs y la alternancia en el APD. En esta línea de investigación, se proponen las siguientes acciones futuras:

- Análisis de los mecanismos iónicos responsables de la generación de alternancia en el APD. Puesto que se dispone de un modelo detallado de célula cardiaca, es posible investigar los factores que dan lugar a la alternancia en un rango estrecho de frecuencias de estimulación.
- Extensión del modelo de célula cardiaca a un modelo unidimensional, primero, y bidimensional, después, para analizar los mecanismos de las arritmias cardiacas donde la presencia está considerada un factor pro-arrítmico importante.
- En este modelo bidimensional, sería interesante además estudiar la alternancia espacial discordante del APD.

Para el *Capítulo 4*, los esfuerzos deben ir dirigidos hacia la evaluación exhaustiva de los algoritmos SVM propuestos, y su consecuente extensión para poder ser utilizados en escenarios reales. Para ello, sería interesante profundizar en las siguientes líneas de investigación:

- Reducción del número de electrodos necesarios para la reconstrucción de las fuentes cardiacas. Los algoritmos SVM propuesto imponen que el número de electrodos y el número de elementos que componen el tejido cardiaco coincidan ($K = L$). La introducción de elementos de diezmado e interpolación en los sistemas definidos para cada algoritmo SVM es, sin duda, el siguiente paso a tener en cuenta.
- Análisis del efecto de los parámetros que definen el sistema de captación sobre la capacidad de estimación de los algoritmos SVM. Entre otros, el número de electrodos, la distancia relativa entre electrodos, la altura de los electrodos con respecto al tejido, y la distancia relativa entre los electrodos y el tejido cardiaco activo. En este sentido, sería interesante también comparar los resultados actuales con los que se obtendrían mediante un modelo de captación calculado según el enfoque del *lead-field* o aproximado por un un modelo de *double-layer*.
- Disminución de la dependencia de los parámetros libres con ε . La definición de una nueva función de coste con un menor número de parámetros libres podría solventar esta limitación.
- Incorporación de información temporal para explotar la correlación entre distintos instantes de tiempo. La utilización de un núcleo de Mercer que contenga conjuntamente información espacio-temporal es una posible solución para esta línea de investigación.
- Adición de información *a priori*, para mejorar las prestaciones de los algoritmos de estimación. La inclusión de restricciones anatómicas y fisiológicas, así como valores de la solución conocidos *a priori* han demostrado constituir un enfoque interesante para obtener una solución más precisa.
- Validación clínica de los resultados obtenidos mediante el contraste con los sistemas actuales de mapeo endocárdico utilizados comúnmente en el laboratorio de electrofisiología.

En el *Capítulo 5*, las líneas de investigación futura deben buscar la mejora del algoritmo de detección de FV, en especial la discriminación TV-FV, y al análisis comparativo del método de selección de características propuesto:

- Desarrollo de algoritmos de detección más elaborados, mediante la combinación de técnicas propuestas para la discriminación de ritmos normales y el desarrollo de algoritmos SVM especializados en la discriminación TV-FV.

- Utilización de combinaciones de núcleos dedicados a los parámetros temporales, frecuenciales y tiempo-frecuencia.
- Revisión del etiquetado de las bases de datos en aquellos episodios donde se produce confusión entre TV-FV.
- Comparación del comportamiento de nuestro algoritmo de selección de características con respecto a métodos clásicos y métodos basados en la formulación SVM.
- Incorporación de métodos de filtrado previos al algoritmo de selección de características para disminuir la correlación entre variables manteniendo la riqueza estadística de los datos.
- Definición, dada la versatilidad del algoritmo de selección de características, de un estadístico de contraste alternativo para evaluar alteraciones en la sensibilidad del detector y utilizarse bien aisladamente, bien conjuntamente con el criterio de selección basado en probabilidad de error.

Apéndice A

Modelos iónicos de membrana

En este apéndice presentamos de forma esquemática las ecuaciones que describen las corrientes iónicas que componen el modelo B-R y el modelo L-R.

A.1. Modelo de Beeler-Reuter

El modelo de B-R está definido en [21]. Recuérdese que el modelo se compone de 4 corrientes iónicas y de seis variables de estado (x_1, m, h, j, d, f) . Éstas últimas definen la dependencia temporal del modelo de acuerdo a la Ecuación (2.4), donde α y β representan el intervalo de tiempo que el canal está abierto y cerrado, respectivamente

Unidades y condiciones iniciales

Las unidades utilizadas en el modelo se detallan en la Tabla A.1.

Variable	Unidades
Corrientes: $I_{K1}, I_{x1}, I_{Na}, I_s$	$\mu A/cm^2$
Potenciales: V_m, E_{Na}, E_s	mV
Concentración: $[Ca]_i$	M
Tiempo: t	ms

Tabla A.1: *Unidades utilizadas en las ecuaciones del modelo de B-R.*

Valor inicial de la concentración intracelular de calcio: $[Ca]_i = 1 \cdot 10^{-7}M$.

Corrientes iónicas

A continuación se detallan las ecuaciones de cada una de las corrientes que componen el modelo B-R.

Corriente de potasio independiente del tiempo I_{K1}

$$I_{K1} = 0.35 \cdot \left[\frac{4 \cdot (e^{0.04 \cdot (V_m + 85)} - 1)}{e^{0.08 \cdot (V_m + 53)} + e^{0.04 \cdot (V_m + 53)}} + \frac{0.2 \cdot (V_m + 23)}{1 - e^{-0.04 \cdot (V_m + 23)}} \right] \quad (\text{A.1})$$

Corriente de potasio dependiente del tiempo I_{x1}

$$I_{x1} = \frac{0.8 \cdot (e^{0.04(V_m + 77)} - 1)}{e^{0.04(V_m + 35)}} x_1 \quad (\text{A.2})$$

$$\alpha_{x1} = \frac{0.0005 \cdot (e^{0.083(V_m + 50)} - 1)}{e^{0.057(V_m + 50)} + 1} \quad (\text{A.3})$$

$$\beta_{x1} = \frac{0.0013 \cdot (e^{-0.06(V_m + 20)} - 1)}{e^{-0.04(V_m + 20)} + 1} \quad (\text{A.4})$$

Corriente de sodio dependiente del tiempo I_{Na}

$$i_{Na} = (4 \cdot m^3 \cdot h \cdot j + 0.003)(V_m - 50) \quad (\text{A.5})$$

$$\alpha_m = \frac{V_m + 47}{e^{-0.1 \cdot (V_m + 47)} - 1} \quad (\text{A.6})$$

$$\beta_m = 40 \cdot e^{-0.056(V_m + 72)} \quad (\text{A.7})$$

$$\alpha_h = 0.126 \cdot e^{-0.25(V_m + 77)} \quad (\text{A.8})$$

$$\beta_h = \frac{1.7}{e^{-0.082 \cdot (V_m + 22.5)} + 1} \quad (\text{A.9})$$

$$\alpha_j = \frac{0.055 \cdot e^{-0.25 \cdot (V_m + 78)}}{e^{-0.2 \cdot (V_m + 78)} + 1} \quad (\text{A.10})$$

$$\beta_j = \frac{0.3}{e^{-0.1 \cdot (V_m + 32)} + 1} \quad (\text{A.11})$$

Corriente lenta de calcio dependiente del tiempo I_s

$$I_s = 0.09 \cdot d \cdot f(V_m - E_s) \quad (\text{A.12})$$

$$E_s = -82.3 - 13.0287 \ln [Ca]_i \quad (\text{A.13})$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -10^{-7} \cdot I_s + 0.07 \cdot (10^{-7} - [Ca]_i) \quad (\text{A.14})$$

$$\alpha_d = \frac{0.095 \cdot e^{-0.01 \cdot (V_m - 5)}}{e^{-0.072 \cdot (V_m - 5)} + 1} \quad (\text{A.15})$$

$$\beta_d = \frac{0.07 \cdot e^{-0.017 \cdot (V_m + 44)}}{e^{0.05 \cdot (V_m + 44)} + 1} \quad (\text{A.16})$$

$$\alpha_f = \frac{0.012 \cdot e^{-0.008 \cdot (V_m + 28)}}{e^{-0.15 \cdot (V_m + 28)} + 1} \quad (\text{A.17})$$

$$\beta_f = \frac{0.0065 \cdot e^{-0.02 \cdot (V_m + 30)}}{e^{-0.2 \cdot (V_m + 30)} + 1} \quad (\text{A.18})$$

A.2. Modelo de Luo-Rudy

El modelo de L-R está definido en [134] y se compone de 6 corrientes iónicas y 8 variables de estado: $K1, X, X_i, m, h, j, d, f$. Al igual que en el modelo B-R, la dependencia temporal está embebida en la ecuación que rige el comportamiento de las variables de estado.

Unidades, constantes y condiciones iniciales

Las unidades utilizadas en el modelo se detallan en la Tabla A.2.

Variable	Unidades
Corrientes: $I_{K1}, I_{Kp}, I_b, I_K, I_{Na}, I_{si}$	$\mu A/cm^2$
Potenciales: $V_m, E_{K1}, E_{Kp}, E_K, E_{Na}, E_{si}$	mV
Concentración: $[K]_i, [K]_e, [Na]_i, [Na]_e, [Ca]_i, [Ca]_e$	M
Tiempo: t	ms

Tabla A.2: Unidades utilizadas en las ecuaciones del modelo de L-R.

En el modelo L-R se utilizan varias constantes relativas a la concentración intra y extracelular de los iones de K^+, Na^+ y Ca^{2+} , tal y como se describe en la Tabla A.3.

Ion	Concentración Intracelular	Concentración Extracelular
Potasio	$[K]_i = 145$ mM	$[K]_e = 5.4$ mM
Sodio	$[Na]_i = 18$ mM	$[Na]_e = 140$ mM
Calcio	Valor inicial: $[Ca]_i = 2 \cdot 10^{-4}$ mM	$[Ca]_i = 1.8$ mM

Tabla A.3: Concentraciones iónicas para el modelos de L-R

Cabe destacar que el potencial de Nernst se calcula utilizando los siguientes valores: $R = 8.31$ J M⁻¹K⁻¹, $T = 301$ K y $F = 96500$ A s M⁻¹

Corriente de potasio independiente del tiempo I_{K1}

$$I_{K1} = 0.6047 \cdot \sqrt{\frac{[K]_e}{5.4}} \cdot K1_\infty \cdot (V_m - E_{K1}) \quad (A.19)$$

$$E_{K1} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} \quad (A.20)$$

$$K1_\infty = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \quad (A.21)$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{e^{0.2385 \cdot (V_m - E_{K1} - 59.215)} + 1} \quad (A.22)$$

$$\beta_{K1} = \frac{0.49124 \cdot e^{0.08032 \cdot (V_m - E_{K1} + 5.476)} + e^{0.6175 \cdot (V_m - E_{K1} - 59.431)}}{e^{-0.5143 \cdot (V_m - E_{K1} - 4.753)} + 1} \quad (A.23)$$

Corriente de potasio independiente del tiempo I_{Kp}

$$I_{Kp} = 0.6047 \cdot \frac{1}{1 + e^{(7.488 - V_m)/5.98}} \cdot (V_m - E_{Kp}) \quad (\text{A.24})$$

$$E_{Kp} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} \quad (\text{A.25})$$

Corriente de potasio independiente del tiempo I_b

$$I_b = 0.03921 \cdot (V_m + 59.87) \quad (\text{A.26})$$

Corriente de potasio dependiente del tiempo I_K

$$I_K = 0.282 \cdot \sqrt{\frac{[K]_e}{5.4}} \cdot X \cdot X_i \cdot (V_m - E_{K1}) \quad (\text{A.27})$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K]_e + 0.01833 \cdot [Na]_e}{[K]_i + 0.01833 \cdot [Na]_i} \quad (\text{A.28})$$

$$\alpha_X = \frac{0.0005 \cdot e^{0.083 \cdot (V_m + 50)}}{e^{0.057 \cdot (V_m + 50)} + 1} \quad (\text{A.29})$$

$$\beta_X = \frac{0.0013 \cdot e^{-0.06 \cdot (V_m + 20)}}{e^{-0.04 \cdot (V_m + 20)} + 1} \quad (\text{A.30})$$

$$X_i = \begin{cases} \frac{2.837 \cdot (e^{0.04 \cdot (V_m + 77)} - 1)}{(V_m + 77) \cdot e^{0.04 \cdot (V_m + 35)}} & \text{si } V_m > -100 \\ 1 & \text{resto} \end{cases} \quad (\text{A.31})$$

Corriente rápida de sodio dependiente del tiempo I_{Na}

$$I_{Na} = 23 \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (\text{A.32})$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[Na]_e}{[Na]_i} \quad (\text{A.33})$$

$$\alpha_m = \frac{0.32 \cdot (V_m + 47.13)}{1 - e^{-0.1 \cdot (V_m + 47.13)}} \quad (\text{A.34})$$

$$\beta_m = 0.08 \cdot e^{-V_m/11} \quad (\text{A.35})$$

$$\alpha_h = \begin{cases} 0 & \text{si } V_m \geq -40 \\ 0.135 \cdot e^{-(V_m + 80)/6.8} & \text{resto} \end{cases} \quad (\text{A.36})$$

$$\beta_h = \begin{cases} \frac{1}{0.13 \cdot (e^{-(V_m + 10.66)/11.1} + 1)} & \text{si } V_m \geq -40 \\ 3.56 \cdot e^{0.079 \cdot V_m} + 3.1 \cdot 10^5 \cdot e^{0.35 \cdot V_m} & \text{resto} \end{cases} \quad (\text{A.37})$$

$$\alpha_j = \begin{cases} 0 & \text{si } V_m \geq -40 \\ \frac{(V_m + 37.78) \cdot (-1.2714 \cdot 10^5 \cdot e^{0.2444 \cdot V_m} - 3.474 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-0.04391 \cdot V_m})}{e^{0.311 \cdot (V_m + 79.23)} + 1} & \text{resto} \end{cases} \quad (\text{A.38})$$

$$\beta_j = \begin{cases} \frac{0.3 \cdot e^{-2.535 \cdot 10^{-7} \cdot V_m}}{e^{-0.1 \cdot (V_m + 32)} + 1} & \text{si } V_m \geq -40 \\ \frac{0.1212 \cdot e^{-0.01052 \cdot V_m}}{e^{-0.1378 \cdot (V_m + 40.14)} + 1} & \text{resto} \end{cases} \quad (\text{A.39})$$

Corriente lenta de calcio dependiente del tiempo I_{si}

$$I_{si} = 0.09 \cdot d \cdot f \cdot (V_m - E_s) \quad (\text{A.40})$$

$$E_{si} = 7.7 - 13.0287 \ln [Ca]_i \quad (\text{A.41})$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -10^{-4} \cdot I_{si} + 0.07 \cdot (10^{-7} - [Ca]_i) \quad (\text{A.42})$$

$$\alpha_d = \frac{0.095 \cdot e^{-0.01 \cdot (V_m - 5)}}{e^{-0.072 \cdot (V_m - 5)} + 1} \quad (\text{A.43})$$

$$\beta_d = \frac{0.07 \cdot e^{-0.017 \cdot (V_m + 44)}}{e^{0.05 \cdot (V_m + 44)} + 1} \quad (\text{A.44})$$

$$\alpha_f = \frac{0.012 \cdot e^{-0.008 \cdot (V_m + 28)}}{e^{-0.15 \cdot (V_m + 28)} + 1} \quad (\text{A.45})$$

$$\beta_f = \frac{0.0065 \cdot e^{-0.02 \cdot (V_m + 30)}}{e^{-0.2 \cdot (V_m + 30)} + 1} \quad (\text{A.46})$$

Apéndice B

Ecuaciones del conductor volumétrico

El objetivo de este apéndice es la revisión de los conceptos básicos del Electromagnetismo, con especial atención al paradigma electrostático y su relación con la teoría del conductor volumétrico en electrofisiología.

B.1. El campo electrostático

Los fenómenos electromagnéticos se describen a través de las ecuaciones de Maxwell. En medios materiales estas ecuaciones se pueden expresar de la siguiente manera [30]:

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot \mathbf{D} &= \rho \\
 \nabla \cdot \mathbf{B} &= 0 \\
 \nabla \times \mathbf{E} &= -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \\
 \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{J} + \mathbf{J}^i - \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}
 \end{aligned} \tag{B.1}$$

donde $(\nabla \cdot)$ y $(\nabla \times)$ representan los operadores divergencia y rotacional, respectivamente. El dominio electromagnético está definido por el vector *intensidad de campo eléctrico* \mathbf{E} , el vector *desplazamiento eléctrico* \mathbf{D} , el vector *intensidad de campo magnético* \mathbf{H} y el vector de *inducción magnética* \mathbf{B} . Se asume que estos vectores son finitos dentro del campo y son además funciones continuas que dependen de la posición y del tiempo con derivadas continuas. La fuente de un campo electromagnético es la distribución de corriente y carga eléctrica. Puesto que, en general, sólo los efectos macroscópicos son de interés, se puede suponer que esta distribución es una función continua del espacio y del tiempo, definida por medio de la densidad de carga ρ y el vector densidad de corriente \mathbf{J} . La *densidad de corriente impresa* \mathbf{J}^i representa los generadores externos que inducen el campo electromagnético.

En regimen estacionario, las ecuaciones de Maxwell introducidas en la Ecuación

(B.1) se reducen a:

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot \mathbf{D} &= \rho \\
 \nabla \cdot \mathbf{B} &= 0 \\
 \nabla \times \mathbf{E} &= 0 \\
 \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{J} + \mathbf{J}^i
 \end{aligned}
 \tag{B.2}$$

Y, por tanto, en todo punto de un sistema electrostático se cumple

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot \mathbf{D} &= \rho \\
 \nabla \times \mathbf{E} &= 0
 \end{aligned}
 \tag{B.3}$$

junto con las ecuaciones constitutivas $\mathbf{D} = \epsilon \mathbf{E}$ y $\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$, suponiendo que el medio es lineal, homogéneo e isótropo. De la Ecuación (B.3) se desprende que el *campo eléctrico* \mathbf{E} , satisface la condición de campo conservativo, y por tanto existe una función escalar cuyo gradiente es el campo eléctrico

$$\mathbf{E} = -\nabla \phi
 \tag{B.4}$$

donde el signo $-$ se toma por convención y la función ϕ se denomina *potencial electrostático*. El potencial electrostático puede obtenerse directamente tan pronto como se establezca su existencia. Puesto que se sabe que existe ϕ ,

$$\int_{\mathbf{r}_{ref}}^{\mathbf{r}} \mathbf{E} \cdot d\mathbf{r} = - \int_{\mathbf{r}_{ref}}^{\mathbf{r}} \nabla \phi \cdot d\mathbf{r}
 \tag{B.5}$$

donde \mathbf{r}_{ref} indica un punto de referencia en el que ϕ es cero. De la definición de gradiente ($\nabla \phi \cdot d\mathbf{r} = d\phi$) se tiene

$$-(\phi(\mathbf{r}) - \phi(\mathbf{r}_{ref})) = \int_{\mathbf{r}_{ref}}^{\mathbf{r}} \mathbf{E} \cdot d\mathbf{r},
 \tag{B.6}$$

de forma que el potencial electrostático generado por una carga puntual q utilizando como punto de referencia el infinito ($\phi(\infty) = 0$) es

$$\phi = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r}
 \tag{B.7}$$

Por otra parte, para un medio lineal (propiedad que se cumple en casi todos los materiales), homogéneo e isótropo, se puede escribir

$$\mathbf{D} = \epsilon \mathbf{E} = -\epsilon \nabla \phi
 \tag{B.8}$$

y teniendo en cuenta (B.3)

$$\nabla(-\epsilon \nabla \phi) = \rho,
 \tag{B.9}$$

entonces ϕ debe ser una solución de la *ecuación de Poisson*:

$$\nabla^2 \phi = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (\text{B.10})$$

La interpretación física de la ecuación anterior permite obtener varias conclusiones. En primer lugar, aplicando la definición de divergencia sobre la Ecuación (B.9)

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (\text{B.11})$$

se deduce que las fuentes del campo eléctrico son las cargas. En segundo lugar, y derivado de la primera conclusión, se tiene que las cargas positivas se comportan como manantiales del campo y las negativas como sumideros. Por último, en la región del campo libre de carga la ecuación (B.10) se reduce a la *ecuación de Laplace*:

$$\nabla^2 \phi = 0 \quad (\text{B.12})$$

En este marco conceptual, el problema fundamental en electrostática consiste en determinar el campo escalar $\phi(x, y, z)$ que satisface, en todos los puntos de una región prescrita, la ecuación de Poisson (o su caso particular, la ecuación de Laplace) y sus condiciones de contorno.

B.1.1. Conductor volumétrico en electrostática

Los conductores juegan un papel importante en electrostática. Desde el punto de vista puramente macroscópico, un conductor se puede considerar como un dominio cerrado en el que las cargas se pueden mover libremente (característica cuantificada por la conductividad del medio σ). El flujo de carga en un conductor es directamente proporcional a la intensidad \mathbf{E} del campo eléctrico ($\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$). De esta forma, cuando un campo eléctrico \mathbf{E} actúa sobre un conductor volumétrico, aparecerá una densidad de corriente $\mathbf{J}[A/m^2]$, cumpliéndose además:

$$I = \int_S \mathbf{J} \cdot d\mathbf{S} \quad (\text{B.13})$$

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}^i + \sigma \mathbf{E}$$

donde I tiene unidades de $[I] = A$, y \mathbf{J}^i se ha incluido en la ecuación anterior para denotar los generadores o fuentes que inducen el campo dentro del conductor volumétrico. El significado de la ecuación anterior es el siguiente. Los generadores \mathbf{J}^i (normalmente externos al medio conductor y, por ello, no incluidos en las ecuaciones) inducen un campo eléctrico \mathbf{E} , de tal forma que todas las cargas del conductor se ven sometidas a una fuerza (Ley de Coulomb) proporcional a la intensidad del campo eléctrico. La fuerza que actúa sobre las cargas provoca un desplazamiento de las mismas cuantificado por la densidad de corriente \mathbf{J} .

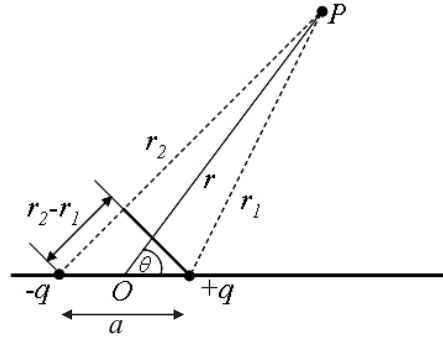


Figura B.1: Distribución dipolar de cargas.

El dipolo eléctrico

El dipolo eléctrico representa la distribución de dos cargas q iguales y de distinto signo, separadas una distancia a . El estudio de los dipolos resulta interesante porque los átomos y moléculas que componen la materia se presentan siguiendo esta distribución. Atendiendo a la configuración de cargas de la Figura B.1 y haciendo uso de la ecuación (B.7), el potencial eléctrico en el punto P queda:

$$\phi = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) \quad (\text{B.14})$$

Si la distancia a es muy pequeña comparada con r se cumple que $r_2 - r_1 \simeq a \cos \theta$ y $r_1 r_2 \simeq r^2$, resultando:

$$\phi = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{r_2 - r_1}{r_1 r_2} \simeq \frac{qa \cos \theta}{4\pi\epsilon_0 r^2} \quad (\text{B.15})$$

Definiendo el momento dipolar eléctrico por $\mathbf{p} = q\mathbf{a}$, el potencial eléctrico creado por un dipolo centrado en el origen serán entonces:

$$\phi = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{r}}{r^3} \quad (\text{B.16})$$

Teniendo en cuenta que $\mathbf{r} = r\mathbf{u}_r$ y que $\nabla \left(\frac{1}{r} \right) = -\frac{\mathbf{u}_r}{r^2}$, la ecuación anterior puede reescribirse de la siguiente forma:

$$\phi = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\mathbf{p} \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \quad (\text{B.17})$$

B.1.2. Teorema de Green en electromagnetismo

Hasta ahora se han presentado de forma muy breve las principales propiedades del campo electrostático. En este escenario, el problema fundamental consiste en determinar el potencial en todos los puntos del volumen conductor, a partir de la ecuación de Poisson. El teorema de Green constituye la herramienta para resolver

este problema. Los conceptos descritos en esta sección han seguido el desarrollo presentado en [203].

Sea S una curva cerrada simple positivamente orientada¹, diferenciable por trozos, y sea Ω la región cerrada del espacio limitada por S . Sean ϕ y ψ dos funciones escalares de la posición que cumplen que sus primeras y segundas derivadas son continuas en Ω y sobre la superficie S . Aplicando el teorema de la divergencia² sobre el vector $\psi\nabla\phi$ se obtiene:

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (\psi\nabla\phi) dv = \oint_S (\psi\nabla\phi) \cdot \mathbf{n} ds \quad (\text{B.18})$$

Expandiendo la divergencia mediante

$$\nabla \cdot (\psi\nabla\phi) = \nabla\psi \cdot \nabla\phi + \psi\nabla \cdot \nabla\phi = \nabla\psi \cdot \nabla\phi + \psi\nabla^2\phi \quad (\text{B.19})$$

y teniendo en cuenta que

$$\nabla\phi \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial\phi}{\partial n} \quad (\text{B.20})$$

donde $\partial\phi/\partial n$ es la derivada en la dirección de la normal positiva, se obtiene la conocida como primera identidad de Green:

$$\int_{\Omega} \nabla\psi \cdot \nabla\phi dv + \int_{\Omega} \psi\nabla^2\phi dv = \oint_S \psi \frac{\partial\phi}{\partial n} ds \quad (\text{B.21})$$

Si ϕ es una solución de la ecuación de Laplace y se toma $\psi = \phi$, la ecuación (B.21) se reduce a

$$\int_{\Omega} (\nabla\phi)^2 dv = \oint_S \phi \frac{\partial\phi}{\partial n} ds \quad (\text{B.22})$$

Por otro lado, intercambiando los papeles³ de ϕ y ψ , esto es, aplicando el teorema de la divergencia sobre el vector $\phi\nabla\psi$, se llega a

$$\int_{\Omega} \nabla\phi \cdot \nabla\psi dv + \int_{\Omega} \phi\nabla^2\psi dv = \oint_S \phi \frac{\partial\psi}{\partial n} ds \quad (\text{B.23})$$

Se tienen ahora dos ecuaciones diferentes (B.21), (B.23) que relacionan los campos escalares ϕ y ψ . Si se sustrae a la ecuación (B.21) la ecuación (B.23), el resultado es la *segunda identidad de Green*, más conocida como el **teorema de Green**

$$\int_{\Omega} (\psi\nabla^2\phi - \phi\nabla^2\psi) dv = \oint_S (\psi \frac{\partial\phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial\psi}{\partial n}) ds \quad (\text{B.24})$$

¹Por convenio, para las curvas cerradas, la orientación positiva se define como el sentido antihorario.

²El teorema de la divergencia se define como: $\int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{F} dv = \oint_S \mathbf{F} \cdot \mathbf{n} ds$.

³En la definición del vector $\psi\nabla\phi$ no se especifica ninguna relación entre las funciones escalares. Por tanto, esta definición sigue siendo válida si se intercambian los papeles de ϕ y ψ .

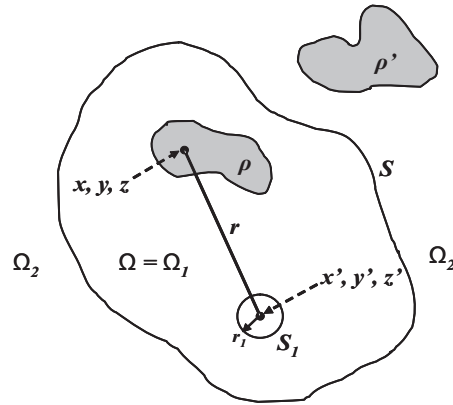


Figura B.2: Aplicación del teorema de Green sobre una región Ω limitada externamente por la superficie S y la esfera interna S_1 .

Integración de la ecuación de Poisson

Utilizando el teorema de Green se puede calcular el potencial en un punto fijo (x', y', z') dentro de un volumen Ω en términos de una integral del volumen y una integral de superficie sobre S . Supóngase una distribución volumétrica de carga $\rho(x, y, z)$, y una superficie S regular, arbitraria, que encierra al volumen Ω (Figura B.2). No es necesario que la superficie S encierre toda la carga $(\rho + \rho')$, ni siquiera parte de ella. Sea O el origen de coordenadas arbitrario y $x = x', y = y', z = z'$, un punto fijo de observación dentro de Ω . El potencial en este punto creado por la distribución de carga será $\phi(x', y', z')$. Como función ψ se tomará una solución simétrica esférica de la ecuación de Laplace,

$$\psi(x, y, z, x', y', z') = \frac{1}{r} \quad (\text{B.25})$$

donde r es la distancia de un punto variable (x, y, z) dentro de Ω al punto fijo (x', y', z') .

$$r = \sqrt{(x' - x)^2 + (y' - y)^2 + (z' - z)^2} \quad (\text{B.26})$$

La función ψ no satisface la condición necesaria de continuidad para $r = 0$. Para excluir esta singularidad, se toma una pequeña esfera de radio r_1 tomando (x', y', z') como centro de la misma. El volumen Ω estará ahora limitado externamente por la superficie S e internamente por la esfera S_1 . Así, dentro de Ω tanto ϕ como ψ satisfacen las condiciones del teorema de Green, cumpliéndose además que $\nabla^2 \psi = 0$. De esta manera, la ecuación (B.24) se puede expresar como

$$\int_{\Omega} \frac{\nabla^2 \phi}{r} dv = \oint_{S+S_1} \left[\frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \quad (\text{B.27})$$

Sobre la esfera S_1 , la normal positiva está dirigida radialmente hacia el centro

(x', y', z') , puesto que está fuera del volumen Ω . Sobre S_1 , entonces,

$$\frac{\partial\phi}{\partial n} = -\frac{\partial\phi}{\partial r}, \quad \left[\frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right]_{r=r_1} = \frac{1}{r_1^2} \quad (\text{B.28})$$

Puesto que r_1 es constante, la contribución de la esfera al término de la derecha de la Ecuación (B.27) es

$$-\frac{1}{r_1} \int_{S_1} \frac{\partial\phi}{\partial r} ds - \frac{1}{r_1^2} \int_{S_1} \phi ds \quad (\text{B.29})$$

Si $\bar{\phi}$ y $\bar{\partial\phi/\partial r}$ y denotan valores medios de ϕ y $\partial\phi/\partial r$ en S_1 , su contribución será

$$-\frac{1}{r_1} 4\pi r_1^2 \bar{\frac{\partial\phi}{\partial r}} - \frac{1}{r_1^2} 4\pi r_1^2 \bar{\phi} \quad (\text{B.30})$$

que en el límite $r_1 \rightarrow 0$ se reduce a $-4\pi\phi(x', y', z')$. Introduciendo este valor en (B.27), el potencial eléctrico en cualquier punto interior (x', y', z') resulta

$$\phi(x', y', z') = -\frac{1}{4\pi} \int_{\Omega} \frac{\nabla^2\phi}{r} dv + \frac{1}{4\pi} \oint_S \left[\frac{1}{r} \frac{\partial\phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \quad (\text{B.31})$$

En términos de la densidad de carga $\nabla^2\phi = -\rho/\epsilon$

$$\phi(x', y', z') = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_{\Omega} \frac{\rho}{r} dv + \frac{1}{4\pi} \oint_S \left[\frac{1}{r} \frac{\partial\phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \quad (\text{B.32})$$

Varias conclusiones se derivan de la ecuación anterior. En primer lugar, si no existen cargas en el interior del volumen limitado por S , las integrales de volumen de (B.32) se anularán. Es decir, en un medio libre de cargas limitado por una superficie S (en el medio exterior a S pueden existir cargas), en la que por tanto se cumple la ecuación de Laplace, el potencial en cualquier punto interior de Ω , sólo depende del valor del ϕ y sus derivadas normales sobre la superficie S , esto es:

$$\phi(x', y', z') = \frac{1}{4\pi} \oint_S \left[\frac{1}{r} \frac{\partial\phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \quad (\text{B.33})$$

En segundo lugar, es importante destacar que una superficie cerrada S divide el espacio en dos volúmenes, uno interior Ω_1 y otro exterior Ω_2 (Figura B.3 (a)). Si las funciones ϕ y ψ son regulares en infinito, el teorema de Green, y en particular las ecuaciones (B.31) y (B.32), se pueden aplicar a la región exterior Ω_2 tal y como se ha desarrollado para Ω_1 . En este caso, únicamente deberán permutarse las palabras interior y exterior, cambiando simultáneamente \mathbf{n} por $-\mathbf{n}$.

Si además, la distribución de carga total $\rho + \rho'$ se encuentra confinada en el interior de la superficie S (Figura B.3 (b)), la integral de superficie desaparecerá.

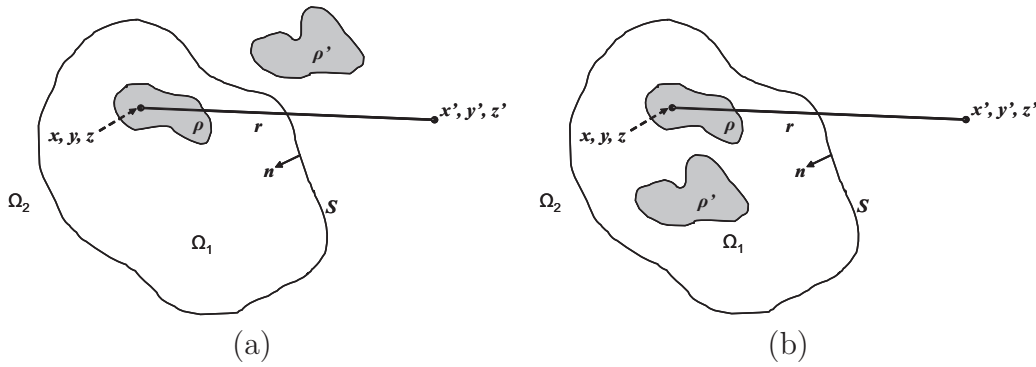


Figura B.3: Aplicación del teorema de Green (a) en el exterior de la superficie S , (b) en el exterior de la superficie S cuando toda la carga está confinada en el interior de la misma.

En este caso, la solución a la ecuación de Poisson en un punto exterior a S resulta

$$\phi(x', y', z') = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_{\Omega_1} \frac{\rho + \rho'}{r} dv \quad (\text{B.34})$$

solución que igualmente se puede obtener a partir de la Ley de Coulomb.

Por último, en esta misma situación (Figura B.3 (a)), el potencial en cualquier punto (x', y', z') de Ω_2 exterior a S puede calcularse o bien por medio de (B.34), o bien a partir del conocimiento de ϕ y $\partial\phi/\partial n$ aplicando la Ecuación (B.33).

B.2. Teorema de Green en bioelectromagnetismo

Al igual que en electrostática, el problema fundamental en bioelectromagnetismo consiste en determinar la distribución de potencial creada por las fuentes del conductor volumétrico. Para ello, es necesario resolver la conocida ecuación de Poisson:

$$\sigma \nabla^2 \phi = \nabla \cdot \mathbf{J}^i \quad (\text{B.35})$$

aplicando el teorema de Green introducido en la sección precedente. Diferentes aproximaciones a la solución dependerán de las diferentes simplificaciones en el volumen conductor considerado. Por este motivo, esta sección está dedicada a la resolución de la Ecuación (B.35) en distintos escenarios correspondientes a diferentes situaciones de interés electrocardiográfico. Concretamente se estudiarán dos situaciones, relacionadas con el cálculo del potencial eléctrico en un torso homogéneo y en un torso inhomogéneo, respectivamente.

Escenario B.1 *Potencial en conductor volumétrico lineal, homogéneo e isótropo de conductividad σ , en el que la superficie S que encierra todas las fuentes presentes en el medio conductor.*

Este escenario representa el torso humano sin inhomogeneidades internas. Bajo ciertas restricciones, puede utilizarse para analizar el potencial eléctrico creado por una fibra muscular aislada (escenario B.1.1), o el creado por una fibra muscular inmersa en un baño conductor (escenario B.1.2).

Aplicando un procedimiento análogo al presentado en la Sección B.1.2 y tomando de nuevo $\psi = 1/r$, se llega a [203]:

$$\int_V \left[\frac{1}{r} \nabla^2 \phi - \phi \nabla^2 \left(\frac{1}{r} \right) \right] dv = \oint_S \left[\frac{1}{r} \nabla \phi - \phi \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \quad (\text{B.36})$$

Para evitar la singularidad en $r = 0$, de forma alternativa al cálculo de la integral en $S1$ (Figura B.2), se puede emplear la siguiente relación matemática:

$$\nabla^2 \left(\frac{1}{r} \right) = \nabla^2 \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) = -4\pi \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r}) \quad (\text{B.37})$$

donde δ representa la función delta de Dirac y \mathbf{r}' , \mathbf{r} son los vectores de posición del punto donde se quiere calcular el potencial y del punto de integración, respectivamente. Introduciendo (B.37) en (B.36), el potencial eléctrico en un punto (x', y', z') interior a S se obtiene mediante una expresión idéntica a (B.31). Particularizando para la ecuación de Poisson planteada en (B.35) se tiene:

$$\begin{aligned} \phi(x', y', z') = & -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left(\frac{1}{r} \right) (\nabla \cdot \mathbf{J}^i) dv + \\ & + \frac{1}{4\pi} \oint_S \left[\frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \end{aligned} \quad (\text{B.38})$$

Si se aplica la identidad vectorial

$$\nabla \cdot \left(\frac{\mathbf{J}^i}{r} \right) = \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \cdot \mathbf{J}^i + \left(\frac{1}{r} \right) \nabla \cdot \mathbf{J}^i \quad (\text{B.39})$$

al primer término a la derecha de la igualdad de la Ecuación (B.38), entonces la integral de volumen puede sustituirse por:

$$\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \cdot (\mathbf{J}^i) dv - \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \nabla \cdot \left(\frac{\mathbf{J}^i}{r} \right) dv \quad (\text{B.40})$$

Haciendo uso del teorema de la divergencia para el segundo término de la Ecuación (B.40), y como $\mathbf{J}^i = 0$ sobre S (todas las fuentes caen dentro del corazón, y ninguna sobre la superficie de integración), la ecuación (B.38) se puede expresar como:

$$\begin{aligned} \phi(x', y', z') = & \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left[\mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] dv + \\ & + \frac{1}{4\pi} \oint_S \left[\frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial n} - \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) \right] ds \end{aligned} \quad (\text{B.41})$$

A partir de esta ecuación general, dos situaciones de interés electrocardiográfico se pueden analizar, como se presenta a continuación.

Escenario B.1.1 *Si, además de los supuestos definidos en el Escenario B.1, se tiene que el volumen exterior a S es el aire, con $\sigma' = 0$.*

Este escenario representa el cálculo del potencial eléctrico en el exterior de una fibra muscular aislada o bien en el torso humano homogéneo.

En este caso, tanto el valor del potencial eléctrico como la componente transversal de la corriente eléctrica tienen que ser continuos en la frontera S entre los dos medios. Si denotamos ϕ y ϕ' al potencial en el interior y el exterior de S respectivamente, las siguientes condiciones se cumplen en la región de separación:

$$\begin{aligned}\phi &= \phi' \\ (\sigma \mathbf{E}) \cdot \mathbf{n} &= (\sigma' \mathbf{E}') \cdot \mathbf{n}\end{aligned}\tag{B.42}$$

donde \mathbf{n} es el vector normal a la superficie orientado hacia fuera. En la frontera de separación de los dos medios S , se cumple que $\sigma' = 0$, y por tanto, en ausencia de corrientes externas:

$$(\sigma \nabla \phi) \cdot \mathbf{n} = 0\tag{B.43}$$

condición de contorno que es equivalente a:

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0\tag{B.44}$$

La aplicación de la ecuación de contorno anterior permite simplificar la expresión (B.41) como sigue:

$$\begin{aligned}\phi(x', y', z') &= \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left[\mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] dv - \\ &\quad - \frac{1}{4\pi} \oint_S \phi \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) ds\end{aligned}\tag{B.45}$$

Aunque la condición de contorno homogénea de Neumann (véase Apéndice C) de la Ecuación (B.44) es la más común para modelar el torso humano, la condición de contorno de Dirichlet, dada por:

$$\phi = V(\mathbf{r}), \quad \mathbf{r} \text{ sobre } S\tag{B.46}$$

también es posible.

Escenario B.1.2 *Si, además de los supuestos definidos en el Escenario B.1, se cumple que la superficie S se extiende a infinito.*

Este escenario se corresponde con el cálculo del potencial eléctrico generado por el tejido inmerso en un baño conductor de extensión infinita. Para regiones próximas a la superficie endocárdica o epicárdica, puede suponerse que la superficie

delimitada por el torso es suficientemente grande, y por tanto, este desarrollo puede utilizarse para el cálculo de EGMs intracavitarios [201].

En este caso, La integral de superficie desaparecerá. El potencial en cualquier punto (x', y', z') en el interior de un medio homogéneo infinito en el que se incluyen las corrientes impresas, en función de (B.38), se simplifica como sigue:

$$\phi(x', y', z') = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left(\frac{1}{r}\right) (\nabla \cdot \mathbf{J}^i) dv \quad (\text{B.47})$$

Comparando esta última ecuación con (B.34), se puede concluir que las corrientes impresas se comportan de igual forma que lo hace la densidad volumétrica de carga ρ . Así, para cada dv , $\nabla \cdot \mathbf{J}^i$ se comporta como una fuente puntual que genera un campo, el cual varía como $1/r$. Aplicando este concepto, se define la *densidad volumétrica de fuente* como $I_F = -\nabla \cdot \mathbf{J}^i$.

Otras analogías interesantes se derivan de la expresión (B.47), cuando se utiliza la identidad vectorial (B.39):

$$\phi(x', y', z') = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \left[\mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r}\right) \right] dv \quad (\text{B.48})$$

En este caso, si se presta atención al resultado presentado en la Ecuación (B.17), se podrá identificar de nuevo la corriente impresa con un elemento básico de la electrostática. Se puede apreciar que el elemento $\mathbf{J}^i dv$ se comporta como un dipolo eléctrico, y por tanto se puede interpretar \mathbf{J}^i como una densidad dipolar volumétrica (número de fuentes -dipolos- activos en función del número total de fuentes).

Escenario B.2 *Potencial en conductor volumétrico lineal e isótropo, limitado por una superficie cerrada S_1 . El volumen conductor está, a su vez, dividido en i regiones homogéneas cerradas S_i ($i = 2, 3, \dots, m$), de conductividades isótropas σ^+ en el exterior de S_i y σ^- en el interior. La superficie S_1 encierra todas las fuentes.*

Este problema es una extensión del planteado en el Escenario B.1 (Figura B.4), y describe el conductor volumétrico correspondiente al torso humano con inhomogeneidades internas, descritas según las diferentes regiones y consecuentemente sus diferentes propiedades (distinta resistividad). Hay que aclarar que esta situación no representa un medio anisótropo, sino un medio inhomogéneo dividido en regiones homogéneas, en cada una de las cuales se tiene una conductividad isótropa asociada.

Sea dv un elemento de volumen contenido en V , y ψ y ϕ dos funciones escalares con primeras y segundas derivadas continuas en cada una de las regiones

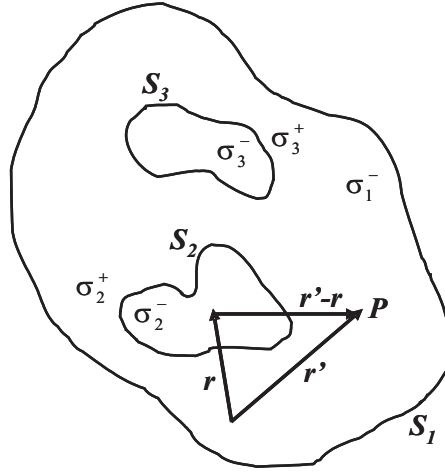


Figura B.4: Conductor volumétrico inhomogéneo.

homogéneas. Del *teorema de Green generalizado* se tiene:

$$\begin{aligned}
 & \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} [\sigma_i^- (\psi^- \nabla \phi^- - \phi^- \nabla \psi^-)] \cdot d\mathbf{S} - \\
 & - \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} [\sigma_i^+ (\psi^+ \nabla \phi^+ - \phi^+ \nabla \psi^+)] \cdot d\mathbf{S} = \\
 & = \sum \int_V (\psi \nabla \cdot \sigma \nabla \phi - \phi \nabla \cdot \sigma \nabla \psi) dv
 \end{aligned} \tag{B.49}$$

donde los sumatorios están asociados a todas las superficies, y a todos los volúmenes homogéneos. El vector $d\mathbf{S}$ para cada una de las integrales de superficie apunta hacia el exterior (hacia el medio de conductividad σ_i^+). Si, como anteriormente, se toma $\psi = 1/r$, y sin realizar ninguna suposición acerca de ϕ , entonces:

$$\begin{aligned}
 & \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- \nabla \phi^- - \sigma_i^+ \nabla \phi^+) \frac{1}{r} \right] \cdot d\mathbf{S} - \\
 & - \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- \phi^- - \sigma_i^+ \phi^+) \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S} = \\
 & = \sum \int_V \left(\frac{1}{r} \nabla \cdot \sigma \nabla \phi \right) dv + 4\pi \sigma(\mathbf{r}') \phi(\mathbf{r}')
 \end{aligned} \tag{B.50}$$

donde en el último término tanto σ como ϕ se evalúan en un punto $P = (x', y', z')$, cuyo vector de posición asociado es \mathbf{r}' . Identificando el potencial escalar:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = \nabla \cdot \mathbf{J}^i \tag{B.51}$$

y aplicando las condiciones de contorno en cada una de las fronteras de las superficies S_i :

$$\begin{aligned}\phi^- &= \phi^+ \\ (\sigma_i^- \nabla \phi^-) \cdot d\mathbf{S} &= (\sigma_i^- \nabla \phi^-) \cdot d\mathbf{S}\end{aligned}\quad (\text{B.52})$$

se obtiene:

$$\begin{aligned}\phi(\mathbf{r}') &= -\frac{1}{4\pi\sigma(\mathbf{r}')} \int_V \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}^i}{r} dv - \\ &\quad -\frac{1}{4\pi\sigma(\mathbf{r}')} \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- - \sigma_i^+) \phi(\mathbf{r}) \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}\end{aligned}\quad (\text{B.53})$$

Reescribiendo la integral de volumen,

$$\begin{aligned}\phi(\mathbf{r}') &= \frac{1}{4\pi\sigma(\mathbf{r}')} \int_V \mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dv - \\ &\quad -\frac{1}{4\pi\sigma(\mathbf{r}')} \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- - \sigma_i^+) \phi(\mathbf{r}) \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}\end{aligned}\quad (\text{B.54})$$

En un punto cualquiera (x', y', z') situado en el interior de la superficie S_k , cuya conductividad es σ_k^- , resulta:

$$\begin{aligned}\phi(x', y', z') &= \frac{1}{4\pi\sigma_k^-} \int_V \mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dv - \\ &\quad -\frac{1}{4\pi\sigma_k^-} \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- - \sigma_i^+) \phi(\mathbf{r}) \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S}\end{aligned}\quad (\text{B.55})$$

Esta expresión evalúa el potencial eléctrico en cualquier punto un conductor volumétrico inhomogéneo que contenga las fuentes volumétricas. La integral de volumen de la Ecuación (B.55), se corresponde exactamente con (B.48) y refleja la contribución de la fuente volumétrica, también denominada *fente primaria*. El segundo término de la ecuación (B.55) aparece como consecuencia de las inhomogeneidades del medio, el cual es conocido como *fente secundaria* (o fuentes secundarias si nos referimos a cada una de las inhomogeneidades). Estas fuentes se denominan secundarias porque se originan después de que las primarias hayan establecido un campo, y por tanto, una corriente en las fronteras de las diferentes zonas de conducción. Esta perspectiva de disociación de fuentes proporciona una aproximación conceptual para considerar los efectos de las homogeneidades. En esta aproximación, en primer lugar, se calcula el campo (o potencial) generado por la fuente primaria como si el volumen conductor fuera uniforme e infinito, y, en segundo lugar, se añade el campo creado por las fuentes secundarias. Utilizando esta aproximación conceptual, la contribución de las fuentes primarias sería:

$$\phi_p = \frac{1}{4\pi\sigma_t} \int_{V_p} \left[\mathbf{J}^i \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] dv \quad (\text{B.56})$$

Esta integral calcula el potencial creado por las fuentes primarias p en un volumen V_p homogéneo, infinito de conductividad σ_t , donde el subíndice t hace referencia a la conductividad del medio en ese punto. Con respecto a las fuentes secundarias, se tiene:

$$\phi_s = -\frac{1}{4\pi\sigma_t} \sum_{i=1}^m \oint_{S_i} \left[(\sigma_i^- - \sigma_i^+) \phi(\mathbf{r}) \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S} \quad (\text{B.57})$$

que proporciona el potencial creado en por las fuentes secundarias s en el volumen conductor inhomogéneo obtenido en un punto cualquiera del mismo cuya conductividad asociada es σ_t . A partir de los dos resultados anteriores, $\phi_T = \phi_p + \phi_s$.

Ejemplo B.1 *Resolución del problema planteado en el Escenario B.1.1 mediante el teorema de Green generalizado.*

Este sencillo ejemplo se puede resolver utilizando las expresiones de las ecuaciones (B.56) y (B.57), teniendo en cuenta las siguientes premisas. En primer lugar, sólo se tiene una superficie S en juego. En segundo lugar, la conductividad en el medio exterior es $\sigma' = 0$. Las fuentes primarias se corresponden con las presentadas en la ecuación (B.45). En tanto, para las fuentes secundarias se tiene:

$$\phi_s(x', y', z') = -\frac{1}{4\pi\sigma} \oint_{S_i} \left[(\sigma - 0) \phi \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \right] \cdot d\mathbf{S} \quad (\text{B.58})$$

Operando se llega a

$$\nabla \left(\frac{1}{r} \right) \cdot d\mathbf{S} = \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{r} \right) ds \quad (\text{B.59})$$

Puesto que la fuente primaria no cambia su expresión con respecto a la ecuación (B.45), y dado que se ha demostrado la igualdad de las fuentes primarias entre (B.45) y (B.59), se puede deducir que tanto esta metodología, como la presentada en el Escenario B.1.1, son equivalentes.

Apéndice C

Condiciones de contorno en problemas electromagnéticos

Es importante clasificar los problemas electromagnéticos, puesto que, tanto la teoría general como la solución seleccionada dependerá del tipo de problema que se quiera resolver. Esta clasificación permitirá inferir el mejor método de resolución para un problema electromagnético dado. Los problemas continuos están categorizados en tres clases, en función de:

1. La región de solución del problema.
2. La naturaleza de la solución que describe el problema.
3. Las condiciones de contorno asociadas.

Para la presente disertación, nos vamos a restringir exclusivamente a (3).

C.1. Clasificación de las condiciones de contorno

El problema consiste en determinar la función desconocida ϕ de una ecuación en derivadas parciales. Dentro del volumen de interés V limitado por una superficie cerrada S , la función ϕ cumple:

$$L\phi = g \tag{C.1}$$

donde L es un operador (diferencial en el ejemplo que se trata) y g es conocida como la excitación o fuente. Además, ϕ ha de satisfacer ciertas condiciones sobre S , las cuales se clasifican en tres tipos:

- Condiciones de Dirichlet, la función ϕ evaluada sobre la superficie S es nula, esto es:

$$\phi(\mathbf{r}) = 0, \mathbf{r} \text{ sobre } S \tag{C.2}$$

- Condiciones de Neumann, la derivada parcial de ϕ con respecto a la normal de la superficie es nula:

$$\frac{\partial\phi(\mathbf{r})}{\partial n} = 0, \mathbf{r} \text{ sobre } S \quad (\text{C.3})$$

donde \mathbf{n} es el vector normal a S .

- Condiciones mixtas, que supone una combinación de las dos anteriores:

$$\frac{\partial\phi(\mathbf{r})}{\partial n} + h(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}) = 0, \mathbf{r} \text{ sobre } S \quad (\text{C.4})$$

donde $h(\mathbf{r})$ es una función conocida. Nótese que la condición de contorno de Neumann es un caso particular de la condición mixta con $h(\mathbf{r}) = 0$.

Las tres condiciones anteriores se denominan *condiciones de contorno homogéneas*. En el caso más general, las ecuaciones anteriores se transforman en condiciones de *contorno inhomogéneas*:

- Dirichlet, la función ϕ evaluada sobre la superficie S tiene un valor conocido:

$$\phi(\mathbf{r}) = p(\mathbf{r}), \mathbf{r} \text{ sobre } S \quad (\text{C.5})$$

- Neumann, la derivada parcial de ϕ con respecto a la normal de la superficie es conocida:

$$\frac{\partial\phi(\mathbf{r})}{\partial n} = q(\mathbf{r}), \mathbf{r} \text{ sobre } S \quad (\text{C.6})$$

- Mixtas, la combinación de las dos anteriores da como resultado otra función $w(\mathbf{r})$ conocida:

$$\frac{\partial\phi(\mathbf{r})}{\partial n} + h(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}) = w(\mathbf{r}), \mathbf{r} \text{ sobre } S \quad (\text{C.7})$$

donde $p(\mathbf{r})$, $q(\mathbf{r})$ y $w(\mathbf{r})$ son funciones conocidas explícitas en la superficie S .

En función de los datos aportados en el problema electromagnético a resolver, se utilizará condición de contorno u otra.

Bibliografía

- [1] V. X. Afonso and W. J. Tompkins, "Detecting ventricular fibrillation," *IEEE Eng. in Med. and Biol.*, vol. 14, pp. 152–9, Mar.-Apr. 1995.
- [2] M. A. Aizerman, M. Braverman, and L. I. Rozonoér, "Theoretical foundations of the potential function method in pattern recognition learning," *Autom. and Rem. Contr.*, vol. 25, pp. 821–37, 1964.
- [3] M. Akay, *Time-frequency and wavelets in biomedical signal processing*. Wiley-IEEE Press, 1998.
- [4] E. Aliot, R. Nitzsché, and A. Ripart, "Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms," *Europace*, vol. 6, pp. 273–86, Jul. 2004.
- [5] F. Alonso-Atienza, G. Camps-Valls, A. Rosado-Muñoz, and J. Rojo-Álvarez, "Selección de Características en Máquinas de Vectores Soporte para la Discriminación Automática de Fibrilación Ventricular," in *CASEIB*, Madrid, España, pp. 435–8, Nov. 2005.
- [6] F. Alonso-Atienza, G. Camps-Valls, A. Rosado-Muñoz, J. Rojo-Álvarez, and A. García-Alberola, "Bootstrap Feature Selection in Support Vector Machines for Ventricular Fibrillation Detection," in *European Symposium on Artificial Neural Networks*, Brujas, Bélgica, pp. 233–8, Apr. 2006.
- [7] 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," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 58, pp. 41–7, Jan. 2005.
- [8] F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, J. L. Rojo-Álvarez, O. Berenfeld, and J. Jalife, " Δ KPQ Mutation in LQT3 results in increased frequency and stability of reentry," in *Heart Rhythm*, Boston, EEUU, May 2005.
- [9] F. Alonso-Atienza, J. Requena-Carrión, J. L. Rojo-Álvarez, O. Berenfeld, and J. Jalife, "Action Potential alternans in LQT3 syndrome: a simulation study," in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Lyon, Francia, Aug. 2007.

- [10] F. Alonso-Atienza, J. L. Rojo-Álvarez, D. Álvarez, M. Moscoso, and A. García-Alberola, "Reconstruction of Transmembrane Currents Using Support Vector Machines and Its Application to Endocardial Mapping: A Model Study," in *Comput in Cardiol*, Durham, EEUU, Oct. 2007.
- [11] R. Arora, M. K. D. P. Zipes, and J. Wu, "Optical mapping of cardiac arrhythmias," *Indian Pacing Electrophysiol. J.*, vol. 3, pp. 187–96, Oct.-Dec. 2006.
- [12] F. Atienza, J. Almendral, J. Moreno, R. Vaidyanathan, A. Talkachou, J. Kalifa, A. Arenal, J. P. Villacastín, E. G. Torrecilla, A. Sánchez, 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. 2434–42, Dec. 2006.
- [13] A. E. Aubert, B. C. Denys, H. Ector, and H. D. Geest, "Fibrillation recognition using autocorrelation analysis," in *Comput in Cardiol*, pp. 477–89, 1982.
- [14] C. Ayala, A. Wattigney, J. B. Croft, A. Hyduk, and G. A. Mensah, "Public health and aging: atrial fibrillation as a contribution cause of death and Medicare hospitalization—United States 1999," *MMWR*, vol. 52, pp. 128–131, Feb. 2003.
- [15] J. R. Balsler, D. M. Roden, and P. B. Bennett, "Global parameter optimization for cardiac potassium channel gating models," *Biophys. J.*, vol. 57, pp. 433–44, Mar. 1990.
- [16] L. Barr and E. Jakobsson, "The spread of current in electrical syncytia," in *Physiology of smooth muscle* (E. Bulbring and M. F. Shuba, eds.), pp. 41–8, New York: Raven Press, 1974.
- [17] S. Barro, R. Ruiz, D. Cabello, and J. Mira, "Algorithmic sequential decision making in the frequency domain for life threatening centricular arrhythmias and aimitative artifacts: a diagnostic system," *J. Biomed. Eng.*, vol. 11, pp. 320–8, Jul. 1989.
- [18] B. G. Bass, "Restitution of the action potential in cat papillary muscle," *Am. J. Physiol.*, vol. 228, pp. 1717–24, Jun. 1975.
- [19] A. Baykal, R. Ranjan, and N. Thakor, "Estimation of the Ventricular Fibrillation duration by autorregressive modeling," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, pp. 349–56, May 1997.
- [20] C. S. Beck, W. H. Pritchard, W. Giles, and G. Mensah, "Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 135, pp. 985–6, 1947.

- [21] G. W. Beeler and H. Reuter, "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres," *J. Physiol.*, vol. 268, pp. 177–210, Jun. 1975.
- [22] O. Blanc, *A computer model of human atrial arrhythmia*. PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2002.
- [23] M. R. Boyett and B. R. Jewell, "A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle," *J. Physiol.*, vol. 285, pp. 359–80, Dec. 1978.
- [24] C. Cabo and D. Rosenbaum, *Quantitative Cardiac Electrophysiology*. Marcel Dekker Inc., New York, 2002.
- [25] G. Camps-Valls, L. Bruzzone, J.L. Rojo-Álvarez, and M. Farid, "Robust Support Vector Regression for Biophysical Parameter Estimation from Remotely Sensed Images," *IEEE Geosci. Rem. Sens. Lett.*, vol. 3, pp. 1–5, Jul. 2006.
- [26] G. Camps-Valls, J. L. Rojo-Álvarez, and M. Martínez-Ramón, *Kernel methods in bioengineering, communications and image processing*. Idea Group Inc., 2006.
- [27] A. Capucci, D. Aschieri, M. Piepoli, A. Rosi, M. Arvedi, and G. Villani, "Early defibrillation through first responders triples survivals rates from out of hospital cardiac arrest in an Italian community," *Eur. Heart J.*, vol. 22, p. 242, 2001.
- [28] R. Chandra, C. F. Starmer, and A. O. Grant, "Multiple effects of KPQ deletion mutation on gating of human cardiac Na⁺ channels expressed in mammalian cells," *Am. J. Physiol.*, vol. 274, pp. H1643–54, May 1998.
- [29] F. M. Charbonnier, "External defibrillators and emergency external pacemakers," *Proc. IEEE*, vol. 84, pp. 487–99, Mar. 1996.
- [30] D. K. Chen, *Fundamentos de electromagnetismo para ingeniería*. Addison Wesley, 1997.
- [31] S. Chen, N. V. T. NV, and M. M. Mower, "Ventricular fibrillation detection by a regression test on the autocorrelation function," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 25, pp. 241–9, May 1987.
- [32] S. W. Chen, "Complexity measure based sequential hypothesis testing for real time detection of lethal cardiac arrhythmias," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2007, no. Article ID 20957, 8 pages, 2007.
- [33] S. W. Chen, P. M. Clarkson, and Q. Fan, "A robust sequential detection algorithm for cardiac arrhythmia classification," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 43, pp. 1120–5, Nov. 1996.

- [34] V. Cherkassky and Y. Ma, "Practical Selection of SVM Parameters and Noise Estimation for SVM Regression," *Neural Networks*, vol. 17, pp. 113–126, 2004.
- [35] V. Cherkassky and F. Mulier. "Learning from data. Concepts, theory and methods." *John Willey & Sons, Inc.*, 1998.
- [36] D. R. Chialvo and J. Jalife, "Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation," *Nature*, vol. 330, pp. 749–52, Dec. 1987.
- [37] D. R. Chialvo, D. C. Michaels, and J. Jalife, "Supernormal excitability as a mechanism of chaotic dynamics of activation in cardiac purkinje fiber," *Circ. Res.*, vol. 66, pp. 525–45, Feb. 1990.
- [38] B. R. Choi, T. Liu, and G. Salama, "Adaptation of cardiac action potential durations to stimulation history with random diastolic intervals," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 15, pp. 1188–97, Oct. 2004.
- [39] F. J. Chorro-Gascó, "Modelos matemáticos y simulaciones en el estudio de las arritmias cardíacas," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 58, pp. 6–9, Jan. 2005.
- [40] C. E. Clancy and Y. Rudy, "Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia," *Nature*, pp. 566–9, Aug. 1999.
- [41] C. E. Clancy and Y. Rudy, "Cellular consequences of HERG mutations in the long QT syndrome: precursors to sudden cardiac death," *Cardiovasc. Res.*, vol. 50, pp. 301–13, May 2001.
- [42] C. E. Clancy and Y. Rudy, "Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism," *Circulation*, vol. 105, pp. 1208–13, Mar. 2002.
- [43] C. E. Clancy, M. Tateyama, and R. S. Kass, "Insights into the molecular mechanisms of bradycardia-triggered arrhythmias in long QT3 syndrome," *J. Clin. Invest.*, vol. 110, pp. 1251–62, Nov. 2002.
- [44] C. E. Clancy, Z. I. Zhu, and Y. Rudy, "Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation," *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 292, pp. 66–75, Jan. 2007.
- [45] R. H. Clayton and A. Murray, "Comparison of techniques for time-frequency analysis of the ECG during human ventricular fibrillation," in *IEE Proc. Sci. Meas. Technol.*, vol. 145, pp. 301–6, Nov. 1998.
- [46] R. H. Clayton, A. Murray, and R. W. Campbell, "Comparison of four techniques for recognition of ventricular fibrillation from the surface ECG.," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 31, pp. 111–7, Mar. 1993.

- [47] R. H. Clayton, A. Murray, and R. W. Campbell, "Recognition of ventricular fibrillation using neural networks," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 32, pp. 217–20, Mar. 1994.
- [48] R. H. Clayton, A. Murray, and R. W. Campbell, "Evidence for electrical organization during ventricular fibrillation in the human heart," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 6, pp. 616–24, Aug. 1995.
- [49] C.P. Franzone, L. Guerri, S. Tentoni, C. Viganotti, S. Baruffi, S. Spaggiari, and B. Taccardi, "A mathematical procedure for solving the inverse potential problem of electrocardiography. Analysis of the time-space accuracy from in vitro experimental data". *Math Biosci.* vol. 77. pp. 353–96, 1985
- [50] D. Colquhoun and A. G. Hawkes, "Relaxation and fluctuations of membrane currents that flow through drug-operated channels," *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 199, p. 231–62, Nov. 1977.
- [51] D. Colquhoun and A. G. Hawkes, "On the stochastic properties of single ion channels," *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 211, pp. 205–35, Mar. 1981.
- [52] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model," *Am. J. Physiol.*, vol. 275, pp. 301–21, Jul. 1998.
- [53] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model," *Cardiovas. Res.*, vol. 42, pp. 477–89, May. 1999.
- [54] D. Nuyens, M. Stengl, S. Dugarmaa, T. Rossenbacker, V. Compernelle, Y. Rudy, J. F. Smits, W. Flameng, C. E. Clancy, L. Moons, M. A. Vos, M. Dewerchin, K. Benndorf, D. Collen, E. Carmeliet, and P. Carmeliet, "Abrupt rate accelerations or premature beats cause life-threatening arrhythmias in mice with long-QT3 syndrome," *Nat. Med.*, vol. 7, pp. 1021–7, Sep. 2001.
- [55] J. M. Davidenko, A. V. Pertsov, R. Salomonsz, W. Baxter, and J. Jalife, "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle," *Nature*, vol. 355, pp. 349–51, Jan. 1992.
- [56] S. S. Demir, J. W. Clark, C. R. Murphey, and W. R. Giles, "A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell," *Am. J. Physiol.*, vol. 266, pp. 832–52, Mar. 1994.
- [57] A. W. Diack, W. S. Welborn, R. G. Rullman, and W. M. Walter CW, "An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest," *Med. Instrum.*, vol. 13, pp. 78–83, Mar-Apr. 1979.

- [58] D. DiFrancesco and D. Noble, “A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes,” *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, vol. 307, pp. 353–98, Jan. 1985.
- [59] M. Dubuc, M. Talajic, D. Roy, B. Thibault, T. Leung, and P. Friedman, “Feasibility of cardiac cryoablation using a transvenous steerable electrode catheter,” *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, vol. 2, pp. 285–92, Sep. 1998.
- [60] R. Dumaine, Q. Wang, M. T. Keating, H. A. Hartmann, P. J. Schwartz, A. M. Brown, and G. E. Kirsch, “Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome,” *Circ. Res.*, vol. 78, pp. 916–24, May 1996.
- [61] R. Dzwonczyk, C. G. Brown, and H. A. Werman, “The median frequency of the ECG during ventricular fibrillation: its use in an algorithm for estimating the duration of cardiac arrest,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 37, pp. 640–6, Jun. 1990.
- [62] I. R. Efimov, V. P. Nikolski, and G. Salama, “Optical imaging of the heart,” *Circ. Res.*, vol. 95, pp. 21–33, Jul. 2004.
- [63] B. Efron, “Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife,” *Ann. Statist.*, vol. 7, , pp. 1–26, 1979.
- [64] B. Efron and R. J. Tibshirani, *An introduction to the bootstrap*. CRC Press, 1994.
- [65] E. Entcheva and H. Bien, “Macroscopic optical mapping of excitation in cardiac cell networks with ultra-high spatiotemporal resolution,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 92, pp. 232–57, 2006.
- [66] 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 Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, pp. 969–978, Sep 2001.
- [67] 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. 2857–61, Jun. 2001.
- [68] F. M. Nolle and R. W. Bowser and F. K. Badura and J. M. Catlett and R. R. Gudapati and T. T. Hee and A. N Moos and M. H. Sr. Sketch, “Evaluation of frequency-domain algorithm to detect ventricular fibrillation in the surface electrocardiogram,” in *Comput in Cardiol*, pp. 337–40, 1989.
- [69] G. M. Faber and Y. Rudy, “Action potential and contractility changes in [Na(+)](i) overloaded cardiac myocytes: a simulation study,” *Biophys. J.*, vol. 78, pp. 2392–404, May 1999.

- [70] L. Fabritz, P. Kirchhof, M. R. Franz, D. Nuyens, T. Rossenbacker, A. Ottenhof, W. Haverkamp, G. Breithardt, E. Carmeliet, and P. Carmeliet, "Effect of pacing and mexiletine on dispersion of repolarisation and arrhythmias in DeltaK_{PQ} SCN5A (long QT3) mice," *Cardiovasc. Res.*, vol. 57, pp. 1085–93, Mar. 2003.
- [71] S. C. Faddy, "Reconfirmation algorithms should be standard of care in automated external defibrillators," *Resuscitation*, vol. 68, pp. 409–15, Mar. 2006.
- [72] V. G. Fast and A. G. Kléber, "Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse," *Cardiovasc. Res.*, vol. 33, pp. 258–71, Feb. 1997.
- [73] P. Fatt and B. Katz, "Conduction of impulses in crustacean muscle fibres," *J. Physiol.*, vol. 115, p. 45 P, Sep. 1951.
- [74] J. Felblinger, E. Yvroud, D. Meyer, and A. Cansell, "Real Time Detection Of Ventricular Fibrillation And Its Use In A Semi-automatic Defibrillator," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 6, pp. 2442–3, 29 Oct.-1 Nov. 1992.
- [75] S. N. Flaim, W. R. Giles, and A. D. McCulloch, "Arrhythmogenic consequences of Na⁺ channel mutations in the transmurally heterogeneous mammalian left ventricle: analysis of the I1768V SCN5A mutation," *Heart Rhythm*, vol. 4, pp. 768–78, Jun. 2007.
- [76] F. K. Forster and W. D. Weaver, "Recognition of ventricular fibrillation, other rhythms and noise in patients developing sudden cardiac death," in *Comput in Cardiol*, pp. 245–8, 1982.
- [77] J. J. Fox, E. Bodenschatz, and R. F. Gilmour, "Period-doubling instability and memory in cardiac tissue," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 89, p. 138101, Sep. 2002.
- [78] J. J. Fox, J. L. McHarg, and R. F. Gilmour, "Ion channel basis for alternans and memory in cardiac myocytes," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 282, pp. H516–30, Feb. 2002.
- [79] A. Garfinkel, Y. H. Kim, O. Voroshilovsky, Z. Qu, J. R. Kil, M. H. Lee, H. S. Karagueuzian, J. N. Weiss, and P. S. Chen, "Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 97, pp. 6061–6, May 2000.
- [80] M. Gerhardt, H. Schuster, and J. J. Tyson, "A cellular automation model of excitable media including curvature and dispersion," *Science*, vol. 247, pp. 1563–6, Mar. 1990.
- [81] D. B. Geselowitz, R. C. Barr, M. S. Spach, and W. T. Miller, "The impact of adjacent isotropic fluids on electrograms from anisotropic cardiac muscle. A modeling study," *Circ. Res.*, vol. 51, pp. 602–13, Nov. 1982.

- [82] D. B. Geselowitz and W. T. Miller, "A bidomain model for anisotropic cardiac muscle," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 11, pp. 191–206, 1983.
- [83] J. I. Goldhaber, L. H. Xie, T. Duong, C. Motter, K. Khuu, and J. N. Weiss, "Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling," *Circ. Res.*, vol. 96, pp. 3095–104, Mar. 2005.
- [84] R. A. Gray, J. Jalife, A. V. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko, A. M. Pertsov, P. Hogeweg, and A. T. Winfree, "Mechanisms of Cardiac Fibrillation," *Science*, vol. 270, pp. 1222–5, Nov. 1995.
- [85] R. A. Gray, J. M., Pertsov, and J. Jalife, "Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation," *Nature*, vol. 392, pp. 20–1, Mar. 1998.
- [86] R. M. Gulrajani, "The forward and inverse problems of electrocardiography," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 17, pp. 84–101, Sep. 1998.
- [87] S. Gunn, "Support Vector Machines for Classification and Regression," Technical Report, School of Electronics and Computer Science, University of Southampton, 1998.
- [88] I. Guyon and A. Elisseeff, "An introduction to variable and feature selection," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 3, pp. 1157–82, Mar. 2003.
- [89] I. Guyon, J. Weston, S. Barnhill, and V. Vapnik, "Gene Selection for Cancer Classification using Support Vector Machines," *Mach. Learn.*, vol. 46, pp. 389–422, 2002.
- [90] P. C. Hansen, "The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems," in *Computational Inverse Problem in Electrocardiography* (P. Jonhston, ed.), WIT Press, 2001.
- [91] H. Hayashi, Y. Shiferaw, D. Sato, M. Nihei, S. F. Lin, P. S. Chen, A. Garfinkel, J. N. Weiss, and Z. Qu, "Dynamic origin of spatially discordant alternans in cardiac tissue," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 92, pp. 448–60, Jan. 2007.
- [92] B. He, *Modeling and Imaging of Bioelectrical Activity: Principles and Applications*. Springer, 2004.
- [93] C. E. Head, R. Balasubramaniam, G. Thomas, C. A. Goddard, M. Lei, W. H. Colledge, A. A. Grace, and C. L. Huang, "Paced electrogram fractionation analysis of arrhythmogenic tendency in DeltaK¹⁰⁵ Scn5a mice," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 16, pp. 1329–40, Dec. 2005.
- [94] C. S. Henriquez and A. A. Papazoglou, "Using computers models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis," *Proc. IEEE*, vol. 84, pp. 334–54, Mar. 1996.

- [95] L. Hermann, “Beiträge zur Physiologie und Physik des Nerven,” *Arch. Ges. Physiol.*, vol. 109, pp. 95–144, 1905.
- [96] J. N. Herbschleb, R. M. Heethaar, I. V. de Tweel, A. N. E. Zimmerman, and F. L. Meijler, “Signal analysis of ventricular fibrillation,” in *Comput in Cardiol*, pp. 49–54, 1979.
- [97] A. B. Hesselson, “Simplified interpretation of ICD electrograms” *Massachusetts: Blackwell Publishing*, 1995.
- [98] B. Hille, *Ion channels of excitable membranes*. 3rd ed., Sinauer Associates, Sunderland, MA, 2001.
- [99] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *J. Physiol.*, vol. 117, pp. 500–44, Aug. 1952.
- [100] A. L. Hodgkin and W. A. H. Rushton, “The electrical constants of a crustacean nerve fibre,” *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 133, pp. 444–79, Dec. 1946.
- [101] A. V. Holden and A. V. Panfilov, “Modeling propagation in excitable media,” in *Computational biology of the heart* (A. V. Panfilov and A. V. Holden, eds.), pp. 65–99, John Wiley & Sons, 1997.
- [102] Y. Horikawa, “Comparison of Support Vector Machines with Autocorrelation Kernels for Invariant Texture Classification,” in *Proc. of IEEE International Conference on Pattern Recognition*, vol. 1, pp. 660–3, Aug. 2004.
- [103] Y. Horikawa, “Comparison of support vector machines with autocorrelation kernels for invariant texture classification,” vol. 1, pp. 660–3 Vol.1, 23-26 Aug. 2004.
- [104] T. J. Hund and Y. Rudy, “Determinants of excitability in cardiac myocytes: mechanistic investigation of memory effect,” *Biophys. J.*, vol. 79, pp. 3095–104, Dec. 2000.
- [105] A. Ishak and B. Ghattas, “An Efficient Method for Variable Selection Using SVM-Based Criteria,” 2005.
- [106] C. M. Jack, E. K. Hunter, T. H. Pringle, J. T. Wilson, J. Anderson, and A. A. Adgey, “An external automatic device to detect ventricular fibrillation,” *Eur. Heart J.*, vol. 7, pp. 404–11, May 1986.
- [107] V. Jacquemet, *A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: formulation, validation and applications*. PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2004.

- [108] J. Jalife, M. Delmar, J. M. Davidenko, and J. M. B. Anunmonwo, *Basic Cardiac Electrophysiology For The Clinician*. Futura Publishing Company, Inc., 1999.
- [109] J. Jalife, R. A. Gray, G. E. Morley, and J. M. Davidenko, “Evidence for electrical organization during ventricular fibrillation in the human heart,” *Chaos*, vol. 8, pp. 79–93, Mar. 1998.
- [110] I. Jekova, “Comparison of five algorithms for the detection of ventricular fibrillation from the surface ECG,” *Physiol. Meas.*, vol. 21, pp. 429–39, 2000.
- [111] I. Jekova, F. Mougeolle, and A. Valance, “Defibrillation shock success estimation by a set of six parameters derived from the electrocardiogram,” *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 1179–88, 2004.
- [112] J. Jenkins and S. Caswell, “Detection algorithms in implantable cardioverter defibrillators,” *Proc. IEEE*, vol. 84, pp. 428–45, Mar. 1996.
- [113] J. K. Jenkins, E. P. Walsh, S. D. Colan, D. M. Bergau, J. P. Saul, and J. E. Lock, “Multipolar endocardial mapping of the right atrium during cardiac catheterization: description of a new technique,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, pp. 1105–10, Apr. 1993.
- [114] G. H. John, R. Kohavi, and K. Pflieger, “Irrelevant Features and the Subset Selection Problem,” in *International Conference on Machine Learning*, pp. 121–9, 1994.
- [115] P. R. Johnston and R. M. Gulrajani, “A new method for regularisation parameter determination in the inverse problem of electrocardiography,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, pp. 561–80, Jan. 1997.
- [116] M. E. Josephson, L. N. Horowitz, S. R. Spielman, H. L. Waxman, and A. M. Greenspan, “Role of the catheter mapping in the preoperative evaluation of ventricular tachycardia,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 49, pp. 207–20, Jan. 1982.
- [117] S. S. Kalb, H. M. Dobrovolny, E. G. Tolkacheva, S. F. Idriss, W. Krassowska, and D. J. Gauthier, “The restitution portrait: a new method for investigating rate-dependent restitution,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 15, pp. 698–709, Jun. 2004.
- [118] D. Kaplan and L. Glass, *Understanding nonlinear dynamics*. Springer, 2004.
- [119] J. P. Keener and K. Bogar, “A numerical method for the solution of bidomain equations in cardiac tissue,” *Chaos*, vol. 8, pp. 234–41, 1998.
- [120] A. G. Kléber and Y. Rudy, “Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias,” *Physiol. Rev.*, vol. 84, pp. 431–88, Apr. 2004.

- [121] R. Kohavi and G. H. John, “Wrappers for Feature Subset Selection,” *Artif. Intell.*, vol. 97, pp. 273–324, 1997.
- [122] R. Kong and B. Zhang, “Autocorrelation Kernel Functions for Support Vector Machines,” in *Proc. of IEEE International Conference on Natural Computation*, vol. 1, pp. 660–3, Aug. 2007.
- [123] R. Kong and B. Zhang, “Autocorrelation Kernel Functions for Support Vector Machines,” vol. 1, pp. 512–16, 24-27 Aug. 2007.
- [124] V. I. Krinsky, “Mathematical models of cardiac arrhythmias (spiral waves),” *Pharmacol. Ther. B*, vol. 3, pp. 539–55, 1978.
- [125] S. Kuo and R. Dillman, “Computer detection of ventricular fibrillation,” in *Comput in Cardiol*, Long Beach, California, EE.UU., pp. 2747–2750, 1978.
- [126] J. T. Kwok and I. W. Tsang, “Linear Dependency Between ε and the Input Noise in ε -Support Vector Regression,” *IEEE Trans. Neural Network*, vol. 14, pp. 544–553, 2003.
- [127] C. S. Lee, “Using a translation-invariant neural network to diagnose heart arrhythmia,” in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 12, pp. 2025–6, 1989.
- [128] Y. Lee and C.-K. Lee, “Classification of multiple cancer types by multicategory support vector machines using gene expression data,” *Bioinformatics*, vol. 19, pp. 1132 – 9, Jun. 2003.
- [129] J. M. Leiva-Murillo and A. Artés-Rodríguez, “Maximization of mutual information for supervised linear feature extraction,” *IEEE Trans. Neural Network*, vol. 18, pp. 1433–41, Sep. 2007.
- [130] M. Li and N. F. Otani, “Ion channel basis for alternans and memory in cardiac myocytes,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 31, pp. 1213–30, Nov. 2003.
- [131] J. Liu and K. R. Laurita, “The mechanism of pause-induced torsade de pointes in long QT syndrome,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 16, pp. 981–7, Sep. 2005.
- [132] Z. W. Liu, P. Jia, L. A. Biblo, B. Taccardi, and Y. Rudy, “Endocardial potential mapping from a noncontact nonexpandable catheter: a feasibility study,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 26, pp. 994–1009, Nov. 1998.
- [133] L. M. Livshitz and Y. Rudy, “Regulation of Ca^{2+} and electrical alternans in cardiac myocytes: role of CAMKII and repolarizing currents,” *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 292, pp. H2854–66, Jun. 2007.

- [134] C. H. Luo and Y. Rudy, "A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction.," *Circ. Res.*, vol. 68, pp. 1501–26, Jun. 1991.
- [135] C. H. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation," *Circ. Res.*, vol. 74, pp. 1097–113, Jun. 1994.
- [136] C. H. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes," *Circ. Res.*, vol. 74, pp. 1071–96, Jun. 1994.
- [137] M. E. Nygard and J. Hulting, "Recognition of ventricular fibrillation utilizing the power spectrum of the ECG," in *Comput in Cardiol*, pp. 393–7, 1978.
- [138] R. MacLeod, F. Kornreich, A. van Oosterom, P. Rautaharju, R. Selvester, G. Wagner, and C. Zywiec, "Report of the first virtual visualization of the reconstructed electrocardiographic display symposium," *J. Electrocardiol.*, vol. 38, pp. 385–99, Oct. 2005.
- [139] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, New York, 1995.
- [140] G. M. Martin, S. Bahar, and D. J. Gauthier, "Prevalence of Rate-Dependent Behaviors in Cardiac Muscle," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 82, p. 2995, Apr. 1999.
- [141] R. E. McAllister, D. Noble, and R. W. Tsien, "Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres," *J. Physiol.*, vol. 251, pp. 1–59, Sep. 1975.
- [142] S. H. Meij and C. Zeelenberd, "A fast real-time algorithm for the detection of ventricular fibrillation," in *Comput in Cardiol*, pp. 707–10, 1987.
- [143] J. Mercer, "Functions of Negative and Positive Type and their Connection with the Theory of Integral Equations," *Ph. Trans. of the Royal Society of London*, vol. A 209, pp. 415–46, 1909.
- [144] B. J. Messinger-Rapport and Y. Rudy, "Computational issues of importance to the inverse recovery of epicardial potentials in a realistic heart-torso geometry," *Mathematical biosciences*, vol. 97, pp. 85–120, Nov. 1989.
- [145] D. C. Michaels, D. R. Chialvo, E. P. Matyas, and J. Jalife, "Chaotic activity in a mathematical model of the vagally driven sinoatrial node," *Circ. Res.*, vol. 65, pp. 1350–60, Nov. 1989.
- [146] W. T. Miller and D. B. Geselowitz, "Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart," *Circ. Res.*, vol. 43, pp. 301–15, Aug. 1978.

- [147] J. Millet-Roig, *Estudio de las técnicas para el diagnóstico e identificación de fibrilación ventricular y otras arritmias malignas en el ámbito de los desfibriladores automáticos implantables*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Valencia, 1997.
- [148] J. Millet-Roig, E. Vilanova-Jordá, A. Mocholí, and J. M. Rieta, “VT and VF discrimination by means of time-frequency distributions,” in *European Society for Engineering and Medicine*, pp. 461–2, Jun. 1999.
- [149] M. Mirowski, M. M. Mower, and P. R. Reid, “The automatic implantable defibrillator,” *Amer. Heart J.*, vol. 100, pp. 1089–92, Dec. 1980.
- [150] G. K. Moe, “On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation,” *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, vol. 140, pp. 183–8, 1962.
- [151] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. A. Abildskov, “Concentration wave propagation in twodimensional liquid-phase self-oscillating system,” *Am. Heart J.*, vol. 67, p. 200–20, Feb. 1964.
- [152] J. Moreno, M. Warren, and J. Jalife, “Ionic currents and ventricular fibrillation dynamics,” *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 57, pp. 69–79, Jan. 2004.
- [153] A. Murray, R. W. F. Campbell, and D. G. Julian, “Characteristics of the ventricular fibrillation waveform,” in *Comput in Cardiol*, pp. 275–8, 1985.
- [154] K. Nanthakumar, J. Jalife, S. Massé, E. Downar, M. Pop, J. Asta, H. Ross, V. Rao, S. Mironov, E. Sevaptisidis, J. Rogers, G. Wright, and R. Dhopeswarkar, “Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts: establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans,” *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 293, pp. H875–80, Jul. 2007.
- [155] E. Neher and B. Sakmann, “Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres,” *Nature*, vol. 260, pp. 779–802, Apr. 1976.
- [156] D. Noble, “A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials,” *J. Physiol.*, vol. 160, pp. 317–52, Feb. 1962.
- [157] D. Noble and S. J. Noble, “A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations,” *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, vol. 222, pp. 295–304, Sep. 1984.
- [158] D. Noble and R. L. Winslow, “Reconstruction of the heart: network models of SA node–atrial interaction,” in *Computational biology of the heart* (A. V. Panfilov and A. V. Holden, eds.), p. 49–64, John Wiley & Sons, 1997.

- [159] S. F. Noujaim, S. V. Pandit, O. Berenfeld, K. Vikstrom, M. Cerrone, S. Mironov, M. Zugermayr, A.Ñ. Lopatin, and J. Jalife, “Up-regulation of the inward rectifier K⁺ current (I_{K1}) in the mouse heart accelerates and stabilizes rotors,” *J. Physiol.*, vol. 578, Jan. 2007.
- [160] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. W. Clark, D. S. Lindblad, R. B. Clark, and W. R. Giles, “Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization,” *Circ. Res.*, vol. 82, pp. 63–81, Jan. 1998.
- [161] A. V. Oppenheim and R. Schaffer, *Discrete-Time Signal Processing*. Prentice Hall, 1989.
- [162] J. Pardey, “Detection of Ventricular Fibrillation by Sequential Hypothesis Testing of Binary Sequences,” in *Comput in Cardiol*, pp. 573–6, 2007.
- [163] J. M. Pastore, S. D. Girouard, K. R. Laurita, F. G. Akar, and D. V. Rosenbaum, “Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation,” *Circulation*, vol. 99, pp. 1385–94, Mar. 1999.
- [164] J. M. Pastore, K. R. Laurita, and D. V. Rosenbaum, “Importance of spatio-temporal heterogeneity of cellular restitution in mechanism of arrhythmogenic discordant alternans,” *Heart Rhythm*, vol. 3, pp. 711–9, Jun. 2006.
- [165] L. Patomäki and M. Jävilotuo, “Algorithm for detection of ventricular fibrillation on line in a CCU,” in *Comput. in Cardiol.*, pp. 229–31, 1989.
- [166] T. Paul, B. Windhagen-Mahnert, T. Kriebel, H. Bertram, R. Kaulitz, T. Korte, M. Niehaus, and J. Tebbenjohanns, “Atrial reentrant tachycardia after surgery for congenital heart disease: endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation using a novel, noncontact mapping system,” *Circulation*, vol. 103, pp. 2266–71, May 2001.
- [167] R. Plonsey, “Volume Conductor Theory,” in *The Biomedical Engineering Handbook* (J. D. Bronzino, ed.), CRC Press LLC, second edition ed., 2000.
- [168] S. G. Priori, J. Barhanin, R. N. Hauer, W. Haverkamp, H. J. Jongsma, A. G. Kleber, W. J. McKenna, R. D. Roden, Y. Rudy, K. Schwartz, P. J. Schwartz, J. A. Towbin, and A. M. Wilde, “Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II,” *Circulation*, vol. 99, no. 4, pp. 518–28, 1999.
- [169] J. G. Proakis, *Digital communications*. McGraw-Hill, International editions, 4 ed., 2001.
- [170] E. J. Pruvot, R. P. Katta, D. S. Rosenbaum, and K. R. Laurita, “Role of calcium cycling versus restitution in the mechanism of repolarization alternans,” *Circ. Res.*, vol. 94, pp. 1083–90, Apr. 2004.

- [171] Z. Qu, J. R. Kil, F. Xie, A. Garfinkel, Y, and J. N. Weiss, "Scroll wave dynamics in a three-dimensional cardiac tissue model: roles of restitution, thickness, and fiber rotation," *Biophys. J.*, vol. 78, pp. 2761–75, Jun. 2000.
- [172] A. Rakotomamonjy, "Variable selection using svm based criteria," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 3, pp. 1357–70, 2003.
- [173] 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 restitution," in *Congreso de la Sociedad Española de Cardiología*, Madrid, España, Oct. 2005.
- [174] J. L. Rojo-Álvarez, *Clasificación de arritmias cardiacas mediante vectores soporte*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Madrid, Sep. 2000.
- [175] J. L. Rojo-Álvarez, G. Camps-Valls, M. Martínez-Ramón, E. Soria-Olivas, A. Navia Vázquez, and A. R. Figueiras-Vidal, "Support Vector Machines framework for linear signal processing," *Signal Process.*, pp. 2316–26, 2005.
- [176] J. L. Rojo-Álvarez, C. Figuera, C. E. Martínez-Cruz, G. Camps-Valls, F. Alonso-Atienza, and M. Martínez-Ramón, "Nonuniform Interpolation of Noisy Signals Using Support Vector Machines," *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 55, pp. 4116–4126, Aug. 2007.
- [177] J. L. Rojo-Álvarez, M. Martínez-Ramón, A. R. Figueiras-Vidal, M. dePrado Cumplido, and A. Artés-Rodríguez, "Support Vector Method for ARMA system identification," *IEEE Trans. Signal Process.*, pp. 155–164, 2004.
- [178] A. Rosado, J. Guerrero, M. Bataller, and J. Chorro, "Fast non-invasive ventricular fibrillation detection method using pseudo wigner-ville distribution," in *Comput. in Cardiol.*, vol. 28, pp. 237–40, 2001.
- [179] A. Rosado, J. Guerrero, M. Bataller, and A. J. Serrano, "Método no invasivo de detección de fibrilación ventricular mediante análisis tiempo-frecuencia," *Rev. Mex. Ing. Biomed.*, vol. 23, pp. 16–26, Mar. 2002.
- [180] A. Rosado, A. Serrano, M. Martínez, E. Soria, J. Calpe, and M. Bataller, "Detailed study of time-frequency parameters for Ventricular Fibrillation detection," in *ESEM*, pp. 379–80, 1999.
- [181] A. Rosado-Muñoz, *Desarrollo de técnicas de detección de fibrilación ventricular basadas en algoritmos tiempo-frecuencia*. PhD thesis, Universidad de Valencia, 2000.
- [182] A. Rosado-Muñoz, G. Camps-Valls, J. Guerrero-Martínez, J. V. Francés-Villoria, J. Muñoz-Marí, and A. J. Serrano-López, "Enhancing feature extraction for VF detection using data mining techniques," in *Comput. in Cardiol.*, vol. 29, pp. 237–40, 2002.

- [183] Y. Rudy, "From genome to physiome: integrative models of cardiac excitation," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 28, pp. 945–50, Aug. 2000.
- [184] Y. Rudy and B. J. Messinger-Rapport, "The inverse problem in electrocardiography: solutions in terms of epicardial potentials," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 16, pp. 215–268, 1988.
- [185] Y. Rudy and H. S. Oster, "The electrocardiographic inverse problem," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 20, pp. 25–45, 1992.
- [186] Y. Rudy Laboratory. <http://rudylab.wustl.edu/>.
- [187] F. B. Sachse, *Computational Cardiology: Modeling Of Anatomy, Electrophysiology, And Mechanics*. Springer-Verlag, New York Inc, 2004.
- [188] Y. Saeys, I. Inza, and P. Larrañaga, "A review of feature selection techniques in bioinformatics," *Bioinformatics*, vol. 23, pp. 2507–17, Oct. 2007.
- [189] B. Sakmann and E. Neher, *Single-channel recording*. Springer, New York, 1995.
- [190] G. Salama and B. Choi, "Images of Action Potential Propagation in Heart," *News Physiol. Sci.*, vol. 15, pp. 33–41, Feb. 2000.
- [191] G. Salama and B. Choi, "Correction of motion artifact in cardiac optical mapping using image registration," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, pp. 338–41, Feb. 2005.
- [192] S. Salcedo-Sanz, G. Camps-Valls, F. Pérez-Cruz, J. Sepúlveda-Sanchís, and C. Bousoño-Calzón, "Enhancing genetic feature selection through restricted search and Walsh analysis," *IEEE Trans. System, Man and Cybern. Part C*, vol. 24, pp. 398–406, Nov 2004.
- [193] P. Sanders, O. Berenfeld, and M. H. et. al., "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 112, pp. 789–97, Aug. 2005.
- [194] M. J. Schlij, F. P. van Ruge, M. Siezenga, and E. T. van der Velde, "Endocardial activation mapping of ventricular tachycardia in patients : first application of a 32-site bipolar mapping electrode catheter," *Circulation*, vol. 98, pp. 2168–79, Nov. 1998.
- [195] P. J. Schawrtz, "The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications," *J. Intern. Med.*, vol. 259, pp. 39–47, Jan 2006.
- [196] M. M. Scheinman, F. Morady, D. S. Hess, and R. Gonzalez, "Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 248, pp. 851–5, Aug. 1982.

- [197] P. J. Schwartz and A. Malliani, "Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome," *Am. Heart J.*, vol. 89, pp. 45–50, Jan. 1975.
- [198] Y. Serinagaoulu, D. H. Brooks, and R. S. MacLeod, "Improved performance of bayesian solutions for inverse electrocardiography using multiple information sources," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 7, pp. 2024–34, Oct. 2006.
- [199] Y. Shiferaw, Z. Qu, A. Garfinkel, A. Karma, and J. N. Weiss, "Nonlinear dynamics of paced cardiac cells," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1080, pp. 376–94, Oct. 2006.
- [200] A. Smola and B. Schoelkopf, "A tutorial on support vector regression," *Stat. Comp.*, vol. 14, pp. 199–222, 2004.
- [201] M. S. Spach, W. T. Miller 3rd, E. Miller-Jones, R. B. Warren, and R. C. Barr, "Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle," *Circ. Res.*, vol. 45, pp. 88–204, Aug. 1979.
- [202] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications (biomedical engineering)*. Academic Press Inc, 2005.
- [203] J. A. Stratton, *Electromagnetic theory*. McGraw-Hill, 1941.
- [204] H. U. Strohmenger, K. H. Lindner, and C. G. Brown, "Analysis of the ventricular fibrillation ECG signal amplitude and frequency parameters as a predictor of countershock success in humans," *Chest*, vol. 11, pp. 584–9, Mar. 1997.
- [205] Y. Sun, K. L. Chan, and S. M. Krishnan, "Life-threatening ventricular arrhythmia recognition by nonlinear descriptor," *Biomed. Eng. Online*, vol. 4, Jan. 2005.
- [206] B. Taccardi, G. Arisi, E. Macchi, S. Baruffi, and S. Spaggiari, "A new intracavitary probe for detecting the site of origin of ectopic ventricular beats during one cardiac cycle," *Circulation*, vol. 75, pp. 272–81, Jan. 1987.
- [207] N. V. Thakor, "From Holter monitors to automatic defibrillators: developments in ambulatory arrhythmia monitoring," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 31, pp. 770–78, Dec. 1984.
- [208] N. V. Thakor, Y. S. Zhu, and K. Y. Pan, "Ventricular tachycardia and fibrillation detection by a sequential hypothesis testing algorithm," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 37, pp. 837–43, Sep. 1990.

- [209] T. Thom, N. Haase, W. Rosamond, V. J. Howard, J. Rumsfeld, T. Manolio, Z. J. Zheng, K. Flegal, C. O'Donnell, S. Kittner, D. Lloyd-Jones, D. C. G. Jr, Y. Hong, R. Adams, G. F. K. Furie, P. Gorelick, B. Kissela, J. Marler, L. M. V. Roger, S. Sidney, P. Sorlie, J. Steinberger, S. Wasserthiel-Smoller, M. Wilson, P. Wolf, and Stroke Statistics Subcommittee, "Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee," *Circulation*, vol. 113, pp. 85–151, Feb. 2006.
- [210] L. Tian and W. Tompkins, "Time domain based algorithm for detection of ventricular fibrillation," *Engineering in Medicine and Biology society, 1997. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 374–377 vol.1, 30 Oct-2 Nov 1997.
- [211] A. Tikhonov and V. Y. Arsenin, *Solutions to Ill-Posed Problems*. Washington, D.C.: Winston and Sons, 1977.
- [212] E. G. Tolkacheva, J. M. Anumonwo, and J. Jalife, "Action potential duration restitution portraits of mammalian ventricular myocytes: role of calcium current," *Biophys. J.*, vol. 91, pp. 2735–45, Aug. 2006.
- [213] E. G. Tolkacheva, D. G. Schaeffer, D. J. Gauthier, and W. Krassowska, "Condition for alternans and stability of the 1:1 response pattern in a memory model of paced cardiac dynamics," *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.*, vol. 63, pp. 031904–13, Mar. 2003.
- [214] E. G. Torrecilla, "Los sistemas navegadores en la electrofisiología actual," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 57, pp. 722–24, 2004.
- [215] N. Trayanova and P. Gernot, "Arrhythmogenesis Research: A Perspective from Computational Electrophysiology Viewpoint," in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 4, Lyon, France, pp. 2747–2750, Aug. 2007.
- [216] A. Amann, R. Tratnig and K. Unterkofler, "Reliability of old and new ventricular fibrillation detection algorithms for automated external defibrillators," *Biomed. Eng. Online*, vol. 4, Oct. 2005.
- [217] A. Amann, R. Tratnig and K. Unterkofler, "Detecting ventricular fibrillation by time-delay methods," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, pp. 174–7, Jan. 2007.
- [218] V. Vapnik, *Estimation of Dependences Based on Empirical Data*. Nauka, Moscow, 1979.
- [219] V. Vapnik, *The Nature of Statistical Learning Theory*. New York, NY: Springer-Verlag, 1995.
- [220] V. Vapnik, *Statistical Learning Theory*. New York: Wiley, 1998.

- [221] V. Vapnik, *The Nature of Statistical Learning Theory*. Springer, 1999.
- [222] L. Venkataramanan and F. J. Sigworth, “Applying hidden Markov models to the analysis of single ion channel activity,” *Biophys. J.*, vol. 82, pp. 1930–42, Apr. 2002.
- [223] A. Vinet, D. R. Chialvo, D. C. Michaels, and J. Jalife, “Nonlinear dynamics of rate-dependent activation in models of single cardiac cells,” *Circ. Res.*, vol. 67, pp. 1510–24, Dec. 1990.
- [224] P. C. Viswanathan, R. M. Shaw, and Y. Rudy, “Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study,” *Circulation*, vol. 99, pp. 2466–74, May 1999.
- [225] X. Wan, K. R. Laurita, E. J. P. Eij, and D. S. Rosenbaum, “Molecular correlates of repolarization alternans in cardiac myocytes,” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 39, pp. 419–28, Sep. 2005.
- [226] Q. Wang, J. Shen, Z. Li, K. Timothy, G. M. Vincent, S. G. Priori, P. J. Schwartz, and M. T. Keating, “Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 4, pp. 1603–7, Sep. 1995.
- [227] M. A. Watanabe and M. L. Koller, “Mathematical analysis of dynamics of cardiac memory and accommodation: Theory and experiments,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 282, pp. H1534–47, Apr. 2002.
- [228] S. Weidmann, “Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart,” *J. Physiol.*, vol. 210, pp. 1041–54, Nov. 1970.
- [229] J. N. Weiss, A. Karma, Y. Shiferaw, P. S. Chen, A. Garfinkel, and Z. Qu, “From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans,” *Circ. Res.*, vol. 98, pp. 1244–53, May. 2006.
- [230] J. Weston, A. Elisseeff, B. Schölkopf and M. Tipping, “The use of zero-norm with linear models and kernel methods,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 3, pp. 1439–61, 2003
- [231] R. White, B. Asplin, T. Bugliosi, and D. Hankins, “High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 28, pp. 480–5, Nov 1996.
- [232] 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. Inst. Cardiol. Mex.*, vol. 16, pp. 205–265, 1946.
- [233] A. T. Winfree, “Stably rotating patterns of reaction and diffusion,” *Prog. Theor. Chem.*, vol. 4, pp. 1–51, 1978.

- [234] A. T. Winfree, *The geometry of biological time*. Springer-Verlag, New York, 1980.
- [235] A. T. Winfree, *When time breaks down*. Princeton Univ. Press, New Jersey, 1987.
- [236] R. W. Yakaitis, G. A. Ewy, and C. W. Otto, “Influence of time and therapy on ventricular fibrillation in dogs,” *Crit. Care Med.*, vol. 8, pp. 157–63, Mar. 1980.
- [237] A. N. Zaikin and A. M. Zhabotinsky, “Concentration wave propagation in twodimensional liquid-phase self-oscillating system,” *Nature*, vol. 225, p. 535–37, Febrero 1970.
- [238] W. Zareba, A. J. Moss, S. le Cessie, and W. J. Hall, “T wave alternans in idiopathic long QT syndrome,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 23, pp. 1541–6, Jun. 1994.
- [239] J. Zeng, K. R. Laurita, D. V. Rosenbaum, and Y. Rudy, “Two components of the delayed rectifier K⁺ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. Theoretical formulation and their role in repolarization,” *Circ. Res.*, vol. 77, pp. 140–52, Jul. 1995.
- [240] L. Zhang, Z. Weida, and L. Jiao, “Wavelet Support Vector Machine,” *IEEE Trans. System, Man and Cybern. Part B*, vol. 34, pp. 34–39, 2004.
- [241] X. S. Zhang, Y. S. Zhu, N. V. Thakor, and Z. Z. Wang, “Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, pp. 548–55, May 1999.
- [242] Z. Zheng, J. Croft, W. Giles, and G. Mensah, “Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998,” *Circulation*, vol. 104, pp. 2158–63, Oct. 2001.
- [243] D. P. Zipes and J. Jalife, *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
- [244] D. P. Zipes and H. J. Wellens, “Sudden Cardiac Death,” *Circulation*, vol. 98, pp. 2334–51, Nov. 1998.
- [245] A. M. Zoubir and B. Boashash, “The bootstrap and its application in signal processing,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 15, pp. 56–76, Jan. 1998.