

MÁSTER OFICIAL INTERUNIVERSITARIO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA



UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA



TRABAJO FINAL DE MÁSTER

(Trabajo de Investigación)

**Modelización 3D del torso humano para el estudio
de arritmias auriculares. Procesamiento de mapas
eléctricos superficiales**

ANA FERRER ALBERO

Dirigida por:

Dr. Francisco Javier Saiz Rodríguez

Dr. Rafael Sebastián Aguilar

Septiembre, 2012

“La ignorancia es el punto de partida del conocimiento. El error, un momento en la búsqueda del saber”

Paulo Freire.

A Eduardo, mi compañero

Resumen

El desarrollo de modelos computacionales en el campo de la electrofisiología cardíaca ha permitido analizar *in-silico* el comportamiento auricular tanto a nivel celular y tisular como de órgano completo. Estos modelos han creado la base que posibilita la solución del problema directo en electrofisiología y el diseño de aproximaciones para abordar el problema inverso. Sin embargo, hasta este momento, no se había propuesto una solución multiescala anatómicamente realista que permitiera entender la propagación eléctrica de arritmias auriculares y su manifestación en el potencial registrado en la superficie del torso sin emplear procedimientos invasivos o perjudiciales para la salud de los pacientes.

En el presente trabajo de investigación se ha desarrollado un modelo computacional del torso humano en 3D. Este modelo ha sido posteriormente fusionado con un modelo anatómico de aurícula para construir un modelo multiescala con el objetivo de simular la actividad eléctrica en los tres niveles anatómicos y eléctricos esenciales: celular, tisular-órgano y torso. La evaluación de las características anatómicas y electrofisiológicas del modelo se ha realizado contrastando los resultados obtenidos con estudios experimentales sobre torsos humanos.

El estudio de simulación realizado ha permitido resolver el problema directo en electrofisiología y analizar detenidamente el proceso de propagación eléctrica de arritmias desde la aurícula hasta la superficie del torso. El estudio ha incluido simulaciones en ritmo sinusal, flúter, taquicardia y fibrilación originada en diversos puntos de la aurícula. Así mismo se ha definido un conjunto de índices con el fin de caracterizar las señales temporales registradas en la superficie. Estos índices incluyen valores de frecuencia dominante, entropía y diagramas de fase.

El modelo multiescala presentado y los índices propuestos han permitido diferenciar claramente las distintas arritmias, sus patrones de organización y las frecuencias fundamentales de movimiento del frente de onda. Integrando los diferentes índices es posible establecer correlaciones entre el comportamiento a nivel auricular y las señales superficiales, mejorando de esa manera la comprensión de las patologías auriculares.

Índice

1	GLOSARIO	9
2	INTRODUCCIÓN	11
2.1	Motivación	11
2.2	Anatomía de la aurícula y el torso	15
2.3	Electrofisiología de la aurícula y el torso	24
2.3.1	Fase de acoplamiento corazón-torso: concepto de conductor volumétrico	27
2.3.2	Fase de propagación del potencial eléctrico.....	28
2.3.3	Fase de registro del potencial superficial	29
2.4	Modelización computacional.....	33
2.4.1	Modelos eléctricos de miocito auricular.....	34
2.4.2	Modelos de aurícula.....	37
2.4.3	Modelos de torso	42
2.5	Arritmias auriculares	46
2.5.1	Flúter auricular.....	46
2.5.2	Taquicardia auricular.....	47
2.5.3	Fibrilación auricular.....	47
3	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	49
4	MATERIAL Y MÉTODOS	51
4.1	Modelo anatómico multiescala	51
4.1.1	Anatomía del modelo de torso. Desarrollo del modelo	51
4.1.2	Modelo anatómico de la aurícula	54
4.2	Electrofisiología del modelo multiescala.....	56
4.2.1	Electrofisiología del modelo celular	56
4.2.2	Electrofisiología del modelo auricular	58
4.2.3	Electrofisiología del modelo de torso	59
4.3	Formulación matemática de la propagación eléctrica.....	60
4.3.1	Propagación a través del torso	61
4.3.2	Cálculo del electrocardiograma	67
4.4	Simulación biofísica.....	68
4.4.1	Protocolo de estimulación eléctrica para la generación de arritmias	68
4.4.2	Simulación de la propagación eléctrica a través del torso	69
4.5	Procesamiento de la señal electrofisiológica.....	71

4.5.1	Mapeo de fase de la señal electrocardiográfica en el torso	71
4.5.2	Análisis espectral.....	73
4.5.3	Análisis de la entropía muestreada.....	78
5	RESULTADOS.....	81
5.1	Nuevo modelo de torso.....	81
5.2	Propagación y procesamiento de resultados	84
5.2.1	Posproceso directo de los electrogramas en la superficie del torso	85
5.2.2	Propagación de un ritmo sinusal normal a través de la malla de torso 3D	89
5.2.3	Propagación de un flúter típico originado en el seno coronario	95
5.2.4	Propagación de una taquicardia originada en la cresta terminal	101
5.2.5	Propagación de una fibrilación desde las venas pulmonares derechas mediante focos transitorios (tipo 1).....	105
5.2.6	Propagación de una fibrilación desde la base de las venas pulmonares derechas mediante un foco continuo (tipo 2).....	110
5.2.7	Propagación de una fibrilación originada en el seno coronario aplicando un foco continuo (tipo 3)	114
6	DISCUSIÓN	121
7	CONCLUSIONES	129
8	PROPUESTA DE ACTIVIDADES FUTURAS	131
9	ANEXOS.....	133
9.1	Software utilizado para el desarrollo del modelo.....	133
9.2	Software utilizado para la simulación biofísica y procesamiento de señal	133
10	ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	135
11	BIBLIOGRAFÍA.....	139

1 GLOSARIO

APD	Duración del potencial de acción
BCL	Longitud de ciclo
BSPM	Mapas de potencial sobre la superficie del torso
DFT	Transformada Discreta de Fourier
DTMRI	Tensor de difusión en resonancia magnética
ECG	Electrocardiograma
EDO	Ecuaciones diferenciales ordinarias
EDP	Ecuaciones en derivadas parciales
FA	Fibrilación auricular
FFT	Transformada rápida de Fourier
LAA	Apéndice izquierdo
LIPV	Venas pulmonares izquierdas inferiores
lpm	Latidos por minuto
LSPV	Venas pulmonares izquierdas superiores
NAV	Nodo auriculoventricular
NSA	Nodo sinusal o sinoauricular
PC	Probabilidad condicionada
PSD	Densidad Espectral de Potencia
PSVT	Arritmias supraventriculares paroxísticas
SampEn	Entropía muestreada
SCV	Venas cavas superior
TAC	Tomografía axial computerizada

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Motivación

El corazón es un órgano situado en el centro de la cavidad torácica, entre los pulmones, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Está envuelto completamente por una membrana de dos capas llamada pericardio que lo une a otras estructuras. Así, mediante la capa externa, queda unido al nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón, a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna, por su parte, permanece adherida al propio corazón.

Está compuesto por cuatro cavidades, dos superiores llamadas aurículas y dos inferiores llamadas ventrículos, separadas por sendos tabiques o paredes musculares de forma que cada cavidad permanece, en condiciones normales, perfectamente aislada.

La actividad eléctrica del corazón, en condiciones fisiológicas, es originada en una región específica del corazón conocida como nodo sinusal o sinoauricular (NSA). Esta estructura anatómica altamente especializada está situada en la parte superior derecha de la aurícula derecha, bajo la desembocadura de la vena cava superior (Figura 1). Actúa de forma autónoma como marcapasos natural del corazón generando una despolarización espontánea y repetida capaz de activar los mecanismos de propagación eléctrica y contracción mecánica (Guerra and Cinca, 2007).

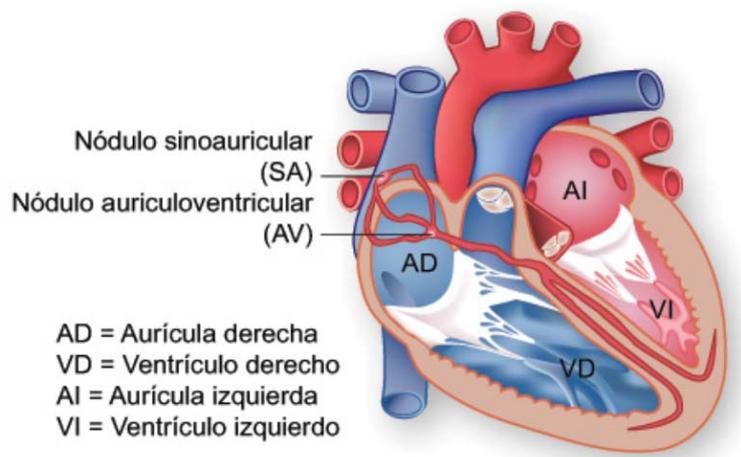


Figura 1: Cavidades cardíacas y ubicación de los nodos SA y AV

Cada región del corazón presenta unas propiedades estructurales y eléctricas específicas, facilitando un completo aislamiento eléctrico entre las aurículas y los ventrículos. De esta forma, una vez iniciada la actividad eléctrica en el NSA, ésta se propaga de forma natural por las aurículas desencadenando la contracción auricular. En su camino descendente, la propagación continúa por el tabique interauricular hacia el nodo auriculoventricular (NAV) que introduce un retraso en el impulso eléctrico para asegurar que las aurículas eyectan toda la sangre hacia los ventrículos antes de contraerse. El NAV, adicionalmente, puede actuar como segundo marcapasos natural, en caso de fallar el NSA, así como de mecanismo de

protección eléctrica de los ventrículos en caso de un ritmo auricular excesivamente alto. Finalmente, el impulso viaja a través del haz de His y de las fibras de Purkinje a todo el miocardio, para desencadenar la contracción ventricular.

El análisis clínico de la actividad eléctrica del corazón en condiciones normales ha resultado siempre de gran interés científico. La primera incursión en el campo de la electrofisiología cardiaca correspondió al desarrollo del electrocardiograma (ECG) por Einthoven a finales del siglo XX (Einthoven et al., 1950). El registro de las corrientes de la membrana celular reveló que el ECG es el resultado de la suma sincronizada de los potenciales de acción celular en las aurículas y en los ventrículos (Figura 2) (Sachse, 2004). En la superficie del tórax, el ECG conforma una onda característica compuesta por la onda P, el complejo QRS y la onda T (Figura 3). Para que la generación del electrocardiograma se produzca, es necesario por tanto la combinación de cuatro procesos electrofisiológicos: la formación del impulso eléctrico en el NSA, la transmisión de este impulso a través de las fibras especializadas en la conducción, la activación (despolarización) del miocardio y la recuperación (repolarización) del mismo.

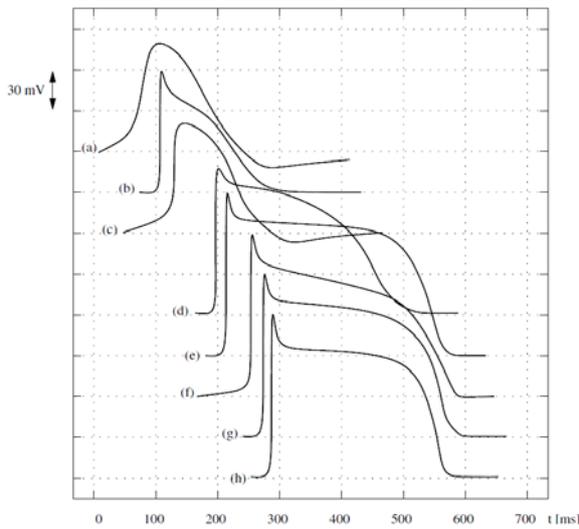


Figura 2: Potenciales de acción en la membrana de miocitos cardíacos del (a) NSA, (b) aurícula, (c) NAV, (d) haz de His, (e) haz de Tawara, (f) fibras de Purkinje, (g) subendocardio y (h) subepicardio ventricular (Sachse, 2004)

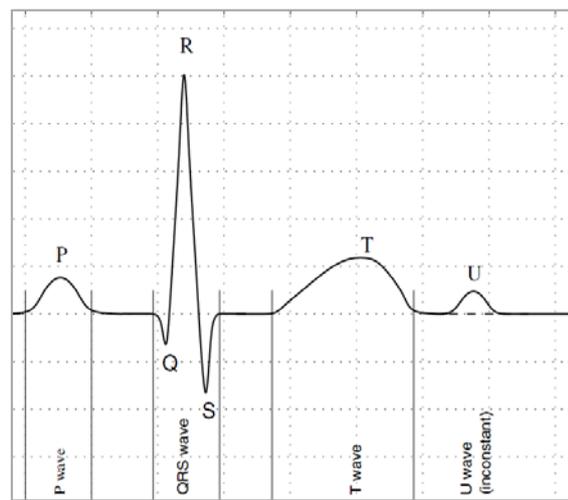


Figura 3: ECG superficial generado por una propagación normal en una persona adulta (Sachse, 2004)

Actualmente, el registro de la señal electrocardiográfica en la superficie del torso sigue siendo la técnica diagnóstica estándar y no invasiva más utilizada para la detección y estudio de los desórdenes eléctricos del corazón producidos por arritmias cardíacas. El abordaje se basa en interpretar dicha señal desconociendo la fuente que la genera. En otros ámbitos este planteamiento ha sido llamado el problema directo en electrocardiografía (Gulrajani, 1998, Yasuura, 1981, Shahidi et al., 1994, Burton et al., 2011) consistente en el cálculo de la distribución de potencial en la superficie del torso debida a la existencia de una fuente generadora de señal, el corazón, en el interior del mismo. Este problema tiene solución única,

es decir, un impulso generado en el NSA a una frecuencia determinada generará una activación específica del miocardio y por tanto un frente de onda que avanzará atravesando las distintas estructuras internas del corazón y del torso hasta llegar a la superficie de éste.

Las arritmias cardíacas se producen por alteraciones del ritmo cardíaco producidas por diversos motivos: i) por un aumento indebido del ritmo cardíaco por encima de los 100 latidos por minuto en situación de reposo (taquicardia), ii) por una disminución del mismo, también en reposo, por debajo de los 60 latidos por minuto (bradicardia), iii) por impulsos eléctricos generados en lugares erróneos, o iv) porque el impulso eléctrico se propaga por un camino de conducción anómalo. Atendiendo a esta definición, las arritmias pueden clasificarse en a) supraventriculares cuando se originan en las aurículas o en las vías de conducción auricular, b) arritmias producidas por un bloqueo auriculoventricular y c) arritmias ventriculares.

En cualquiera de los casos, ritmo sinusal o arritmia, el registro de señales en la superficie del torso es posible gracias a que éste se comporta como un conductor volumétrico, es decir, un medio conductor pasivo y tridimensional que engloba los distintos órganos (pulmones, costillas, hígado, músculo esquelético, etc.). Con este abordaje, el diagnóstico de posibles patologías cardíacas dependerá de la habilidad y experiencia clínica para interpretar la señal superficial dada la morfología, duración, amplitud y frecuencia del ECG.

Centrando el interés en las arritmias auriculares, una revisión exhaustiva realizada por (Almendral, 2001) establece que las arritmias supraventriculares paroxísticas (PSVT por sus siglas en inglés) son, junto con la fibrilación auricular (FA), patologías cardíacas con una incidencia y prevalencia muy elevadas a nivel global. Las PSVT tienen una incidencia de 35 de cada 100.000 personas-año en el caso de taquicardia auricular focal y de 88 de cada 100.000 personas-año en caso de flúter auricular. Por su lado, la incidencia de la FA es del 5% en personas mayores de 65 años. Si bien estas patologías no presentan riesgo inminente para la vida, su comorbilidad es muy elevada. Por este motivo se requieren nuevas aproximaciones que permitan profundizar en el conocimiento fisiopatológico de las arritmias auriculares, con el fin de desarrollar métodos de diagnóstico avanzados y tratamientos menos invasivos con menores costes para los sistemas sanitarios.

La utilización del electrocardiograma para el diagnóstico diferencial de estas patologías cardíacas presenta, no obstante, un inconveniente principal. El hecho de que el registro del ECG se realice una vez la arritmia ya está generada, fuerza a que la evaluación clínica se centre en el análisis de la frecuencia de las ondas auriculares en relación a la del complejo QRS ventricular y en la morfología, localización y polaridad de dichas ondas en las distintas derivaciones (Almendral, 2001). Este diagnóstico carece, por tanto, de información adicional sobre el mecanismo que origina la arritmia, es decir, no se conoce ni la causa, ni el instante ni la ubicación del foco generador.

En los casos en los que la determinación del mecanismo de la arritmia es necesaria para su diagnóstico, se precisa un estudio electrofisiológico intracardiaco (Miller JM, 2011), y por tanto invasivo, consistente en el estudio de la actividad eléctrica del corazón. Para ello, se introduce un conjunto de electrodos directamente en la cavidad auricular o ventricular.

Una vez realizado el diagnóstico con uno u otro método, el objetivo del tratamiento pasa fundamentalmente por restaurar el ritmo sinusal y evitar recurrencias (Almendral, 2001) para lo cual, y en primera instancia, es común la administración de fármacos antiarrítmicos (Kowey, 2011). En aquellos pacientes en los que la arritmia persiste o se muestran efectos secundarios al tratamiento farmacológico, se utilizan otros procedimientos clínicos como la cardioversión eléctrica externa, la ablación por radiofrecuencia y/o la implantación de marcapasos.

Las técnicas mencionadas presentan, en mayor o menor medida, riesgos para la salud del paciente. Esto ha venido fomentado en la comunidad científica un interés creciente por un abordaje distinto al problema directo. El llamado problema inverso en electrocardiografía consiste en determinar, a partir de los potenciales eléctricos registrados en superficie, la secuencia de activación eléctrica que los originó. El objetivo final es inferir las fuentes eléctricas endocárdicas y epicárdicas, así como el proceso de propagación desde el corazón hasta la superficie del torso. El problema inverso (Gulrajani, 1998, Atienza, 2008) no es de solución sencilla ni única debido fundamentalmente a dos factores. Por un lado, a la atenuación de la señal en su recorrido a través del torso. Por otro, a la escasez de observaciones clínicas de las fuentes eléctricas del corazón a partir de estudios electrofisiológicos. Como resultado, es necesaria una metodología distinta que no suponga inconvenientes para el paciente y cuya solución pueda ser obtenida sin necesidad de plantear sistemas de gran complejidad.

Todos estos antecedentes han motivado el desarrollo de un modelo computacional del torso humano en 3D, con el objetivo de contribuir al entendimiento de los mecanismos de las arritmias auriculares y a cómo la actividad eléctrica generada se propaga hacia la superficie del torso, sin necesidad de utilizar para ello procedimientos invasivos o perjudiciales para la salud de los pacientes. Este modelo de torso se integrará en un modelo multiescala capaz de simular la actividad eléctrica en los tres niveles esenciales: celular, tisular-órgano y torso.

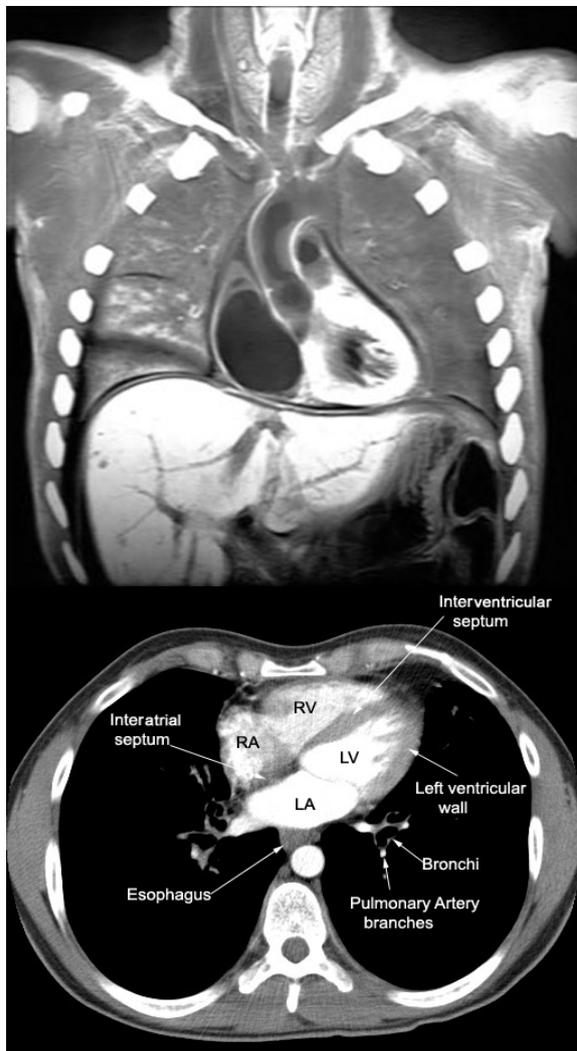
Revisando trabajos previos relacionados con la modelización computacional, se puede afirmar que la modelización multiescala de fenómenos fisiológicos cardiovasculares es una disciplina de investigación con gran empuje a nivel internacional. Con capacidad para solucionar el problema directo y plantear aproximaciones al inverso, los modelos multiescala contribuyen a un mejor entendimiento de la electrofisiología cardíaca. Constituyen así una importante herramienta de ayuda a la investigación básica y facilitan el acceso a variables que, de otro modo, serían imposibles de registrar o manipular bajo condiciones experimentales.

El modelo de torso 3D aquí presentado ha sido diseñado a partir de la segmentación de imágenes reales obtenidas por resonancia magnética. Se ha tenido en cuenta por tanto la anatomía real de los distintos tejidos y órganos internos así como la heterogeneidad electrofisiológica de los mismos, lo que ha facilitado sustancialmente la aplicación de técnicas de mallado adaptadas al método de elementos finitos.

En los siguientes apartados se definirán los patrones estándar anatómicos y electrofisiológicos, tanto de la aurícula como del torso, necesarios para construir el modelo 3D y se detallarán los aspectos matemáticos y físicos subyacentes necesarios para propagar la actividad eléctrica auricular.

2.2 Anatomía de la aurícula y el torso

Anatomía de la aurícula



Las aurículas son dos cavidades situadas en la parte superior del corazón, por encima de los ventrículos, separadas entre ellas por un tabique interauricular, tal como se muestra en la Figura 4, y de los ventrículos por el septum auriculoventricular (Sachse, 2004, Wang et al., 1995). Ambas estructuras de separación se componen de un tejido conectivo fibroso que cierra las cuatro cavidades como si de cámaras aisladas se tratara, solamente comunicables a través de las válvulas tricúspide (entre aurícula y ventrículo derechos) y mitral (entre la aurícula y ventrículo izquierdos).

El tabique interauricular presenta una porción oval delgada llamada fosa oval, la cual está formada por las dos membranas serosas que tapizan las aurículas y que circunscriben el anillo o limbo de la fosa oval. Esta región es la que permite la circulación de flujo sanguíneo entre las dos aurículas del feto y que posteriormente al nacimiento queda completamente sellada (Sachse, 2004).

Figura 4: Ubicación de las cavidades auriculares en relación a los ventrículos y demás estructuras del torso. Superior: imagen TAC del plano frontal del torso; Inferior: imagen TAC del plano transversal inferior (Chandrasekhar and Chandrasekhar, 2012).

La aurícula izquierda, como puede verse en la Figura 4 y la Figura 5, comunica con las venas pulmonares izquierdas y derechas situadas en la parte posterior de la aurícula y con el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Esta aurícula conforma el margen posterior izquierdo y la base del corazón y está en contacto con el esófago en la parte posterior, con la rama bronquial izquierda y el tronco pulmonar. En su parte inferior se encuentra la válvula mitral formada por pliegues del endocardio que se reflejan sobre un soporte de tejido fibroso, llamado cúspide, con un margen adherente al orificio auriculoventricular y un margen libre hacia el centro del orificio.

La aurícula derecha, por su parte, comunica con las venas cavas superior e inferior que vacían el contenido de sangre venosa en su interior, y con el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Adicionalmente, está en contacto con el pulmón derecho en su borde lateral anterior, con la aurícula izquierda en su lado posterior izquierdo, con las venas pulmonares derechas en la zona posterior derecha y en la zona medial anterior, con la aorta. Presenta una orejuela o apéndice con una forma triangular característica que se extiende hacia la parte anterior del corazón, soportada en su cara interior por los músculos pectíneos, como se aprecia en la Figura 6. Estos músculos son una complicada red de trabéculas engarzadas en la cresta terminal que se extienden hacia el vestíbulo de la válvula tricúspide sin un patrón uniforme de distribución. La cresta terminal es otra trabécula muscular endocárdica que se extiende longitudinalmente por la pared lateral de la aurícula derecha y anteriormente al orificio de la vena cava superior. En su recorrido va separando los músculos pectíneos hasta que alcanza la base izquierda de la vena cava inferior (Sanchez-Quintana et al., 2002).

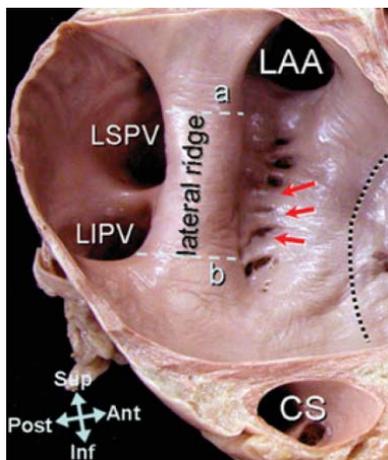
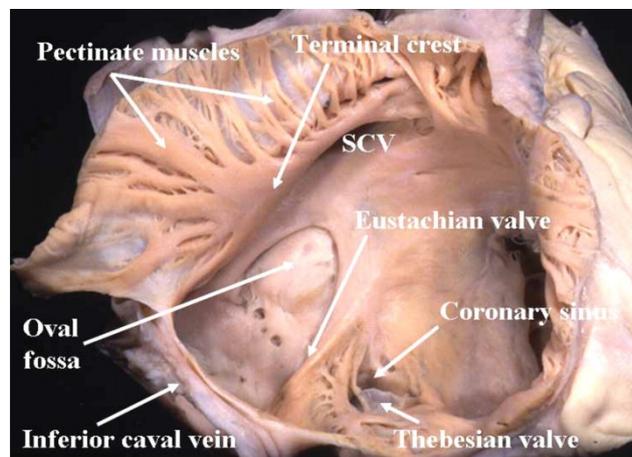


Figura 5: Superficie endocárdica de la aurícula izquierda con las principales estructuras: apéndice izquierdo (LAA), venas pulmonares izquierdas superiores (LSPV) e inferiores (LIPV). Las trabéculas musculares aparecen indicadas con flechas rojas. (Cabrera et al., 2008)

Figura 6: Interior de la aurícula derecha con las principales estructuras: músculos pectíneos (pectinate muscles), cresta terminal (terminal crest), fosa oval (oval fossa), venas cavas inferior (inferior caval vein) y superior (SCV) y seno coronario (coronary sinus) entre otras. (Anderson and Cook, 2007)



Puede observarse también en la Figura 5 y Figura 6, cercano a la vena cava inferior y procedente del margen posterior de la aurícula derecha, la desembocadura del seno coronario, cuya función consiste en descargar la sangre procedente de la circulación coronaria en la aurícula derecha

Los trabajos realizados por (Wang et al., 1995, Cohen et al., 1995, Lemery et al., 2007, Kitzman et al., 1988, Cabrera et al., 2008) presentan una descripción detallada de la anatomía auricular así como de los distintos componentes que la forman, tales como los apéndices u orejuelas, la cresta terminal, los músculos pectíneos, los haces musculares, el seno coronario, la fosa oval y las uniones auriculoventriculares.

Las dimensiones de estas regiones y estructuras anatómicas han sido recopiladas recientemente en las tesis doctorales realizadas por (Ruiz-Villa, 2010, Tobón, 2010), mostrándose en la Tabla 1, a modo de resumen, los valores en centímetros de las regiones más significativas:

Aurícula izquierda			Aurícula derecha		
Región	Valor (cm)	Referencia	Región	Valor (cm)	Referencia
Ancho de pared	0.2 0.3-0.5 0.05-0.35	(Wang et al., 1995) (Sunderman and Boerner, 1950) (Coffey et al., 1981)	Ancho de pared	0.05-0.35 0.80-0.12	(Sunderman and Boerner, 1950) (Hiraoka et al., 1998)
Apéndice izquierdo	5.7	(Weigner et al., 1999)	Entre pared anterior y posterior	2.8-5.2	(Cohen et al., 1995)
Diámetro venas pulmonares	0.7-1.6	(Cohen et al., 1995)	Entre el septum y lateral	2.9-5.3	(Cohen et al., 1995)
Longitud ramificación venas pulmonares	0.8-1.5	(Ho et al., 1999)	Entre cara inferior y superior	4.2-3.6	(Bommer et al., 1979)
Diámetro exterior válvula mitral	2.0-3.8 2.6-3.2 2.5-3.3	(Cohen et al., 1995) (Kitzman et al., 1988) (Sunderman and Boerner, 1950)	Diámetro exterior válvula tricúspide	2.0-4.0 3.2-3.7 3.2-4.0	(Cohen et al., 1995) (Kitzman et al., 1988) (Sunderman and Boerner, 1950)
Uniones interauriculares			Diámetro seno coronario	0.95-1.1 0.6-0.75	(Cohen et al., 1995) (Cabrera et al., 1998)

Región	Valor (cm)	Referencia	Pared Cresta Terminal	0.7-1.6 0.3-0.6	(Cohen et al., 1995) (Akçay et al., 2007)
Haz de Bachmann	0.4 0.9 1.10	(Lemery et al., 2003)	Longitud Cresta Terminal	5.1-6.0	(Matsuyama et al., 2004)
Área de la fosa Oval	0.182-4.4 cm ²	(Reig et al., 1997)	Nodo Sinoauricular NSA	0.6 x 0.4	(Negoescu, 1991)

Tabla 1: Dimensiones anatómicas en cm de las distintas regiones auriculares

Resta por definir los caminos de conducción preferentes de los impulsos eléctricos en condiciones fisiológicas. Estos caminos se inician en la aurícula derecha y siguen la dirección de haces musculares principales como son el haz interauricular en la región del limbo de la fosa oval (Spach et al., 1985) y el haz de Bachmann (Bachmann, 1916, Wang et al., 1995) hasta llegar a la aurícula izquierda. Este haz de Bachmann tiene la característica de ser, de los dos haces mencionados, el más importante ya que une la pared superior de las aurículas derecha e izquierda, forzando por tanto esa dirección de conducción. Sin embargo también presenta el inconveniente de ser el principal camino de propagación de las arritmias auriculares (Lemery et al., 2007), lo que influye de forma importante en la distribución de la actividad eléctrica registrada en la superficie del torso.

Anatomía del torso

El torso o tórax es la parte del cuerpo humano que contiene el conjunto de órganos necesarios para la vida, a excepción del cerebro. Se trata de una estructura semirrígida preparada tanto para facilitar los movimientos de elevación y descenso necesarios para la respiración como para proteger las vísceras torácicas.

Esta caja torácica queda limitada longitudinalmente por la columna vertebral en su parte posterior, en la porción antero-superior por el esternón y de forma transversal por un conjunto de doce pares de costillas que envuelven tridimensionalmente el torso. En su interior, se pueden distinguir fundamentalmente dos regiones: las cavidades pleurales izquierda y derecha que envuelven los pulmones por un lado y el mediastino recubierto por una membrana fibrosa por otro que mantiene al corazón, la tráquea, el esófago, los bronquios y los diferentes vasos sanguíneos separados de los pulmones.

La columna vertebral forma el eje longitudinal del esqueleto, como se muestra en la Figura 7, dejando las costillas y las vísceras suspendidas por delante. Está formada por un total de 24 vértebras, más el sacro y el cóccix, repartidas de la siguiente manera: siete vértebras cervicales constituyentes del armazón del cuello, doce dorsales acotando la región torácica, cinco lumbares que soportan la región lumbar y cuatro vértebras formando la región del cóccix (Thibodeau and Patton, 2007). Su estructura macroscópica muestra una forma curvada, distinguiendo la curvatura cervical, la dorsal, la lumbar y finalmente la curvatura pélvica.

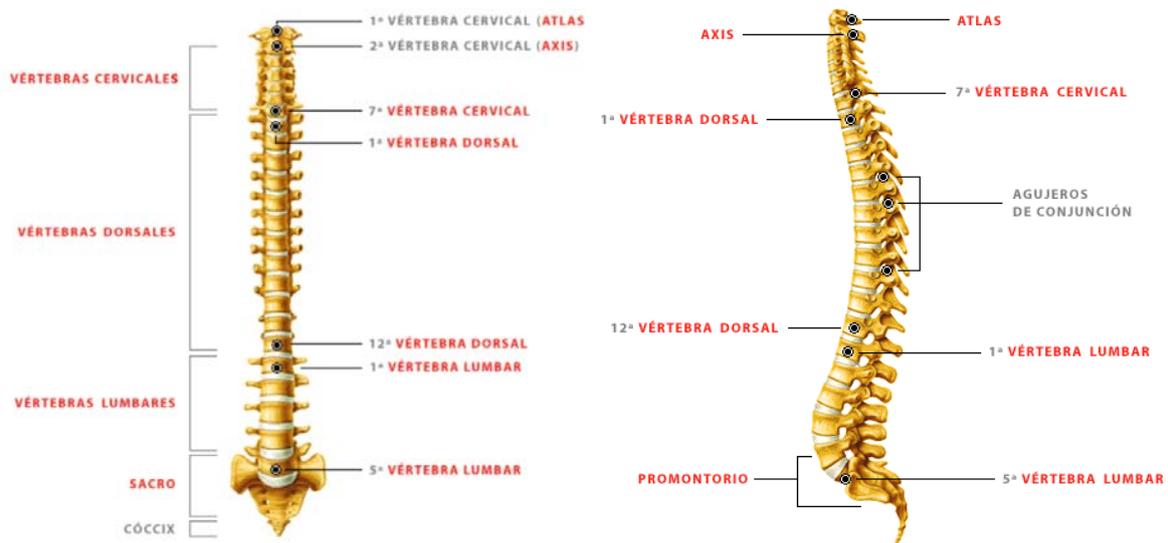


Figura 7: Estructura de la columna vertebral (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)

Casi de forma paralela a la columna vertebral pero en su cara anterior, se encuentra el esternón. Como se muestra en la Figura 8, es un hueso alargado y aplanado ubicado en la pared anterior del tórax, en sentido anteroposterior, en cuyos bordes laterales se articulan los cartílagos costales para cerrar la caja torácica. Aunque se trata de un hueso sólido, su estructura permite distinguir tres partes fundamentales: el manubrio esternal que se articula con la clavícula y la primera costilla, el cuerpo o lámina esternal a la que se unen las costillas bien directamente bien mediante cartílagos costales y el apéndice o apófisis xifoides (Juanes Méndez, 2010, Thibodeau and Patton, 2007).

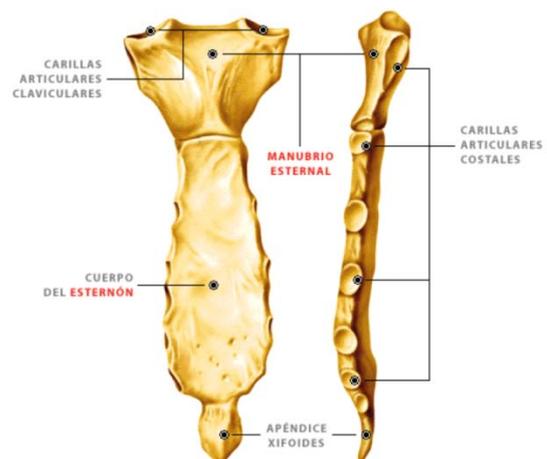


Figura 8: Esternón mostrando la región articular de la parrilla costal (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)

Finalmente las costillas, como ya se ha comentado y puede verse en la Figura 9, son doce pares de huesos independientes y dispuestos a ambos lados del tronco, cerrando la caja torácica mediante su unión a las vértebras de la columna por la cara posterior y al esternón por medio de los cartílagos costales situados en la cara anterior del torso como continuación del segmento óseo de cada costilla.

En el interior de esta caja ósea se alojan grandes estructuras como el corazón con sus grandes vasos y los pulmones con sus correspondientes árboles bronquiales. Los siguientes párrafos se centran en las características anatómicas de los pulmones y posteriormente del hígado que, si bien queda fuera de la caja torácica por debajo del diafragma, es un órgano de grandes dimensiones que puede

contribuir y por tanto modificar el perfil de propagación de los potenciales eléctricos en su recorrido hacia la superficie del torso.

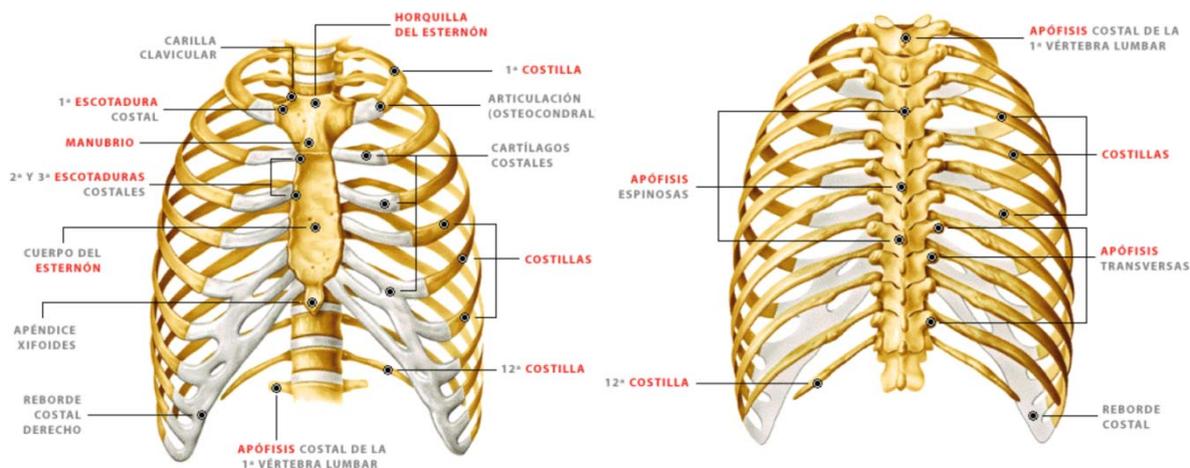


Figura 9: Parrilla costal (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)

Los pulmones son los órganos esenciales del aparato respiratorio encargados del intercambio de gases. Tienen forma cónica y se extienden desde el diafragma hasta la clavícula, quedando prácticamente rodeados por las costillas. Su parte medial tiene una forma cóncava adecuada para alojar el corazón, siendo más pronunciada esta forma en el pulmón izquierdo (Thibodeau and Patton, 2007). Están compuestos por una serie de lóbulos recubiertos por una membrana serosa llamada pleura visceral. Esta misma membrana queda unida en su cara exterior a la cavidad torácica mediante la pleura parietal de forma que los pulmones quedan protegidos del roce con las estructuras óseas. El pulmón derecho se subdivide, tal como muestra la Figura 10, en tres lóbulos llamados superior, medio e inferior, lo que le confiere un tamaño superior al pulmón izquierdo, que presenta únicamente el lóbulo superior e inferior y la escotadura cardíaca.

Por su parte, la tráquea, perteneciente al sistema respiratorio que une la laringe con los pulmones, es un tubo que se extiende longitudinalmente y en dirección caudal, desde la laringe a la altura del cuello hasta que se divide en los llamados bronquios a la altura de los lóbulos pulmonares superiores. Los bronquios, tal como muestra la Figura 10, penetran rápidamente en el pulmón y se ramifican y estrechan a medida que van profundizando en la estructura pulmonar hasta convertirse en pequeños bronquiolos en cuyos extremos distales se encuentran los conductos y árboles alveolares responsables, en última instancia, del intercambio gaseoso.

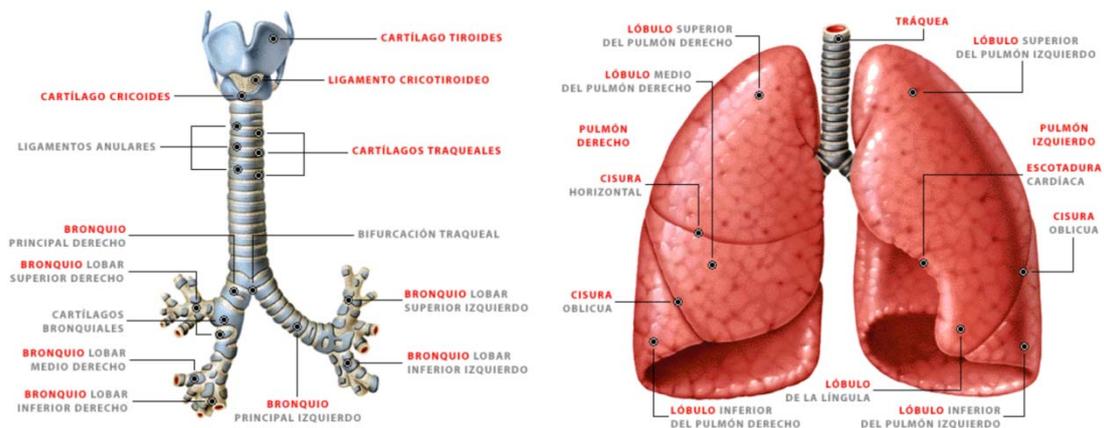


Figura 10: Árbol bronquial (izquierda) y anatomía pulmonar (derecha) (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)

Una de las funciones importantes de la cavidad torácica es proteger los grandes vasos sanguíneos, esto es, la arteria aorta en su camino ascendente y descendente, el tronco pulmonar, las venas cava superior e inferior y las venas pulmonares. La Figura 11 (Moeller and Reif, 2007) muestra una imagen de tomografía axial computerizada (TAC) en la que se observan claramente estas estructuras.

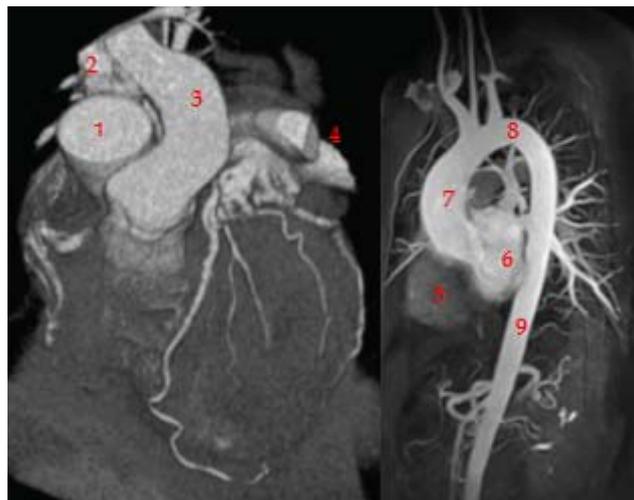


Figura 11: Grandes vasos sanguíneos del sistema circulatorio. Izquierda: aorta ascendente (1), vena cava superior (2), tronco pulmonar (3) y venas pulmonares izquierdas (4). Derecha: ventrículo derecho (5) e izquierdo (6), aorta ascendente (7), arco aórtico (8), aorta descendente (9) (Moeller and Reif, 2007)

La aorta es la arteria más importante del cuerpo y sirve como tronco sanguíneo para todo el sistema arterial. Se divide en varios tramos, y su nombre depende de la dirección y sentido que lleve la sangre. En su primera fase, lleva la sangre en sentido ascendente desde el ventrículo izquierdo. A continuación, realiza un giro de 180 grados, formando el arco o cayado aórtico para terminar finalmente conduciendo la sangre en sentido descendente y atravesando toda la cavidad torácica.

Por su parte la vena cava superior, (Figura 11), e inferior recogen la sangre venosa procedente del árbol venoso superior e inferior respectivamente y entran en la

aurícula derecha para continuar con el circuito de circulación sistémica. Finalmente, en la porción superior de la aurícula izquierda desembocan sendas venas pulmonares izquierdas y derechas, dos procedentes de cada pulmón, llevando sangre oxigenada.

El hígado es la mayor glándula del organismo. Está ubicado en la cara inferior del diafragma, sirviendo de lecho al corazón (Figura 12). Está formado por dos lóbulos separados por el ligamento falciforme. El lóbulo izquierdo es más pequeño, aproximadamente un sexto del tamaño total del hígado, estando el resto ocupado por el lóbulo derecho. Cada lóbulo está dividido en numerosos lobulillos hepáticos, unidades anatómicas estructurales del hígado, que son pequeños cilindros hexagonales o pentagonales de aproximadamente 1 mm de diámetro y 2 mm de alto (Thibodeau and Patton, 2007).

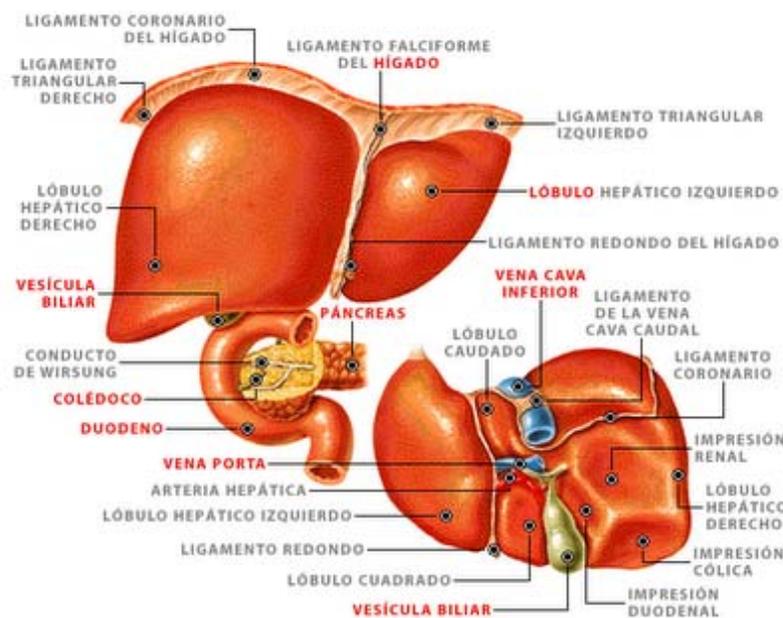


Figura 12: Estructura anatómica del hígado (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)

Para terminar el análisis de la anatomía del torso humano, es necesario establecer las dimensiones medias tanto de la cavidad torácica como de los órganos situados en su interior. Diversos estudios propuestos por (Walker et al., 1990, Bellemare et al., 2001, Kratzer et al., 2003, Thibodeau and Patton, 2007, Busscher et al., 2010, Cassola et al., 2011, Kramer et al., 2012) permiten establecer las medidas anatómicas que servirán posteriormente para validar las dimensiones de los distintos órganos del modelo computacional desarrollado. La Tabla 2 muestra, a modo de resumen, las dimensiones recopiladas a partir de estos estudios.

Con el objetivo de diseñar fantasmas representativos del cuerpo humano para su uso en terapias basadas en radiodiagnóstico, el grupo de (Cassola et al., 2011) utilizó el software PeopleSize. Esta herramienta comercial, muy usado en ergonomía (www.openerg.com), ha sido diseñada a partir de las dimensiones antropométricas de 299 individuos procedentes de Estados Unidos, Gran Bretaña, Alemania, China, Francia, Japón y Suecia, divididos en nueve grupos de edad

adulta (18-64, 18-25, 18-39, 25-50, 40-64, 65+, 65-74, 75+, 85+), además de dos grupos correspondientes a niños de entre 2 y 17 años y bebés entre 0 y 24 meses. Las dimensiones del torso mostradas en la Tabla 2 representan la variación entre mujeres y hombres en tres percentiles, de peso medio distintos, correspondientes al 10%, 50% y 90% de un adulto.

Por su lado, (Bellemare et al., 2001) realizaron un ensayo clínico retrospectivo durante cinco años para analizar las dimensiones torácicas en 64 pacientes, hombres y mujeres adultos, sin ningún tipo de patología, con el objetivo de estudiar la distribución del volumen pulmonar normal en comparación con pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Este estudio registró las dimensiones antropométricas medias de la caja torácica, mediante radiografía posteroanterior y lateral para determinar los valores medios de anchura, profundidad y altura de la cavidad torácica delimitada por la parrilla costal. En un estudio posterior realizado por (Bellemare et al., 2003) se analizan las diferencias entre las cajas torácicas entre hombres y mujeres, concluyendo que las dimensiones de esta cavidad en mujeres son típicamente un 10-12% inferiores a las de los hombres. En este estudio, se midió también mediante radiografía la angulación media de las costillas, siendo el intervalo mostrado en la Tabla 2 el que engloba todas las posibles variaciones, independientemente del sexo considerado.

Torso		
Región	Valor (cm)	Ref.
Anchura torso (hombros)	39.9-50.5	(Cassola et al., 2011)
Circunferencia torso (abdomen)	70.7-110.4	(Cassola et al., 2011)
Anchura torso (valor medio)	26.35-28.61	(Bellemare et al., 2001)
Profundidad torso (hombros)	17.7-25.3	(Cassola et al., 2011)
Profundidad torso (cintura)	17.7-26.9	(Cassola et al., 2011)
Profundidad torso (valor medio)	13.27-16.27	(Bellemare et al., 2001)
Altura diafragmática	20.46-26.12	(Bellemare et al., 2001)
Altura pulmones	25	(Kramer et al., 2012)
Diámetro antero-posterior pulmonar	16	(Kramer et al., 2012)
Diámetro transversal de la base pulmonar	10 (dcho) - 7 (izq)	(Kramer et al., 2012)
Longitud columna vertebral	56.94	(Busscher et al., 2010)
Longitud esternón	29.36-36.54	(Selthofer et al., 2006)
Angulación esternón	158.97-173.73	(Selthofer et al., 2006)
Angulación costillas	49.15-62.75	(Bellemare et al., 2003)
Diámetro hígado	9.4-21.3	(Kratzer et al., 2003) (DeLand and North, 1968)

Tabla 2: Dimensiones anatómicas en cm de las distintas regiones de la cavidad torácica

Para determinar las dimensiones normales de los pulmones (Kramer et al., 2012) analizaron un conjunto de 166 pacientes con el objetivo de diseñar fantasmas de

ambos sexos. Se concluye en este estudio que factores como edad, altura y peso no influyen en las dimensiones pulmonares, siendo muy similares en hombres y mujeres y presentando, como valores medios, los mostrados en la Tabla 2. Por otro lado, el volumen del pulmón derecho aventaja al izquierdo, y varía según el peso y sexo.

En relación a las dimensiones de la columna vertebral, (Busscher et al., 2010) analizaron la columna vertebral de seis cadáveres adultos en comparación con las medidas de la columna en cerdos, con el objetivo de contribuir en el diseño realista de implantes vertebrales humanos, concluyendo que ambas columnas son muy similares tanto en estructura como en dimensiones, pudiéndose utilizar la columna animal como modelo para el diseño de prótesis.

En el estudio de (Selthofer et al., 2006) se analizan las dimensiones del esternón de un conjunto de 55 hombres y 35 mujeres con una edad media de 65 años. El estudio morfométrico concluye que no existen diferencias significativas entre la estructura general del esternón entre ambos sexos, siendo igual en las dos terceras partes de la población analizada. Los resultados mostrados en la Tabla 2 representan la dimensión máxima y mínima sumando la longitud de las tres secciones que componen el esternón, esto es, manubrio esternal, cuerpo del esternón y apéndice xifoides.

Finalmente, para determinar el tamaño del hígado, (Kratzer et al., 2003) realizaron un estudio con 2080 sujetos, 983 hombres y 1097 mujeres en edades comprendidas entre 18 y 88 años, basado en la exploración con ultrasonidos. Estos autores determinaron que el diámetro de este órgano en término medio es de 14.0 ± 1.7 cm, siendo el rango medio el mostrado en la Tabla 2. Se concluye en el estudio la gran importancia que tiene en el tamaño del hígado factores como el sexo, el índice de masa corporal, la altura, el peso y la edad.

2.3 Electrofisiología de la aurícula y el torso

Electrofisiología auricular

Las células cardíacas en general, y auriculares en particular, son células excitables llamadas miocitos. Tienen forma cilíndrica y aproximadamente $100\mu\text{m}$ de longitud y de 10 a $15\mu\text{m}$ de diámetro (Ilnicki, 1987). Son capaces de responder a estímulos eléctricos cuando éstos tienen la suficiente intensidad como para sacar a la célula de su estado de reposo. Esta excitación es debida fundamentalmente al movimiento de iones de Na^+ , Ca^{2+} y K^+ producido por gradientes tanto de concentración como de potencial a través de la bicapa lipídica que conforma la membrana celular (Zipes and Jalife, 2009), (Figura 13).

Para que este intercambio iónico sea posible, existen en la membrana celular un conjunto de proteínas llamadas canales iónicos capaces de responder a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos y generar en consecuencia una apertura o cierre de dicho canal de forma selectiva al paso de un ion. En función del tipo de estímulo que activa la célula, los canales iónicos se pueden clasificar en canales

dependientes del voltaje, canales regulados mecánicamente o canales regulados por ligando.

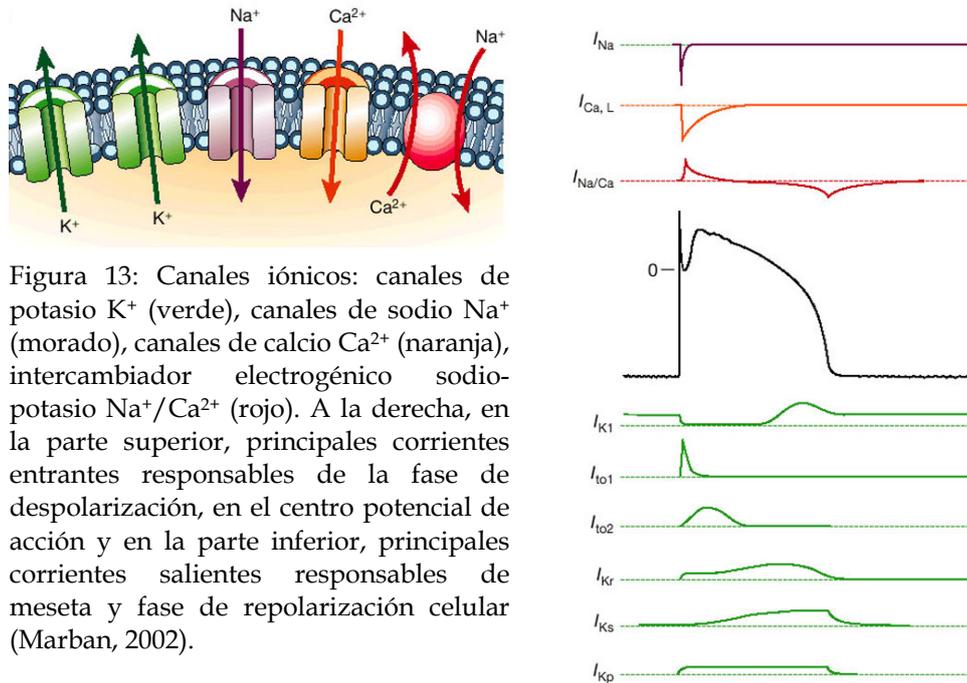


Figura 13: Canales iónicos: canales de potasio K⁺ (verde), canales de sodio Na⁺ (morado), canales de calcio Ca²⁺ (naranja), intercambiador electrogénico sodio-potasio Na⁺/Ca²⁺ (rojo). A la derecha, en la parte superior, principales corrientes entrantes responsables de la fase de despolarización, en el centro potencial de acción y en la parte inferior, principales corrientes salientes responsables de meseta y fase de repolarización celular (Marban, 2002).

Más allá del tipo de canales que conforman la membrana lipídica, la célula parte de una situación de equilibrio dinámico en el que el medio intracelular presenta un potencial inferior al extracelular, siendo ésta la fase de reposo celular con un potencial de aproximadamente de -80mV. Ante la llegada de un estímulo de suficiente intensidad, una consecución de aperturas y cierres de los canales iónicos genera una entrada y salida sincronizada de corrientes responsables de la activación (fase de despolarización) y vuelta al estado de reposo (fase de repolarización) de las células.

Como se puede observar en la Figura 13, la primera corriente en activarse es la corriente rápida de sodio (I_{Na^+}). Ésta inicia la fase de despolarización, elevando el potencial celular hasta aproximadamente +20mV y desactivándose casi de forma inmediata. A continuación, otra corriente de entrada de menor intensidad, la corriente de calcio ($I_{Ca^{2+}}$), junto con la corriente saliente de potasio (I_{K^+}) y la actividad de la bomba electrogénica de sodio-calcio ($I_{Na/Ca}$) produce una lenta caída del potencial de membrana generando una zona de meseta. Su duración y amplitud dependen mayoritariamente del tipo de miocito cardíaco, siendo cuantitativamente distintos en este aspecto los miocitos auriculares y ventriculares e incluso, como se puede observar en la Figura 14, los miocitos de las distintas regiones de la aurícula (Dawodu et al., 1996). Finalmente, la activación de las corrientes salientes de potasio produce la caída del potencial de membrana hasta conducir a la célula nuevamente a su estado de reposo.

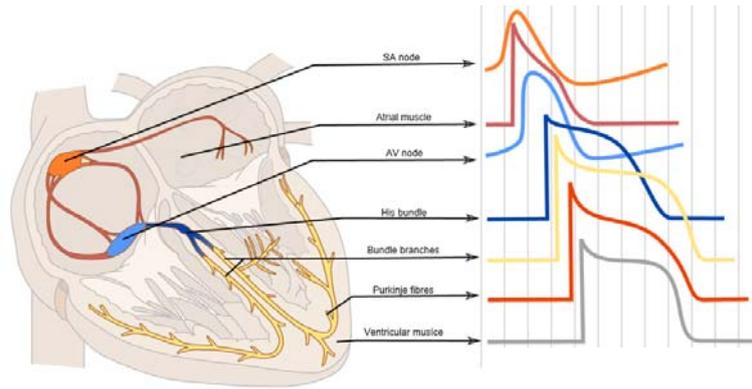


Figura 14: Potenciales de acción generados en las distintas regiones del corazón

Han sido numerosos los estudios realizados a lo largo de la historia con el objetivo de analizar la heterogeneidad de las distintas regiones de la aurícula, tanto en humanos como en distintas especies animales. En el caso de humanos, autores como (Wang et al., 1993) y (Benardeau et al., 1996) determinaron la existencia de entre dos y tres tipologías distintas de potencial de acción, con una forma triangular característica, muy distinta a la morfología generada por miocitos ventriculares. Por su parte (Feng et al., 1998) pudieron realizar medidas experimentales en distintas regiones del tejido auricular de perros determinando la existencia de heterogeneidades en la duración del potencial de acción (APD) de la cresta terminal (270ms), los músculos pectíneos (190ms), el apéndice (180ms) y los anillos auriculoventriculares (160ms).

Hasta este momento, se ha analizado brevemente el comportamiento electrofisiológico de las células cardíacas. Sin embargo, tan importantes son las características a escala celular como tisular, esto es, a la forma en que las fibras musculares, compuestas por miocitos, se conectan anatómicamente y eléctricamente entre sí permitiendo la activación del tejido y por tanto la contracción mecánica necesaria para su funcionamiento natural.

La red tridimensional formada por estas fibras musculares muestra una interconexión tanto transversal como longitudinal, siendo esta última la vía preferente de conducción intercelular gracias a la propia forma cilíndrica y alargada de las células (Figura 15). Para facilitar la comunicación, los extremos de estas células presentan unos canales transmembrana, llamados comúnmente *gap-junctions*, específicamente destinados a comunicar los citoplasmas de células adyacentes gracias a una baja resistividad (aproximadamente 400 veces menor que la de la membrana celular). La anisotropía estructural de la célula propicia una velocidad de conducción, que si bien depende de la región específica de que se trate, es cuantitativamente mayor en el eje longitudinal, entre 2 y 5 veces más rápida que la velocidad transversal.

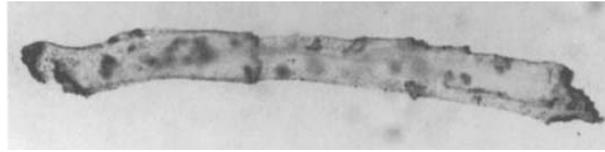


Figura 15: Miocito cardíaco (Kléber et al., 2011)

La actividad eléctrica del corazón comienza, en situación normal, en las células ubicadas en la región del NSA. Desde ese instante, la actividad eléctrica se va propagando a través de los miocitos que componen el tejido, generando un frente de onda de propagación principal que atraviesa la aurícula derecha pasando a la aurícula izquierda principalmente a través de las células que componen el haz de Bachmann. Como resultado de esta propagación tisular, es posible registrar mediante mapeo electro-anatómico de la aurícula el potencial eléctrico en cada punto. Este potencial, llamado electrograma de superficie, resulta de gran utilidad diagnóstica de la actividad eléctrica del corazón, con el inconveniente de ser una técnica claramente invasiva y, por tanto, con riesgos para la salud del paciente. Para un análisis más detallado de la propagación eléctrica a escala tisular y de aurícula, se recomienda la lectura de los trabajos de tesis presentados por (Tobón, 2010) y (Ruiz-Villa, 2010) y la bibliografía referenciada en ambos.

Electrofisiología del torso como conductor volumétrico

Un paso más allá en el estudio de la electrofisiología cardíaca aborda la influencia que el torso humano ejerce sobre la propagación del potencial eléctrico desde la aurícula hasta la superficie del mismo. Esta propagación está condicionada por tres fases: el acoplamiento eléctrico entre el corazón y el torso, la propagación de potencial propiamente dicha y el registro de la señal en superficie. Las tres son responsables de generar un potencial eléctrico mínimo y de permitir con ello el diagnóstico de la actividad eléctrica del corazón.

2.3.1 Fase de acoplamiento corazón-torso: concepto de conductor volumétrico

Una hipótesis muy discutida por varios autores (Tung, 1978, Plonsey and Barr, 1984, Barr and Plonsey, 1984) y posteriormente confirmada por (Ferrero, 1994) consiste en considerar al miocardio como una única célula excitable, dado que todos los miocitos están en un pseudo-estado de cortocircuito eléctrico.

Esta célula excitable, cuando está en reposo, no genera flujo alguno de corriente en el medio extracelular y por tanto tampoco potenciales en el volumen conductor en que se encuentra. Sin embargo, la llegada de un estímulo de intensidad suficiente, provoca un intercambio iónico a través de la membrana y una serie de corrientes de desplazamiento asociadas al carácter capacitivo de la misma. Las caras interna y externa de la membrana pueden ser por tanto representadas como un binomio sumidero-fuente de corriente. Este modelo simplificado permite asemejar, por un lado, cada elemento de membrana a un dipolo elemental de corriente que se mueve acompañando al potencial de acción y por otro, a la membrana celular en su conjunto con una distribución superficial de dipolos elementales de corriente. Esta simplificación facilita el cálculo del potencial en un punto cualquiera del medio extracelular empleando la siguiente ecuación, ver (Ferrero, 1994):

$$u(\vec{r}) = -\frac{\gamma}{4\pi} \cdot \frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iiint \vec{\nabla}' u_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dv \quad (1)$$

donde $u(\vec{r})$ es el potencial extracelular creado por una distribución volumétrica de dipolos elementales y calculado en el punto \vec{r} , γ es un factor de escala menor que la unidad que tiene en cuenta que el volumen total ocupado por el miocardio es mayor que el volumen intracelular de las fibras, $\vec{r}' - \vec{r}$ es la distancia entre el vector de posición asociado a cada dipolo y el punto del medio extracelular concreto, σ_i y σ_e son las conductividades asociadas a los medios intracelular y extracelular respectivamente, $u_m(\vec{r}')$ es el potencial de membrana asociado a cada dipolo y v es el volumen considerado.

2.3.2 Fase de propagación del potencial eléctrico

El medio extracelular, representado por el torso humano, actúa como un conductor volumétrico de baja resistencia que, como si de un cable eléctrico se tratara, permite registrar las caídas de potencial generadas en cualquier punto confinado en su espacio físico.

Asumiendo que el medio extracelular es infinito y homogéneo, la integración espacial del campo generado por todos los dipolos elementales del corazón da lugar al concepto de dipolo cardíaco, como unidad representativa de la propagación a nivel miocárdico (Waller, 1889, Gabor and Nelson, 1954). Si se representa la evolución de este dipolo referido a un origen común, su extremo describirá una curva alabeada llamada vectorcardiograma (Figura 16). Esta curva describe tres lazos característicos que darán lugar, posteriormente, a las ondas típicas del electrocardiograma mediante la proyección vectorial del vector dipolo sobre las distintas derivaciones estándar, aumentadas y precordiales.

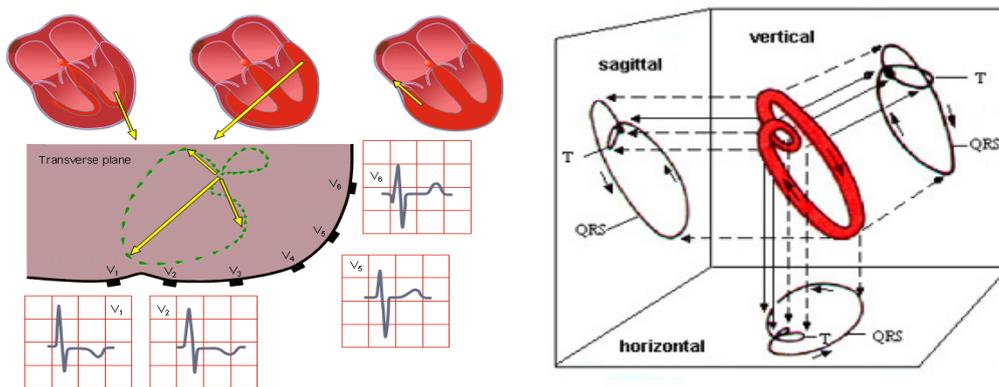


Figura 16: Construcción del vectorcardiograma. La curva roja en la figura de la derecha muestra la punta del vector moviéndose de forma sincronizada a la despolarización ventricular (Krzyminiewski and Grajek, 2005)

Es evidente el error que se comete al considerar el torso como un medio homogéneo e ilimitado, por lo que cualquier análisis realista sobre la

electrofisiología del torso deberá tener en cuenta dos aspectos. Por un lado, el torso es un conductor de extensión finita, limitado por la propia superficie corporal, y asimétrico, siendo cuantitativamente diferentes las dimensiones sobre los planos frontal, lateral y sagital. Por otro, en su interior existen diversas zonas cuyas conductividades son muy distintas entre sí, generando una alta heterogeneidad. Los pulmones, como órganos de mayor volumen dentro de la caja torácica, tienen, por ejemplo, una conductividad muy baja, de aproximadamente 0.389mS/cm, frente a valores más elevados correspondientes a la sangre, 7mS/cm, o al propio torso, 2.39mS/cm (Gabriel et al., 1996b).

2.3.3 Fase de registro del potencial superficial

La forma de la señal eléctrica en superficie, si bien es dependiente de la configuración utilizada para su registro, presenta en situación fisiológica un conjunto de voltajes eléctricos característicos que dan lugar a las ondas P, Q, R, S y T (Guyton, 1979). Como se muestra en la Figura 17, la onda P tiene una duración y una amplitud que, en condiciones normales, raramente supera los 120ms y 0.25mV respectivamente (Meek and Morris, 2002). Es generada por la despolarización auricular y produce la contracción de las aurículas. Aproximadamente 160ms después del comienzo de la onda P, aparece el complejo QRS producido por la despolarización ventricular que desencadena la contracción de los ventrículos. Este complejo suele tener una duración inferior a 100ms y una amplitud muy dependiente de la derivación donde se registre. La última onda visible en el ECG es la onda T y tiene una duración aproximada de 200ms. Se produce por la repolarización ventricular y coincide con la relajación de los músculos ventriculares. Las amplitudes del complejo QRS y de la onda T, claramente superiores a la amplitud de la onda P, enmascaran la repolarización auricular, por lo que la relajación de las aurículas no es visible en el ECG.

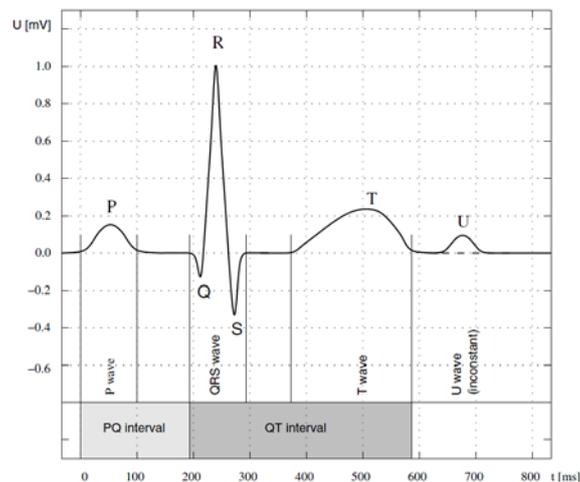


Figura 17: ECG superficial generado por una propagación normal. Las duraciones normales de los distintos segmentos son: onda P, menos de 100ms, intervalo PQ menos de 200ms y complejo QRS menos de 100ms (Sachse, 2004)

Para el registro del potencial superficial, se usa normalmente una técnica consistente en posicionar 12 electrodos en ubicaciones estándar. El conjunto de todas ellas proporciona información espacial de la actividad eléctrica del corazón y de su propagación hasta el torso en los planos frontal, lateral y sagital. En función de la posición concreta, las derivaciones reciben el nombre de: i) derivaciones estándar bipolares, ii) derivaciones aumentadas unipolares y iii) derivaciones precordiales unipolares.

Las derivaciones estándar, mostradas en la Figura 18 como I, II y III son cronológicamente las más antiguas utilizadas por Einthoven a principios del siglo XX, (Einthoven et al., 1950), y están basadas en el concepto de bipolaridad. Un terminal positivo y un terminal negativo, cuidadosamente ubicados, permiten registrar el ECG en cada derivación haciendo la resta entre ambos terminales. Con estas tres derivaciones es fácilmente demostrable la Ley de Einthoven. Esta ley establece que, dados los potenciales en dos de las tres derivaciones estándar, la tercera derivación se puede obtener matemáticamente sumando los dos potenciales conocidos (Guyton, 1979).

Las derivaciones aumentadas, también mostradas en la Figura 18, son derivaciones unipolares en las que dos de las extremidades están conectadas mediante resistencias eléctricas al terminal negativo del electrocardiógrafo y la tercera extremidad está conectada al terminal positivo (Guyton, 1979). Dependiendo de la ubicación del electrodo positivo, la derivación se denomina aVR (brazo derecho), aVL (brazo izquierdo) o aVF (pierna izquierda).

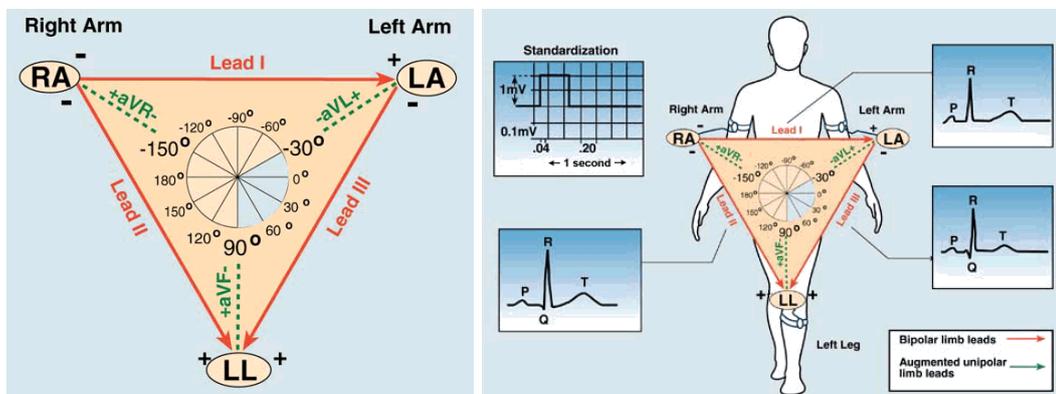


Figura 18: Triángulo de Einthoven con las derivaciones estándar I (lead I), II (lead II) y III (lead III) y las derivaciones aumentadas aVR, aVL y aVF. Las derivaciones I, aVR y aVL tienen una orientación derecha-izquierda, mientras que las derivaciones II, III y aVF tienen una orientación superior-inferior (Yanowitz, 2010)

Finalmente, las derivaciones precordiales unipolares están dispuestas en la parte central e izquierda del torso, (Figura 19), con la siguiente disposición: V1 a la derecha del esternón en el cuarto espacio intercostal, V2 de forma simétrica a la izquierda del esternón en el cuarto espacio intercostal, V3 equidistante entre la V2 y la V4, V4 en la línea media clavicular en el quinto espacio intercostal, V5 en la línea axilar anterior y la misma posición horizontal que V4, y finalmente V6 en la línea media axilar y también la misma posición horizontal que V5. De entre las tres

configuraciones de electrodos comentadas, la más usual en la práctica clínica es ésta, por ser la posición en la que los electrodos están más cerca del músculo cardíaco.

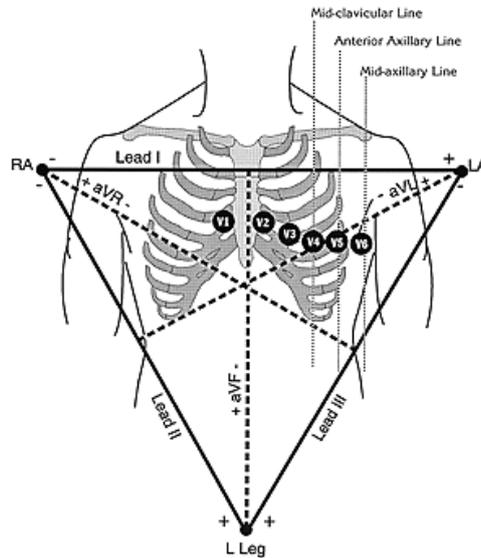


Figura 19: Derivaciones precordiales V1 a V6 (Yanowitz, 2010)

La morfología del ECG debida a una activación normal en cada una de estas 12 derivaciones es la mostrada en la Figura 20. De esta figura se puede concluir en primer lugar que las tres derivaciones estándar (I, II y III) son similares, generando una deflexión positiva tanto en la onda P como en el complejo QRS y onda T. Por otro lado, los potenciales registrados en las derivaciones aumentadas son muy similares a los anteriores a excepción de la aVR que está invertida como consecuencia de la polaridad de conexión con el electrocardiógrafo. Las derivaciones V1 y V2, ubicadas en la parte superior del corazón más cerca de la base, muestran normalmente deflexiones negativas indicando un potencial que se aleja del electrodo. Por el contrario, las derivaciones V4, V5 y V6 están más próximas al ápex del corazón cuya dirección es de electropositividad durante la mayor parte de la despolarización miocárdica por lo que el potencial registrado muestra una deflexión generalmente positiva.

Actualmente existe una técnica avanzada de registro llamada BSPM (Body Surface Potential Maps por sus siglas en inglés) consistente en registrar el potencial en un mayor número de puntos del torso y generar con ello mapas de potencial superficial como los mostrados en la Figura 21. Esta técnica presenta dos ventajas importantes. Por un lado, la utilización de un mayor número de electrodos permite el registro de eventos no detectables en el ECG de 12 derivaciones, pudiendo diagnosticar nuevas patologías (Carley, 2003, Finlay et al., 2005). Por otro, la mayor densidad de información facilita la creación de mapas de color asociados al rango de potencial, facilitando la comprensión espacio-temporal de la señal superficial y la utilización de técnicas de procesado más específicas.

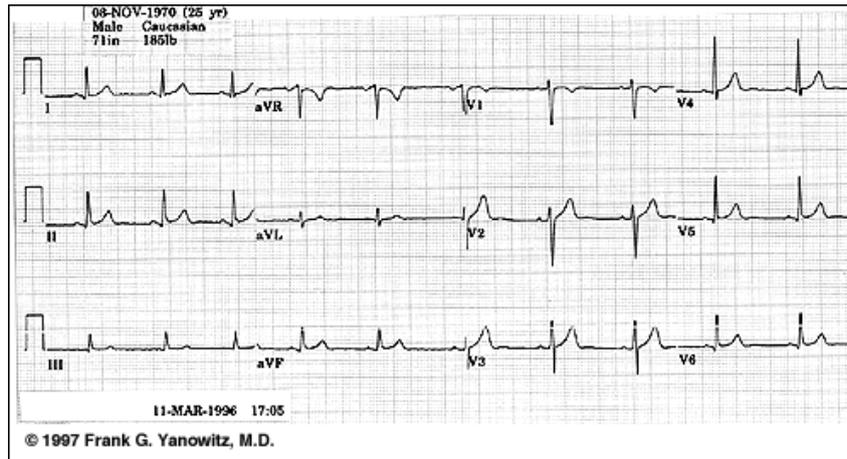


Figura 20: ECG normal en el sistema de 12 derivaciones (Yanowitz, 2010)

Sin embargo, el BSPM tiene también algunos inconvenientes. En relación al número y distribución de los puntos a registrar para la generación del BSPM, no existe según (Hoekema et al., 1999b) un estándar comúnmente utilizado. El número puede variar entre 32 y 256 localizados en diversos puntos sobre la superficie del torso. Por otro lado, el BSPM no es una técnica aceptada clínicamente debido a la complejidad asociada al propio proceso de adquisición. La alta densidad de electrodos utilizados hace que el sistema de fijación sobre el torso sea complejo y genere mucho ruido en algunas de las derivaciones. Esta limitación ha sido paliada gracias a un nuevo sistema de sujeción de electrodos desarrollado y patentado por miembros del grupo de investigación en Bioingeniería de ITACA (Guillem et al., 2008).

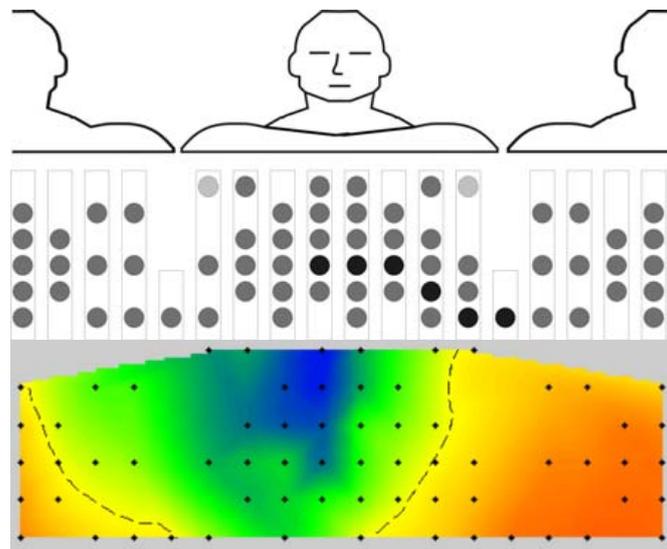


Figura 21: Posición de los electrodos de registro (Guillem et al., 2009) y mapa de potencial superficial asociado a una propagación sinusal real proporcionado por la Dra. Guillem (grupo de investigación en Bioingeniería de ITACA, UPV).

Finalmente, autores como (Lux et al., 1978, Hoekema et al., 1999a) sostienen que existe redundancia de información cuando el número de electrodos pasa de 30 a 64.

Todas estas limitaciones hacen que el BSPM no sea una técnica diagnóstica utilizada habitualmente en la práctica clínica, obligando a un estudio detallado tanto del número y ubicación de los electrodos como de la propia señal registrada en superficie para optimizar así la configuración (Pedron-Torrecilla, 2010). En este sentido, técnicas basadas en modelización electrofisiológica pueden ayudar a definir patrones esperados de potencial eléctrico en superficie así como a establecer la configuración óptima de los electrodos de registro.

2.4 Modelización computacional

Gran cantidad de procesos biológicos ocurren, de forma natural, a distintas escalas. En el campo de la electrofisiología cardíaca, se pueden diferenciar fácilmente las escalas celular, tisular y las escalas macroscópicas de órgano completo y torso. A nivel celular, el intercambio iónico a través de la membrana de la célula es el proceso responsable de la generación de los potenciales de acción. A su vez, la unión anatómica y electrofisiológica entre las distintas células cardíacas facilita la propagación de estos potenciales de acción por todo el tejido cardíaco permitiendo la contracción (sístole) y relajación (diástole) del corazón. A escala macroscópica, el corazón completo se puede considerar, en una primera aproximación, como una única fuente de potencial capaz de generar señales de intensidad suficiente para ser registradas en la superficie del torso. Finalmente, el torso humano se comporta como un conductor volumétrico heterogéneo y limitado que ofrece una resistencia variable al paso del frente de onda eléctrico.

Las cuatro escalas mencionadas son, en realidad, una representación simplificada del comportamiento natural del miocito, el miocardio, el corazón y el torso. Es decir, son modelos cuyo único objetivo es facilitar la comprensión de los procesos biológicos analizando para ello los diferentes niveles de forma individualizada. Este tipo de análisis es lo que se conoce como modelización multiescala (Tabla 3).

Para que un modelo multiescala pueda ser considerado una representación aceptable de la realidad, ha de responder a una serie de preguntas teóricas bien definidas por (Fish, 2009):

- ¿Qué información ha de ser transferida necesariamente de una escala a otra?
- ¿Qué principios han de ser satisfechos durante el proceso de transferencia?

Sólo dando respuesta a estas preguntas será posible construir modelos multiescala capaces de reproducir el comportamiento electrofisiológico cardíaco y entender el proceso de propagación eléctrica desde el miocito hasta la superficie del torso.

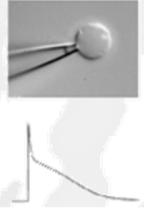
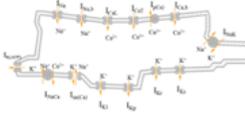
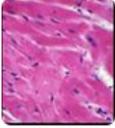
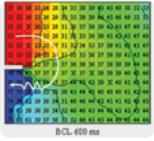
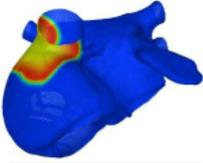
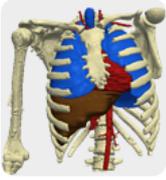
Escala biológica	Modelo computacional	
		Celular
		Tisular
		Órgano
		Torso

Tabla 3: Niveles del modelo cardiaco multiescala

2.4.1 Modelos eléctricos de miocito auricular

El primer modelo de potencial de acción cardíaco fue desarrollado hace 50 años por (Noble, 1960) en base a los estudios previos realizados por (Hodgkin and Huxley, 1952) quienes consideraban la membrana celular como un conjunto de canales iónicos, esto es, proteínas incrustadas con un pequeño orificio o compuerta en su región central. Esta compuerta era la que permitía el paso o bloqueo de los diferentes iones en función de factores como el potencial de membrana, el tiempo, el pH, las concentraciones de ciertos iones o la presencia de moléculas de fármacos específicos. Con el canal abierto, los iones de Na^+ , K^+ o Ca^{2+} pueden atravesar la membrana movidos por fuerzas bien de difusión (gradiente de concentraciones a ambos lados de la membrana) bien por campo eléctrico.

Teniendo en cuenta que la membrana celular separa el medio intracelular del extracelular y que existen portadores a ambos lados de la misma con capacidad para atravesarla en función de fuerzas de difusión y campo eléctrico, la membrana puede modelizarse con un circuito eléctrico equivalente como el mostrado en la Figura 22.

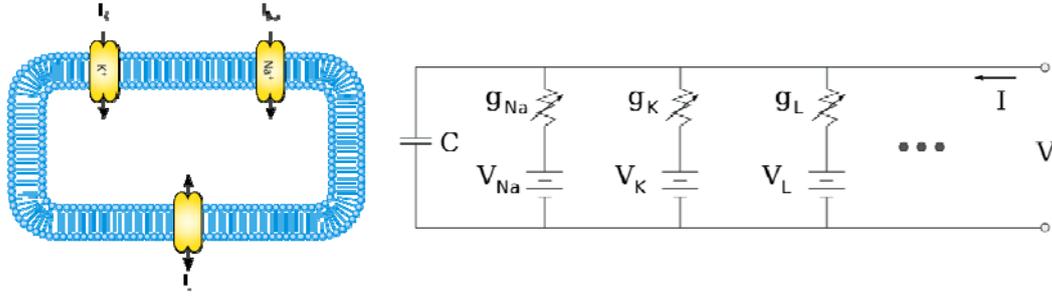


Figura 22: Representación de la membrana celular (izquierda) y circuito equivalente (derecha).
Modelo original de (Hodgkin and Huxley, 1952)

En este circuito, C es la capacidad de la membrana celular con un valor aproximado de $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$, g_j representa el valor de conductancia eléctrica asociada a los distintos iones j (sodio, potasio, calcio, etc.) y V_j es el potencial electroquímico de reposo o equilibrio para cada ion j . Este potencial viene definido por la Ecuación de Nerst:

$$E_j = \frac{RT}{zF} \cdot \ln \left(\frac{[C]_{ej}}{[C]_{ij}} \right) \quad (2)$$

donde $[C]_{ij}$ y $[C]_{ej}$ son la concentración del ion j en el medio intracelular y extracelular respectivamente, R es la constante de los gases (8.3144 J/mol K), T es la temperatura absoluta en grados Kelvin, z es la cantidad de moles de electrones que participan en la reacción y F la constante de Faraday (96500 C/mol).

Se puede calcular entonces el potencial de membrana a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot I_{ion} \quad (3)$$

donde C_m es la capacidad de la membrana celular e I_{ion} es la suma total de las corrientes que atraviesan la membrana.

Por otro lado, la corriente que atraviesa cada canal puede ser representada por:

$$I_j = g_j \cdot (V_m - E_j) \quad (4)$$

de tal forma que:

$$I_{ion} = \sum_{j=1}^n g_j \cdot (V_m - E_j) \quad (5)$$

donde V_m es el potencial de membrana, E_j es el potencial de equilibrio del canal asociado al ion j , y g_j es un valor de conductancia, variable con el tiempo. Según la teoría del modelo de Hodgkin y Huxley, este valor de conductancia viene dado por la siguiente ecuación:

$$g_j(t) = \theta_j \cdot \gamma_j \cdot f_j(t) \quad (6)$$

donde θ_j es la densidad de canales del ion específico j , γ_j es la conductancia unitaria de los canales de iones j y $f_j(t)$ es la fracción de canales abiertos, en tanto por uno, en un instante determinado. Si bien θ_j y γ_j son específicos del tipo de célula y del tipo de canal iónico, la fracción de canales abiertos $f_j(t)$ depende de otros factores como el voltaje, la concentración intra y extracelular del ion j o de sustancias que puedan potenciar o inhibir el comportamiento del canal. Si el número de canales de un ion j es elevado, la fracción de canales abiertos será equivalente a la probabilidad de que un sólo canal de ese tipo esté abierto.

Es posible ahora deducir las ecuaciones matemáticas que modelizan el comportamiento de cualquier canal iónico. Para ello, es necesario introducir el concepto de compuerta, esquematizado en la Figura 23:

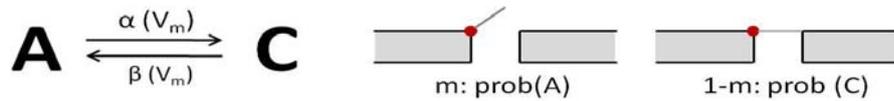


Figura 23: Representación esquemática de una compuerta según la teoría de (Hodgkin and Huxley, 1952)

Según la teoría de Hodgkin y Huxley, el canal iónico posee una serie de compuertas que abren y cierran modulando la corriente que pasa por el canal. Si el canal está completamente abierto (compuerta abierta, A), se tiene que $f_j(t) = 1$ y por tanto $g_j(t)$ es máxima. Sin embargo, si el canal está cerrado (compuerta cerrada, C), $f_j(t) = 0$ y $g_j(t) = 0$ indicando que el canal iónico no permite el paso de iones.

Este modelo define también las tasas de apertura (α) y cierre (β) del canal, lo que permite llegar a la expresión correspondiente a la probabilidad de apertura del canal como:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha \cdot (1 - m) - \beta \cdot m = \frac{m_\infty(V_m) - m(t)}{\tau_m(V_m)} \quad (7)$$

donde m es la probabilidad de apertura del canal, $m_\infty(V_m)$ es el valor estacionario de la probabilidad de apertura para un determinado potencial de membrana y $\tau_m(V_m)$ es la constante de tiempo de activación del canal. Aplicando métodos de ajuste adecuados, se pueden obtener las expresiones asociadas a $m_\infty(V_m)$ y $\tau_m(V_m)$:

$$m_\infty = \frac{\alpha(V_m)}{\alpha(V_m) + \beta(V_m)} \quad \tau_m = \frac{1}{\alpha(V_m) + \beta(V_m)} \quad (8)$$

Un canal puede tener más de una compuerta del mismo tipo, o compuertas de tipos diferentes. La compuerta se llama de activación cuando ésta se abre al aumentar el potencial de membrana. Sin embargo, si al aumentar el potencial, la compuerta tiende a cerrarse, se denomina de inactivación.

Se recomienda una lectura del modelo original propuesto por (Hodgkin and Huxley, 1952) para mayor detalle sobre las ecuaciones aquí presentadas.

A partir de este primer modelo y de la aparición de las técnicas de *voltage clamp* (Cole et al., 1991) y *patch clamp* (Hamill et al., 1981) para la obtención de medidas experimentales de las corrientes que atraviesan la membrana, se han desarrollado numerosos modelos de membrana celular fundamentalmente focalizados en ventrículo animal. El primero de ellos, publicado por (Beeler and Reuter, 1977), incluía la dinámica intracelular del calcio en el cálculo del potencial de acción. Más tarde, (Luo and Rudy, 1994a, Luo and Rudy, 1994b) utilizaron registros experimentales para desarrollar un modelo de miocito de cerdo. Posteriormente, (Jafri et al., 1998) sustituyeron el canal de calcio convencional por el canal de calcio tipo L y un receptor de rianodina. Respecto a este canal, (Williams et al., 2010, Jafri, 2012) han incorporado recientemente un nuevo tipo de modelo, basado en los estados probabilísticos de Markov (Fink and Noble, 2009).

Entre los modelos celulares humanos, también son más abundantes los ventriculares. Entre éstos, cabe destacar los modelos propuestos por (Priebe and Beuckelmann, 1998), (ten Tusscher et al., 2004), (Iyer et al., 2004) o (Grandi et al., 2010).

Modelos de miocito auricular, por su parte, vienen siendo estudiados desde que (Hilgemann and Noble, 1987) desarrollaron un modelo auricular de conejo y (Earm and Noble, 1990) estudiaron matemáticamente, y en base a este desarrollo previo, la dinámica celular del calcio. Otros modelos fueron desarrollados posteriormente, entre los que cabe destacar el modelo de marcapasos celular de rana propuesto por (Rasmusson et al., 1990), el de célula sinusal desarrollado por (Demir et al., 1994) o el modelo de (Lindblad et al., 1996) quienes propusieron un modelo de membrana celular para aurícula de conejo. Los primeros modelos de célula auricular humana fueron desarrollados por (Courtemanche et al., 1998) y (Nygren et al., 1998) en base a datos experimentales. Más recientemente, otros autores han propuesto nuevos modelos basados en estudios teóricos y experimentales sobre potenciales bloqueadores de la corriente I_{Kr} (Tsujiyama et al., 2007), incluyendo modificaciones relativas a la dinámica de los procesos de repolarización (Maleckar et al., 2009), analizando la dinámica celular en procesos patológicos de fibrilación auricular (Grandi et al., 2011) o incorporando un modelo específico de retículo sarcoplásmico en la estructura celular (Koivumaki et al., 2011).

2.4.2 Modelos de aurícula

Los modelos de célula pueden, a su vez, ser acoplados entre sí para modelar el tejido auricular. Este acoplamiento es la base para el desarrollo de modelos tisulares y de órgano completo permitiendo la simulación de la propagación del potencial de acción a través del miocardio. La propagación implica, a escala tisular, no solo el comportamiento de las corrientes iónicas respecto al potencial de membrana, si no la propagación de estas corrientes entre una célula y otra. La forma adecuada de conceptualizar este binomio es mediante un modelo de

reacción-difusión donde la parte reactiva hace referencia a las corrientes iónicas, y la difusiva define la propagación entre células vecinas.

Bajo esta aproximación, los inicios de la modelización auricular estuvieron centrados principalmente en el desarrollo de modelos de tejido cardíaco uni- y bidireccionales, con el único interés de analizar la propagación tisular de los potenciales de acción celulares. Con esta idea, y utilizando modelos tisulares 2D, autores como (Wu et al., 1998) analizaron la anatomía de los músculos pectíneos y su efecto en la generación y mantenimiento de arritmias. Posteriormente, (Xie et al., 2002, Kneller et al., 2002), analizaron el efecto de los factores condicionantes de la estabilidad del frente de onda. Más recientemente, (Zhang et al., 2005, Pandit et al., 2005, Clayton and Taggart, 2005) estudiaron los mecanismos que favorecen la iniciación y mantenimiento de mecanismos reentrantes.

Dada la importancia de factores como la geometría, la anisotropía en la conducción y la dirección de las fibras para una propagación realista del potencial de acción, paralelamente a la evolución de modelos tisulares, fueron apareciendo modelos 3D de aurícula anatómicamente realistas. Así, se pasó de los primeros modelos tridimensionales simplificados de (Virag et al., 2002, Vigmond et al., 2004, Jacquemet, 2004) para estudiar los frentes de propagación, la generación de arritmias auriculares y las señales de superficie, a modelos algo más realistas como los desarrollados por (David M. Harrild, 2000) y (Seemann et al., 2006). El primero de ellos tiene en cuenta estructuras anatómicas complejas, pero sin incorporar factores importantes como la heterogeneidad electrofisiológica o la orientación de fibras. El segundo, si bien tiene en cuenta las heterogeneidades, da menos importancia a la orientación de fibras musculares.

El primer modelo auricular que tuvo en consideración tanto las propiedades anatómicas como electrofisiológicas de las distintas regiones fue el desarrollado por (Ruiz-Villa, 2010) y posteriormente validado por (Tobón, 2010). Este modelo permitió, entre otras cosas, evaluar el efecto de diferentes factores electrofisiológicos sobre los patrones de propagación sinusal y de arritmias auriculares, desarrollar técnicas para la localización de focos ectópicos generadores de arritmias o simular la eficacia de los procedimientos de ablación por radiofrecuencia habituales en el tratamiento de arritmias auriculares.

Más recientemente, otros modelos auriculares humanos como el propuesto por (Aslanidi et al., 2011) incorporan una reconstrucción anatómica más realista del NSA a partir de imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética (DTMRI). Estas imágenes, disponibles gratuitamente en el repositorio del proyecto denominado *The visible human* (Spitzer et al., 1996), están permitiendo en la actualidad segmentar imágenes reales del corazón y obtener mallas geométricas de gran precisión.

Paralelamente, investigadores en la Universidad de Utah han desarrollado un protocolo mejorado de adquisición de imágenes por resonancia magnética (MRI) para la extracción de información específica del substrato anatómico de la aurícula de cada paciente (Oakes et al., 2009). El objetivo era mejorar la capacidad de

predicción durante la evolución de patologías auriculares tras el tratamiento, sin embargo las técnicas de segmentación aplicadas para el reconocimiento de la anatomía auricular son muy simples y requieren de la intervención del usuario. Otras técnicas de segmentación más sofisticadas, desarrolladas por (Ecabert et al., 2008, Karim et al., 2012) en el seno del proyecto europeo euHeart, permiten sin embargo una reconstrucción completa del corazón con gran detalle y calidad.

Existe mucha literatura focalizada en el reconocimiento de patrones auriculares, con el objetivo de identificar y clasificar los distintos fenotipos de pacientes (Ardekani et al., 2009, De Craene et al., 2012). Sin embargo, y aunque están surgiendo algunas iniciativas al respecto (Gloschat et al., 2011), la falta de datos clínicos de calidad implica que estas técnicas no han sido del todo adaptadas a la investigación de la anatomía auricular. En los trabajos propuestos por (Krueger et al., 2011, Zhao et al., 2012) se incorpora información anatómica sub-estructural extraída de experimentos histológicos en modelos computacionales de aurícula. No obstante, un mayor número de experimentos serán necesarios para llegar a una modelo anatómico que sea representativo de la estructura auricular (Ho et al., 2012).

En relación a los métodos numéricos, los primeros modelos de reacción-difusión estaban basados en la asunción de que toda la resistencia eléctrica del tejido provenía de la propia conexión entre células vecinas y que el medio extracelular era un conductor perfecto. De esta forma, el acoplamiento eléctrico entre los miocitos cardíacos y la conducción a través del tejido miocárdico puede definirse matemáticamente por medio de un modelo bidominio de reacción-difusión. Propuesto por primera vez por (Schmitt, 1969), la formulación matemática de este modelo comenzó con los trabajos de (Tung, 1978), (Spach et al., 1979), (Geselowitz and Miller, 1983) y (Plonsey and Barr, 1987), mientras que las validaciones a través de estudios experimentales se iniciaron con los trabajos de (Henriquez, 1993).

El modelo bidominio considera el tejido cardíaco compuesto por dos dominios, intra- y extracelular, que coexisten espacialmente. Necesita por tanto de una definición de las corrientes iónicas transmembrana, del potencial de membrana y del potencial extracelular (Henriquez, 1993, Potse et al., 2006a). Se puede entender fácilmente la formulación matemática del modelo partiendo de la utilización de la Ley de Ohm aplicada a las corrientes de los dos dominios, tal como muestran las siguientes ecuaciones:

$$J_i = -\mathbf{M}_i \nabla V_i \qquad J_e = -\mathbf{M}_e \nabla V_e \qquad (9)$$

donde J_i y J_e son las densidades de corriente en los medios intra y extracelular, \mathbf{M}_i y \mathbf{M}_e son los tensores de conductividad respectivos y V_i y V_e son los potenciales a ambos lados de la membrana.

Por otro lado, la membrana celular actúa como un capacitor, compensando la carga a ambos lados, de tal forma que la carga acumulada en cualquier instante y en cualquier punto de la misma es cero:

$$\frac{\partial}{\partial t}(q_i + q_e) = 0 \quad (10)$$

donde q_i y q_e son las cargas en el medio intra y extracelular respectivamente.

Puesto que el flujo de corriente en cada punto ha de ser igual a la suma de la acumulación de carga y la corriente iónica saliente, se llega fácilmente a las siguientes expresiones, donde el signo positivo define, por consenso, una corriente moviéndose del espacio intracelular hacia el extracelular:

$$-\nabla \cdot J_i = \frac{\partial q_i}{\partial t} + \chi I_{ion} \quad -\nabla \cdot J_e = \frac{\partial q_e}{\partial t} - \chi I_{ion} \quad (11)$$

donde I_{ion} es la corriente a través de la membrana y χ es el área de la membrana por unidad de volumen. Uniendo las expresiones (10) y (11), se llega fácilmente a la ecuación de conservación de la corriente, dada por:

$$\nabla \cdot J_i + \nabla \cdot J_e = 0 \quad (12)$$

Remplazando las ecuaciones dadas por (9) en la ecuación (12), se llega a la siguiente expresión:

$$\nabla \cdot (M_i \nabla V_i) + \nabla \cdot (M_e \nabla V_e) = 0 \quad (13)$$

El potencial de la membrana celular V_m depende tanto de la diferencia de potencial entre el medio intra y extracelular como de la capacidad de membrana según la ecuación:

$$V_m = \frac{q}{\chi C_m} = \frac{q_i - q_e}{2 \cdot \chi C_m} \quad (14)$$

Operando con las ecuaciones dadas por (10) y (14), se llega fácilmente a la siguiente expresión:

$$\chi C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial (q_i - q_e)}{\partial t} = \frac{\partial q_i}{\partial t} = -\frac{\partial q_e}{\partial t} \quad (15)$$

Si se remplaza la expresión (15) en la ecuación (11) y se vuelve nuevamente a la expresión dada por (9), se llega a:

$$\nabla \cdot (D_i \nabla V_i) = \chi C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \quad D_i = \frac{M_i}{\chi} \quad (16)$$

donde D representa el vector de difusión.

Para llegar finalmente a las ecuaciones que definen el modelo bidominio según (Tung, 1978), es necesario eliminar la dependencia respecto a V_i , quedando:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \text{ en } \Omega_H \quad (17)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla V_e) = 0 \text{ en } \Omega_H \quad (18)$$

donde Ω_H representa el dominio espacial ocupado por el corazón.

Para resolver este sistema de ecuaciones, es necesario establecer las condiciones de contorno suponiendo que el corazón está rodeado de un medio no conductor. Con esta hipótesis, la componente normal de las corrientes intra y extracelular ha de ser cero en el contorno, $\partial\Omega_H$, y por tanto, las condiciones de contorno quedan establecidas con las expresiones siguientes:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V + \mathbf{D}_i \nabla V_e) = 0 \text{ en } \partial\Omega_H \quad (19)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla (\mathbf{D}_e \nabla V_e) = 0 \text{ en } \partial\Omega_H \quad (20)$$

El sistema formado por las ecuaciones (17), (18), (19) y (20) definen el modelo bidominio. Su resolución numérica resulta significativamente costosa en términos computacionales, por lo que es habitual establecer una serie de simplificaciones que limitan el problema a un único dominio, el medio intracelular (Henriquez and Papazoglou, 1996). Estas simplificaciones establecen dos supuestos:

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

Se puede considerar por tanto que los tensores de conductividad tienen igual variación anisotrópica, es decir que $\mathbf{D}_e = \lambda \cdot \mathbf{D}_i$. Siendo λ un factor de escala, es posible eliminar \mathbf{D}_e de las ecuaciones (17) y (18), rescribiéndolas como sigue:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \text{ en } \Omega_H \quad (21)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + (1 + \lambda) \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = 0 \text{ en } \Omega_H \quad (22)$$

Reordenando estas dos expresiones y operando, se llega a la formulación del modelo monodominio:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \text{ en } \Omega_H \quad (23)$$

con una única condición de contorno dada por:

$$\mathbf{n} \cdot \nabla (\mathbf{D} \nabla V) = 0 \text{ en } \partial\Omega_H \quad (24)$$

Resulta evidente que el modelo monodominio conlleva una complejidad numérica y computacional inferior al modelo bidominio. Éste implica la resolución de una ecuación parabólica no lineal acoplada a una ecuación elíptica. Sin embargo, el modelo monodominio, como se puede deducir a partir de (23), puede ser resuelto mediante una ecuación parabólica en derivadas parciales que modela un fenómeno de reacción-difusión. La parte reactiva viene representada por I_{ion} , gobernada por el modelo celular, mientras que la parte difusiva hace referencia a la propagación del potencial de acción en el tejido cardíaco.

2.4.3 Modelos de torso

Desde los primeros estudios realizados por (Frank, 1955), en los que se analizaba la representación de líneas equipotenciales y el movimiento del vector dipolo cardiaco sobre la superficie de un modelo físico de torso homogéneo, el interés por desarrollar un modelo de torso realista ha ido en aumento con el paso de los años.

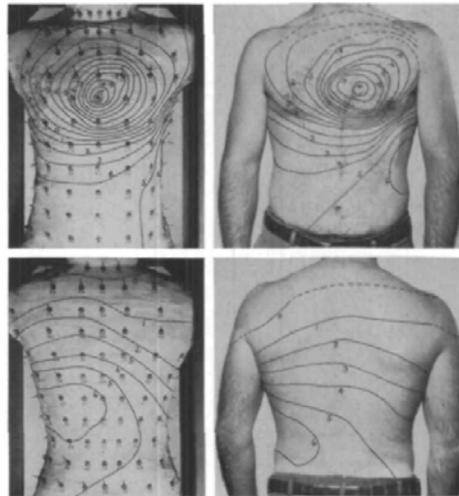


Figura 24: Modelo de torso propuesto por (Frank, 1955)

Los primeros modelos computacionales de torso trataban de representar un medio finito, homogéneo e isótropo, sin tener en cuenta variaciones de conductividad introducidas por los distintos órganos y tejidos. Destacan en este sentido los trabajos de (Rudy and Plonsey, 1980), (Abboud et al., 1991), (Leon and Horacek, 1991) quienes estudiaron las variaciones introducidas en el potencial de superficie debidas a cambios en la geometría del conductor volumétrico.

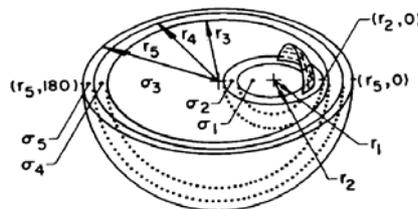


Figura 25: Modelo de torso propuesto por (Rudy and Plonsey, 1980)

A partir de estos primeros modelos, la evolución hacia nuevas aproximaciones más realistas permitió abordar matemáticamente el problema directo en electrofisiología. Estos nuevos desarrollos trataban de conseguir un doble objetivo.

Por un lado, mejorar la geometría del modelo en base a imágenes de resonancia magnética, tomografía axial computerizada o ultrasonidos. Por otro, incorporar las distintas heterogeneidades y anisotropías asociadas a los distintos órganos y tejidos.

El modelo desarrollado por (MacLeod et al., 1991) fue de los primeros en tener en cuenta las propiedades eléctricas de órganos y tejidos. Este modelo fue desarrollado en base a 116 imágenes transversales de resonancia magnética de un único sujeto. Incluía así la heterogeneidad de tejidos como la piel, la grasa, el músculo, el hueso o los vasos sanguíneos, además de órganos como los pulmones y el corazón, presentando cada una de estas regiones un valor de conductividad eléctrica diferente.

Por su lado, (Weixue and Ling, 1996) definieron un modelo que, si bien era menos realista anatómicamente, facilitaba el análisis matemático de la propagación eléctrica a través de los distintos órganos y tejidos sin utilizar recursos computacionales excesivos. Este modelo, formado por 412 nodos y 820 elementos (triángulos), incorporaba las superficies del torso, pulmones, sangre, músculo esquelético y corazón. Recientemente, este mismo modelo ha sido utilizado por (Aslanidi et al., 2011) y (Colman et al., 2011) para el cálculo de series temporales de potencial sobre la superficie del torso y la localización del foco generador de arritmias en base a la morfología de la onda P.

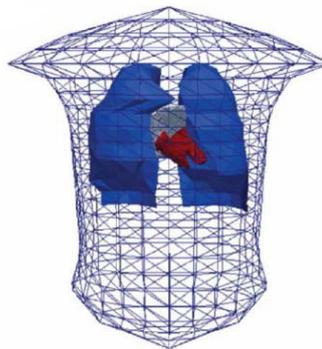


Figura 26: Modelo de torso propuesto por (Weixue and Ling, 1996)

Más tarde, y partir de la extensa base de datos disponible en el proyecto *The visible human* (Spitzer et al., 1996) y de la evolución de las técnicas de segmentación y mallado por elementos finitos y de contorno, se puede encontrar en la literatura una importante variedad de modelos computacionales. Así, autores como (Sachse et al., 2000) proporcionaron un modelo de geometría anatómica tridimensional del cuerpo humano completo con 370 millones de elementos cúbicos de 1mm^3 en el que se incluía como novedad la dirección de fibras musculares sobre el miocardio. Por otro lado, investigaciones realizadas por (Bradley et al., 2000), (Bauer et al., 2010, Keller et al., 2010) y (Weber et al., 2011) sobre modelos realistas de torso han permitido analizar en profundidad el efecto de la conductividad asociada a las distintas inhomogeneidades.

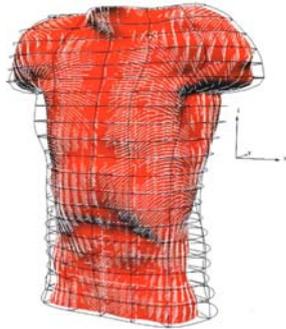


Figura 27: Modelo de torso propuesto por (Bradley et al., 2000)

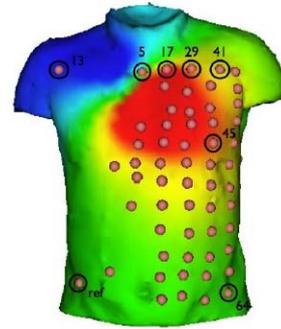


Figura 28: Modelo de torso y electrodos superficiales propuesto por (Bauer et al., 2010, Keller et al., 2010)

En los últimos años, la evolución en la modelización electrofisiológica del torso humano ha estado encaminada, igual que con los modelos de aurícula, hacia un diagnóstico y tratamiento personalizado de cada individuo en base a parámetros específicos de éste. Uno de los primeros métodos utilizados para el desarrollo de modelos de torso específicos fue el propuesto por (Cheng et al., 2005) quien utilizó una técnica combinada de escáner superficial y seguimiento magnético para determinar la posición y orientación del escáner, construyendo con ello un modelo de torso específico del paciente bajo estudio. Más recientemente, los modelos inhomogéneos propuestos por (Lenkova et al., 2012) y (Krueger et al., 2012) permiten incluso adaptar la forma del torso a distintos tipos de pacientes con el objetivo de abordar numéricamente el problema inverso y, por tanto, determinar el mecanismo asociado a cambios en la activación y ritmo cardíacos.

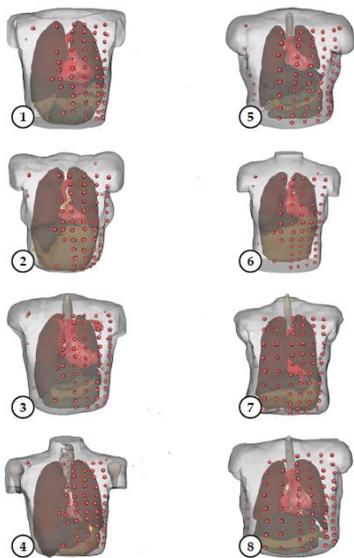


Figura 29: Modelos de torso específicos de 8 pacientes con diversas configuraciones de electrodos superficiales propuestos por (Krueger et al., 2012)

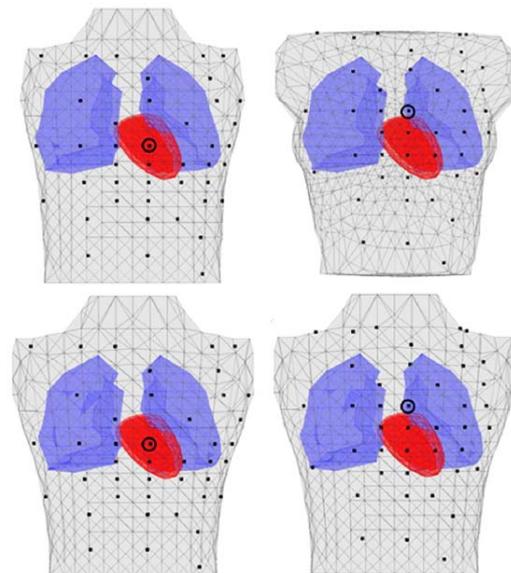


Figura 30: Modelos de torso específicos de un único paciente con distintas configuraciones de electrodos propuesto por (Lenkova et al., 2012)

Desde el punto de vista del formalismo matemático, es evidente que cualquier modelo multiescala que incluya el torso y que esté diseñado para resolver el

problema directo en electrofisiología ha de incorporar los tres ingredientes fundamentales: un modelo de la actividad eléctrica del corazón, un modelo realista de torso y algún tipo de condición de acoplamiento corazón-torso (Boulakia et al., 2010).

El planteamiento matemático genérico para la propagación por el tejido auricular ha sido descrito anteriormente. El paso siguiente es por tanto introducir las condiciones que delimitan la transmisión del potencial eléctrico entre el modelo de aurícula y el modelo de torso. Existen en la literatura dos posibles planteamientos. El primero considera que el corazón está totalmente acoplado al torso y por tanto las condiciones impuestas a la interfaz corazón-torso, $\partial\Omega_{H-T}$, según (Krassowska and Neu, 1994, Pullan et al., 2005, Sundnes et al., 2006), son:

$$V_e = V_T \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (25)$$

$$\mathbf{D}_e \nabla V_e \cdot \mathbf{n} = \mathbf{D}_T \nabla V_T \cdot \mathbf{n} \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (26)$$

donde \mathbf{D}_T y V_T representan el tensor de conductividad y el potencial en la región del torso.

Una alternativa distinta se basa en considerar que el corazón y el torso no están acoplados eléctricamente (Boulakia et al., 2010). De esta manera, la retroalimentación eléctrica que el corazón ejerce sobre el corazón puede ser despreciada, sustituyendo la ecuación (26) por la siguiente (Potse et al., 2006a):

$$\mathbf{D}_e \nabla V_e \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (27)$$

Una vez establecidas las condiciones de la frontera que separa el corazón y el torso con uno u otro método, resta por calcular el potencial en el torso. Bajo condiciones cuasi-estacionarias, (Malmivuo, 1995), el torso puede ser considerado como un conductor pasivo, lo cual permite afirmar que el potencial satisface la ecuación de Laplace en todo el dominio del torso Ω_T :

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_T \nabla V_T) = 0 \text{ en todo } \Omega_T \quad (28)$$

El sistema de ecuaciones que define la propagación en el torso queda por tanto satisfecha con la ecuación anterior, pero añadiendo una nueva condición en la superficie exterior del torso. Esta nueva condición establece que la corriente en la superficie del torso $\partial\Omega_T$ no puede salir hacia el exterior, y por tanto:

$$\mathbf{D}_T \nabla V_T \cdot \mathbf{n}_T = 0 \text{ en } \partial\Omega_T \quad (29)$$

Algunos autores como (Sachse, 2004, Pullan et al., 2005, Sundnes et al., 2006) han presentado simulaciones matemáticas de la electrofisiología cardíaca sin tener en cuenta la obtención del ECG a partir de los modelos de reacción-difusión. Sin embargo, los trabajos realizados por (Lines et al., 2003, Potse et al., 2003, Potse et al., 2009, Trudel et al., 2004, Keller et al., 2007) sí tienen en cuenta la formulación bidominio o monodominio, pero solo los propuestos por (Potse et al., 2003, Potse

et al., 2009) proporcionan como resultado la simulación de las derivaciones estándar de los electrocardiogramas. Para el cálculo de estos resultados, los autores tuvieron en cuenta la actividad eléctrica del corazón y un desacople corazón-torso asumiendo que el corazón está aislado y genera múltiples dipolos en el interior del torso.

2.5 Arritmias auriculares

Según la Fundación Española del Corazón, las arritmias auriculares son alteraciones del ritmo cardíaco a nivel supraventricular, es decir, por encima del haz de His, bien en las aurículas bien en el nodo auriculoventricular. En función de la frecuencia cardíaca, las arritmias se pueden clasificar en taquicardias, para frecuencias superiores a 100 latidos por minuto (lpm), o bradicardias, si la frecuencia es inferior a 60 lpm. Otra posible clasificación de estas arritmias podría hacerse en función de si su carácter es permanente, llamada entonces arritmia persistente, o por el contrario aparece en momentos puntuales, denominándose entonces paroxística.

Una posible clasificación de las taquicardias auriculares puede realizarse en función del mecanismo electrofisiológico y el sustrato anatómico, dividiendo estas arritmias en taquicardias macro-reentrantes, taquicardias auriculares focales y fibrilación auricular (Lesh et al., 1996).

2.5.1 Flúter auricular

El flúter auricular común (o tipo I) es producido por un único circuito reentrante, localizado en la aurícula derecha (Waldo et al., 1977), con sentido de giro anti horario y presentando una despolarización del seno coronario de proximal a distal. Se caracteriza por un rango de frecuencias de 240 a 340 lpm. El flúter tipo II tiene una frecuencia muy superior, llegando a 340-433 lpm.

Según un estudio realizado por (Granada et al., 2000), la incidencia de este tipo de arritmias es muy superior a la que se creía inicialmente, suponiendo 88 de cada 100.000 personas-año siendo una patología que afecta al doble de hombres que mujeres, aumentando la incidencia de forma muy notable con la edad.



Figura 31: Flúter auricular en derivaciones II, III y V1 (Yanowitz, 2010)

El diagnóstico se realiza analizando las ondas de flúter, ondas F como las de la Figura 31, en las derivaciones II, III, aVF y V1 fundamentalmente. Aparecen complejos auriculares de morfología, polaridad y longitud de ciclo constante en forma de dientes de sierra y sin línea de base visible (Almendral, 2001)

2.5.2 Taquicardia auricular

Este tipo de arritmias se originan en el músculo auricular, no precisando de la unión auriculoventricular ni del ventrículo para su inicio y mantenimiento (Almendral, 2001). Aunque no representa un peligro para la vida, su importancia radica fundamentalmente en su morbilidad.

Según un estudio elaborado por (Orejarena et al., 1998) la prevalencia de este tipo de arritmias es de entre 1 y 3 de cada 1000 personas, con una incidencia de 35 de cada 100.000 personas-año. No son, por tanto arritmias frecuentes, representando entorno al 10-15% de los pacientes atendidos en una unidad de arritmias.

Se caracterizan por tener una activación auricular organizada con ondas P bien definidas a una frecuencia que oscila entre 100 y 240 lpm. Morfológicamente, la onda P generada es diferente a la onda P sinusal tanto en amplitud como en eje eléctrico. Si se identifican al menos tres morfologías de onda P diferentes, se trata de una taquicardia auricular multifocal, mientras que si existe una sola morfología distinta de la onda P sinusal, es una taquicardia unifocal.

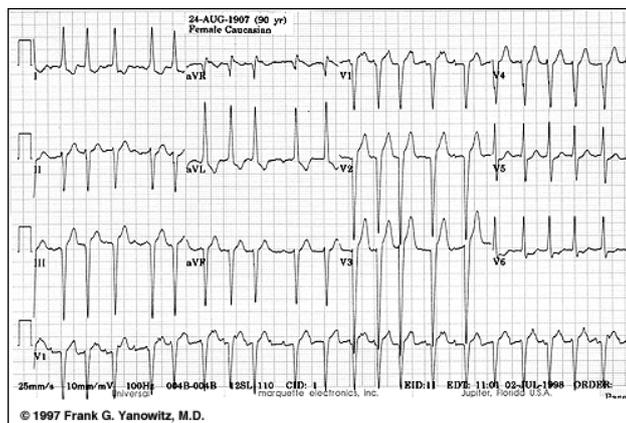


Figura 32: Taquicardia auricular multifocal. (Yanowitz, 2010)

2.5.3 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular consiste en una actividad eléctrica rápida, caótica y desincronizada, sin capacidad para originar contracciones auriculares efectivas. La actividad eléctrica generada en estas condiciones viaja en ondas que giran a través de ambas aurículas, haciendo que estos compartimientos superiores tiemblen o fibrilen a una frecuencia de 300 a 700 lpm.

El estudio Framingham (Kannel et al., 1982, Onundarson et al., 1987) sigue siendo a día de hoy la mejor fuente de información epidemiológica sobre la fibrilación auricular. Este estudio reveló que la incidencia de la fibrilación auricular en la población mayor de 22 años era del 2%, aumentando de forma significativa con la

edad hasta llegar a una prevalencia del 5% en personas mayores de 65 años (Furberg et al., 1994, Harada et al., 1996).

Existen en la literatura distintos abordajes sobre el mecanismo de esta actividad eléctrica caótica. Por un lado, (Moe, 1962) propuso la hipótesis de múltiples ondas reentrantes según la cual la fibrilación auricular conlleva múltiples frentes de ondas simultáneos y cambiantes que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de ondas. Otro abordaje propuesto por (Haissaguerre et al., 1998) se basa en la hipótesis focal en la cual la fibrilación se inicia y mantiene por uno o varios focos de muy alta frecuencia. Éstos son originados principalmente entorno a las venas pulmonares generando frentes de activación que se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante. En los últimos años la teoría sobre la generación y mantenimiento de la fibrilación auricular se apoya en el concepto de rotor, introducido por (Jalife, 2003). Éste considera que la fibrilación es generada por varios latidos ectópicos localizados en las venas pulmonares, cuyos frentes de onda se fragmentan al llegar a la curvatura de la unión veno-auricular, generando dos rotores que giran en sentidos opuestos.

Su diagnóstico pasa por la detección, en las distintas derivaciones del ECG, de oscilaciones irregulares de la línea de base, que producen despolarizaciones auriculares múltiples y desorganizadas con una frecuencia de entre 300 y 700 lpm.

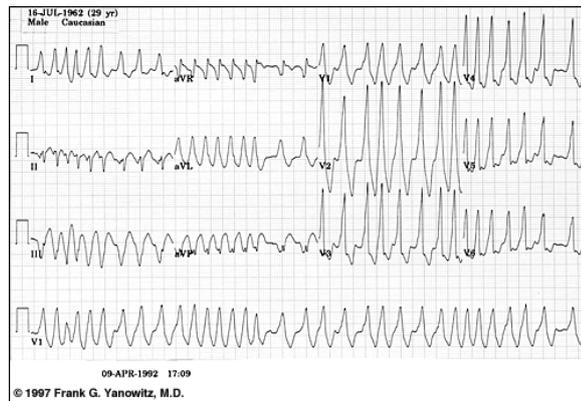


Figura 33: Fibrilación auricular (Yanowitz, 2010)

3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Existen en la literatura numerosos modelos computacionales con el objetivo de caracterizar el comportamiento del miocito auricular humano (Nygren et al., 1998) (Courtemanche et al., 1998, Tsujimae et al., 2007, Maleckar et al., 2009, Grandi et al., 2011, Koivumaki et al., 2011).

También una gran variedad de modelos computacionales tridimensionales describen las características anatómicas y electrofisiológicas del tejido auricular y de la aurícula humana como órgano (Virag et al., 2002, Vigmond et al., 2004, Jacquemet et al., 2003, David M. Harrild, 2000, Seemann et al., 2006, Ruiz-Villa, 2010, Tobón, 2010, Aslanidi et al., 2011).

En la escala macroscópica correspondiente al torso, ha habido una importante evolución desde los primeros modelos anatómicos y electrofisiológicos propuestos por (MacLeod et al., 1991) hasta las últimas aproximaciones formuladas por (Aslanidi et al., 2011, Colman et al., 2011, Lenkova et al., 2012, Krueger et al., 2012) que permiten analizar el efecto de las propiedades electrofisiológicas de los distintos órganos internos.

Todos estos modelos han contribuido al planteamiento e intento de solución del problema directo en electrofisiología y al diseño de aproximaciones para abordar el problema inverso. Sin embargo, hasta este momento, no se había propuesto una solución multiescala realista que permitiera entender los mecanismos generadores de arritmias auriculares y a cómo esta actividad eléctrica se propaga desde el miocito auricular hasta la superficie del torso sin necesidad de utilizar para ello procedimientos invasivos o perjudiciales para la salud de los pacientes.

En el presente trabajo de investigación, la escala celular vendrá descrita por el modelo de miocito auricular propuesto por (Nygren et al., 1998), mientras que para la tisular se utilizará el modelo 3D de aurícula humana anatómicamente realista, previamente desarrollado por (Ruiz-Villa, 2010, Tobón, 2010) en el grupo de investigación en bioelectrónica (GBio-I3BH). Estos modelos quedarán integrados por tanto en el nuevo modelo de torso con el objetivo de estudiar y mejorar los indicadores utilizados en el diagnóstico de patologías auriculares.

Como objetivos específicos, el presente trabajo plantea los siguientes:

- Reconstrucción 3D de los órganos incluidos en el torso y generación de un modelo anatómico computacional que permita simulaciones mediante elementos finitos.
- Revisión del estado del arte y adaptación de las características electrofisiológicas al modelo 3D.
- Simulación biofísica de la propagación del potencial eléctrico en distintos tipos de ritmos auriculares: ritmo básico normal, flúter, taquicardia y diferentes fibrilaciones originadas en puntos específicos de la aurícula.
- Implementación de algoritmos de procesamiento de bioseñales sobre los registros superficiales para extraer información del potencial instantáneo, frecuencia dominante, entropía y diagramas de fase.

- Análisis comparativo de diferentes índices aplicados al estudio de los mapas superficiales de potencial en el torso, y su uso para caracterizar las diferentes arritmias estudiadas.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Modelo anatómico multiescala

4.1.1 Anatomía del modelo de torso. Desarrollo del modelo

Para el diseño del modelo de torso tridimensional se parte de imágenes de resonancia magnética de torso ya segmentadas previamente por investigadores del Centro de Biomedicina Computacional de la Universidad de Utah. Adicionalmente, es necesario un modelo auricular detallado que pueda ser incorporado en el modelo multiescala. En la próxima sección se detallarán las propiedades del modelo auricular utilizado.

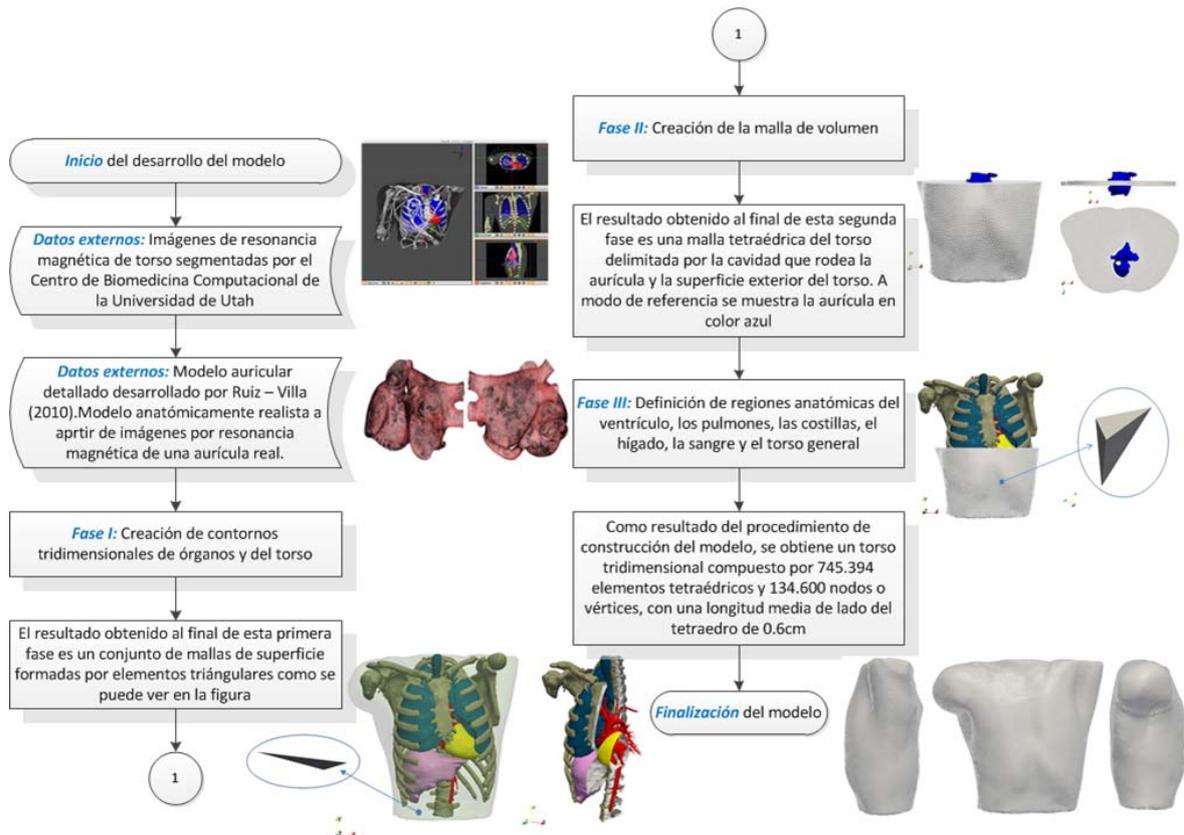


Figura 34: Proceso de desarrollo del modelo de torso 3D

A partir de la segmentación previa de una imagen de torso, el procedimiento de construcción del modelo de volumen puede dividirse, tal como se muestra en la Figura 34, en tres fases principales.

- En la primera fase se obtienen los contornos tridimensionales de los distintos órganos y del propio torso. De esta forma, se generan superficies cerradas de elementos triangulares, independientes y sin intersección entre ellas. Los órganos que incluye el modelo son: el corazón, los pulmones, las costillas, el hígado, la sangre y el torso.
- En la segunda fase se genera una malla de volumen formada por elementos tetraédricos. El modelo volumétrico incluye un hueco interior y la interfaz aurícula-torso, que albergará el modelo auricular escogido.

- El tercer y último paso consiste en asignar cada tetraedro a la región anatómica correspondiente, de forma que ningún elemento pueda pertenecer a dos o más regiones distintas. De esta manera, cada región corresponde a uno de los órganos segmentados previamente.

De una forma más detallada, se describen a continuación los pasos realizados en cada una de las fases. En la sección de Apéndices se detallan las características principales de las herramientas de software utilizadas.

Fase 1. Creación de las mallas de superficie:

- Se crean isosuperficies mediante el software CardioViz3D, a partir de las segmentaciones realizadas previamente en la Universidad de Utah mediante el software Seg3D. Para ello se hace corresponder cada región, definida mediante un nivel de gris específico, con un órgano. Los contornos de estas seis isosuperficies definen la anatomía de cada órgano.
- Cada una de estas superficies es remallada para que su contorno tenga la uniformidad necesaria y la densidad de elementos triángulo suficiente mediante el software Remesh 2.1. En el remallado se comprueba que no existan intersecciones entre elementos de cada región o entre regiones, así como la existencia de agujeros. En caso de intersectar entre sí las mallas de superficie, éstas han de ser separadas, completando posteriormente los huecos generados en la geometría mediante un algoritmo de comprobación y reparación de la malla.
- Las mallas de contorno asociadas a cada región son almacenadas en formato de archivo *.stl (asociado a la herramienta CAD desarrollada por la empresa 3D Systems).
- Con todos los ficheros *.stl se compone un archivo *.stl único para, posteriormente, crear un fichero con formato *.vtk (Visual Toolkit) que las contenga a todas mediante el software Paraview 3.12.
- A continuación se añade la región correspondiente al modelo ventricular desarrollado en GBIO-I3BH. El sistema de referencia ha de ser el mismo para todas las mallas. Dado que el modelo de aurícula es el punto de inicio para el desarrollo de la malla de torso, las superficies asociadas tanto a éste como al ventrículo han de ser trasladadas y rotadas hasta quedar correctamente alineadas con la aurícula. Para ello se utiliza la herramienta Paraview 3.12.

El resultado obtenido al final de esta primera fase es un conjunto de mallas de superficie, formadas por elementos triangulares como se puede observar en la Figura 35, correspondientes a las diferentes regiones.

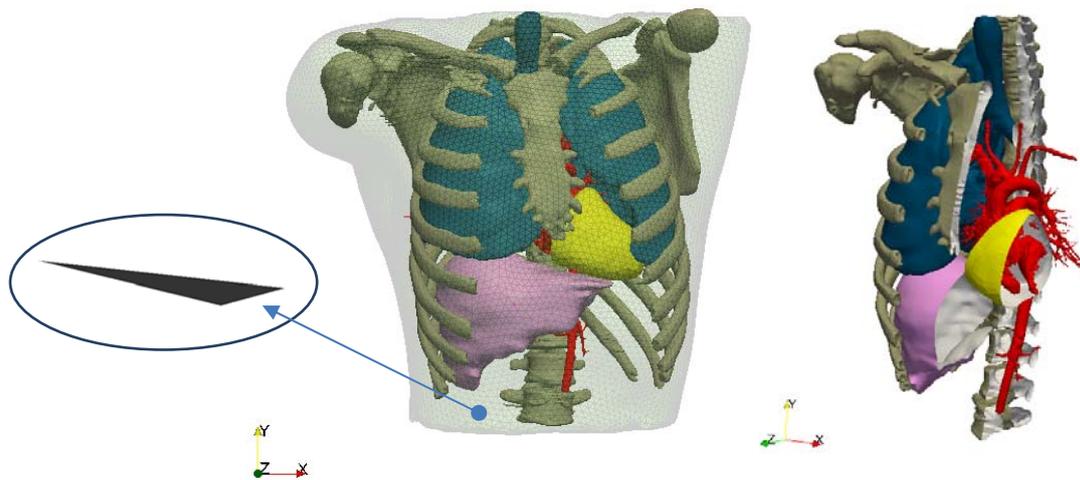


Figura 35: Mallas de superficie. A la izquierda, cada región es mostrada con distintos colores. A la derecha, corte transversal de las superficies internas. Las zonas en gris muestran la parte interna de las superficies.

Fase 2. Creación de la malla de volumen

La segunda fase tiene por objetivo generar la malla de volumen. Los pasos seguidos se detallan a continuación:

- Inicialmente se construye una malla de torso volumétrica que incluye una cavidad para albergar la interfaz aurícula-torso. La aurícula escogida ha sido desarrollada por (Ruiz-Villa, 2010) y (Tobón, 2010). Para crear una cavidad personalizada a esta aurícula, se parte de la superficie externa de la aurícula, se dilata suavemente, y se cierran todos los agujeros formados por venas y válvulas. Esta superficie es la que delimita interiormente el volumen del torso.
- Se fusionan las superficies interior (cavidad) y exterior del torso en un fichero formato *.stl. En este punto hay que adaptar las normales de los elementos triangulares de modo que apunten siempre hacia el exterior del volumen, es decir, las correspondientes a la cavidad apuntarán hacia la aurícula, mientras que las de la superficie exterior apuntarán hacia el exterior del torso. Para ello se ha utilizado Remesh 2.1.
- Se genera la malla de volumen tetraédrica mediante NetGen 4.9.13, especificando, entre otros parámetros, resolución de lado del tetraedro (0.6cm), tamaño máximo de malla y máximo porcentaje de graduación (0.1) para evitar saltos bruscos en la resolución de tetraedros próximos. El software optimiza el número de elementos por radio de curvatura y borde.
- Finalmente, tras un proceso de optimización de mallas, se obtiene una malla refinada y compacta de tetraedros en formato *.vtk, delimitada interiormente por la cavidad ajustada a la aurícula y exteriormente por la superficie del torso. La Figura 36 muestra la malla volumétrica con la aurícula ubicada en el hueco interior a modo de referencia.

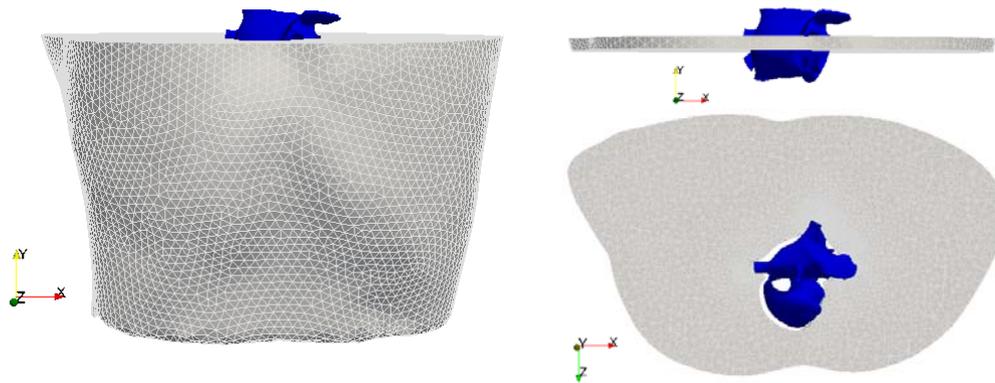


Figura 36: Malla tetraédrica del torso delimitada por el hueco que envuelve la aurícula y la superficie exterior del torso. En color azul, la aurícula a modo de referencia

Fase 3. Asignación de tetraedros a regiones independientes

Una vez generada la malla de tetraedros, es necesario definir las regiones del volumen que corresponden al ventrículo, los pulmones, las costillas, el hígado, la sangre y el torso general. Para ello se ha desarrollado un algoritmo en C++ que determina, en primer lugar, los centroides de todos los tetraedros del volumen. A continuación determina, para cada uno de estos centroides, su posición con respecto a la malla de superficie de los distintos órganos. En caso de estar contenido dentro de un órgano, se le asocia la etiqueta correspondiente, de lo contrario, el tetraedro es asignado a la región "torso general". Es importante remarcar que un mismo tetraedro no puede estar asignado a dos regiones distintas, de forma que a cada elemento se le asigna una etiqueta identificativa que lo hace único en la malla de volumen.

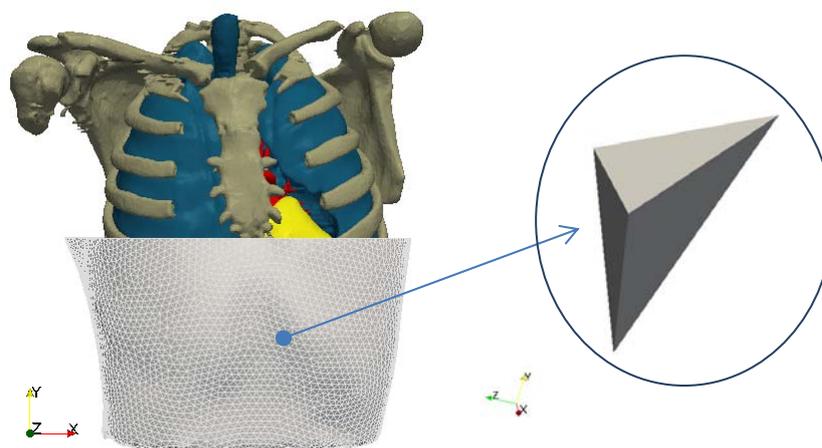


Figura 37: Malla de volumen con las distintas regiones. Los elementos que componen la malla son tetraedros

4.1.2 Modelo anatómico de la aurícula

La finalidad del modelo de aurícula desarrollado por (Ruiz-Villa, 2010) es poder reproducir clínicamente las arritmias. El modelo es anatómicamente realista y ha sido validado en base a una reproducción fiel del ritmo sinusal. Adicionalmente,

se desarrollaron protocolos de estimulación para este modelo que permiten la generación de arritmias auriculares.

El proceso de desarrollo del modelo consistió en varias fases que se resumen a continuación: i) a partir de una imagen por resonancia magnética de una aurícula real, se hizo una segmentación y mallado inicial; ii) posteriormente, se suavizó la superficie exterior para eliminar irregularidades; iii) a continuación se diseñaron los detalles geométricos del interior de la aurícula así como de las venas pulmonares y resto de estructuras superficiales; iv) se añadió volumen homogéneo al modelo; v) y finalmente se incorporó el direccionamiento de fibras musculares. De esta forma se obtuvo un modelo compuesto por ambas aurículas en las que se pueden identificar 42 regiones diferentes. La Figura 38 muestra las principales regiones anatómicas.

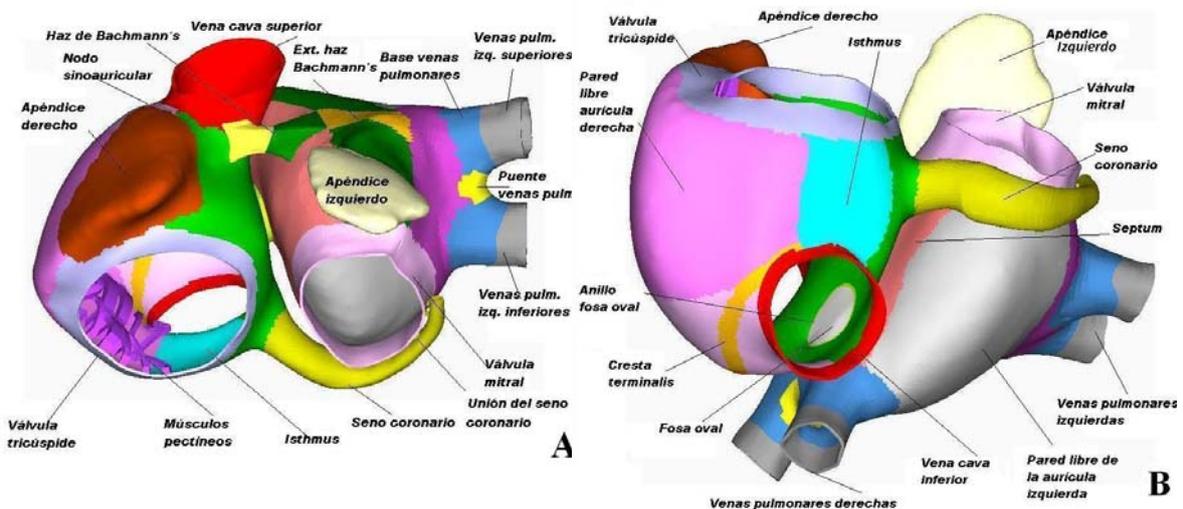


Figura 38: Modelo anatómico de la aurícula humana y sus diferentes regiones. (A) Parte superior. (B) Parte inferior (Ruiz-Villa, 2010)

El dimensionado del hexaedro típico utilizado para el mallado de esta aurícula es de 0.066 x 0.062 x 0.05 cm, dando lugar a una malla formada por 52.906 elementos y 100.554 nodos. Las dimensiones de cada región fueron ajustadas de acuerdo a los datos experimentales detallados en la Tabla 1 de la sección de introducción, y son las mostradas en la Tabla 4. De entre todas ellas, las que condicionan la geometría del modelo de torso son únicamente aquellas que definen la forma exterior de la aurícula, esto es, las correspondientes a diámetros de las regiones frontal, lateral y posterior de ambas aurículas así como la longitud y diámetro de las venas pulmonares y del apéndice izquierdo (resaltadas en la tabla).

Aurícula izquierda		Aurícula derecha	
Región	Valor (cm)	Región	Valor (cm)
Ancho de pared	0.05	Ancho de pared	0.05
Apéndice izquierdo	5.49	Entre pared anterior y posterior	4.49
Diámetro venas pulmonares	1.12	Entre el septum y lateral	4.26

Longitud ramificación venas pulmonares	1.2	Entre cara inferior y superior	4.26
Diámetro exterior válvula mitral	2.72	Diámetro exterior válvula tricúspide	2.72
Uniones interauriculares		Diámetro seno coronario	0.73
Región	Valor (cm)	Pared Cresta terminalis	0.55
Haz de Bachmann	0.51x0.87x0.93	Nodo Sinoauricular NSA	0.6x0.36
Fosa oval	1.1cm ²		

Tabla 4: Dimensiones anatómicas de las distintas regiones del modelo auricular

Una mejora cualitativa de este modelo respecto a otros previos, es la orientación de fibras y las vías de conducción de las principales estructuras auriculares. Fue necesario para ello efectuar comparaciones anatómicas para establecer el eje direccional principal de cada región y, en aquellas regiones con una anatomía más compleja como el haz de Bachmann, la direccionalidad se ajustó dividiendo en subregiones más pequeñas. La Figura 39 muestra el modelo de fibras direccionales asociadas a los 52.906 elementos de la malla.

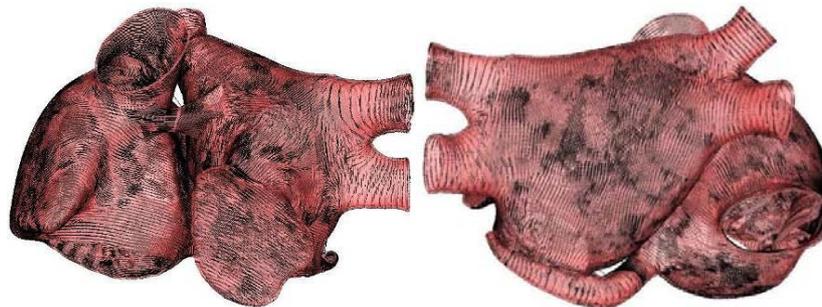


Figura 39: Direccionamiento de fibras asociadas a los elementos de la malla (Ruiz-Villa, 2010)

4.2 Electrofisiología del modelo multiescala

Como se ha comentado en la introducción, el presente trabajo de investigación parte de dos modelos previos. Por un lado, el modelo celular que utiliza la formulación propuesta por (Nygren et al., 1998) basada a su vez en los trabajos previos de (Hodgkin and Huxley, 1952). Por otro, el modelo anatómico de aurícula desarrollado en los trabajos de investigación previos realizados por (Heidenreich, 2009), (Ruiz-Villa, 2010) y (Tobón, 2010).

Las propiedades electrofisiológicas de los modelos celular y de aurícula escogidos, así como las modificaciones realizadas, condicionan el comportamiento eléctrico registrado en el modelo de torso. Por este motivo, se describirán a continuación las características eléctricas de ambos modelos, recomendando una lectura detallada de las publicaciones originales para mayor detalle.

4.2.1 Electrofisiología del modelo celular

En general, todos los modelos celulares tipo Hodgkin-Huxley se basan en un circuito equivalente definido por la membrana y los medios intra- y extracelular.

Como ya se ha comentado anteriormente, la corriente que circula a través de la membrana puede definirse como:

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} - I_{est} \quad (30)$$

donde I_{est} es la corriente de estímulo capaz de despolarizar la célula. A este formalismo es necesario incorporar las ecuaciones diferenciales que gobiernan la dinámica de las compuertas y de las concentraciones iónicas en el citoplasma.

El modelo particular desarrollado por Nygren consiste, como puede verse en la Figura 40, en el circuito equivalente de Hodgkin-Huxley para el sarcolema, acoplado con un modelo de compartimiento fluido, el cual tiene en cuenta tanto los cambios en las concentraciones iónicas en el citoplasma como en el retículo sarcoplásmico. El modelo describe 30 variables para modelizar la dinámica celular, incluyendo cada una de las corrientes iónicas que contribuyen al potencial de acción (I_{Na} , I_{CaL} , I_t , I_{sus} , I_{Ks} e I_{K1}), las bombas de Ca^{2+} y Na^+-K^+ , los intercambiadores Na^+-Ca^+ responsables de mantener las concentraciones iónicas intracelulares (I_{CaP} , I_{NaK} e I_{NaCa}) y las corrientes de fondo de Na^+ y Ca^+ ($I_{B,Na}$ e $I_{B,Ca}$).

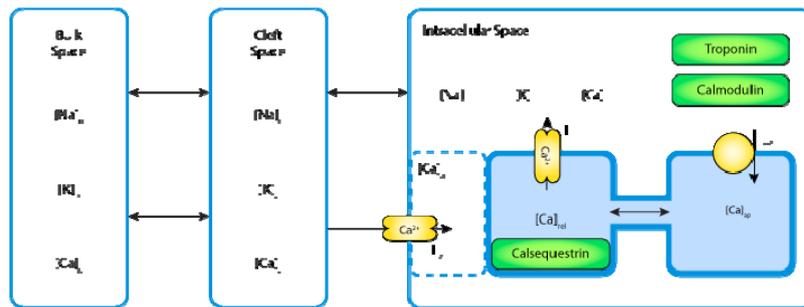


Figura 40: Modelo celular propuesto por (Nygren et al., 1998)

La ventaja del modelo de Nygren respecto a otros modelos de potencial de acción auricular es la inclusión de la corriente I_{sus} , la cuál determina específicamente la forma del potencial de acción durante el pico y la meseta. Este es un aspecto importante en caso de querer simular arritmias auriculares, siendo por tanto la base para el desarrollo posterior del modelo de aurícula.

Con el objetivo de reproducir el remodelado eléctrico que sufren los canales iónicos de miocitos auriculares humanos durante episodios de fibrilación auricular (Bosch et al., 1999, Workman et al., 2001), el modelo de Nygren fue modificado en términos de conductancia y cinética celular. Para ello se incorporó un incremento en la regulación de la densidad del canal I_{K1} , una disminución en la regulación de las densidades de los canales de I_{CaL} e I_t y cambios en la cinética de los canales I_t , I_{CaL} e I_{Na} . Los cambios introducidos en el modelo son los siguientes:

- La conductancia del canal I_{K1} fue incrementada un 250%.
- La conductancia del canal I_{CaL} fue disminuida un 74%.
- La conductancia del canal I_t fue disminuida un 85%.

- La cinética de la rápida inactivación de la corriente I_{CaL} fue incrementada un 62%.
- La curva de activación de la corriente I_t fue desplazada +16mV.
- La curva de inactivación de la corriente I_{Na} fue desplazada +1.6mV.

4.2.2 Electrofisiología del modelo auricular

En el capítulo de introducción se explicó en detalle la anatomía de la aurícula, mostrando cómo la pared está formada por haces de fibras musculares. La orientación de dichas fibras puede ser circular, longitudinal, trasversal u oblicua facilitando la división del modelo en las 42 regiones eléctricamente distintas ya vistas anteriormente. Tanto las velocidades de conducción como los valores de anisotropía del modelo se ajustaron a datos experimentales realizados por (Spach et al., 1982), (Spach et al., 1985), (Hansson et al., 1998) y (Koura et al., 2002). Por su lado, (Tobón, 2010) introdujo una serie de consideraciones respecto a la conductividad y anisotropía en las diferentes zonas del modelo:

- La cresta terminal se define como una zona de muy alta conductividad (0.7 S/cm) y de anisotropía 1:10.
- El haz de Bachmann y músculos pectíneos son considerados como zonas de alta conductividad (0.5 S/cm) y de anisotropía 1:2.
- Las venas pulmonares se definen como zonas de baja conductividad (0.15 S/cm) y anisotropía 1:2.
- El istmo cavotricuspidéico corresponde a una zona isotrópica de baja conductividad (0.1 S/cm).
- El NSA es considerado isotrópico y de muy baja conductividad (0.05 S/cm).
- Para el resto del tejido auricular, se define una conductividad media (0.2 S/cm) y anisotropía 1:2.

Por otro lado, también se ajustaron parámetros del modelo celular de Nygren en regiones anatómicas como la cresta terminal, músculos pectíneos, apéndice izquierdo y anillo auriculoventricular para obtener las diferentes formas de potencial de acción obtenidas con datos experimentales:

- En la cresta terminal, las conductancias máximas de las corrientes I_t e I_{CaL} fueron incrementadas un 41% y 53% respectivamente, y la conductancia máxima de la corriente I_{Kr} fue reducida en un 20%.
- En los músculos pectíneos, la conductancia máxima de la corriente I_t fue incrementada un 11%, las conductancias máximas de las corrientes I_{CaL} e I_{Kr} fueron reducidas en un 8% y 20% respectivamente.
- En el apéndice izquierdo, la conductancia máxima de la corriente I_t fue reducida en un 44% y la conductancia máxima de la corriente I_{Kr} fue incrementada un 360%.
- En el anillo auriculoventricular, las conductancias máximas de las corrientes I_t e I_{Kr} fueron incrementadas un 11% y 360% respectivamente, y la conductancia máxima de la corriente I_{CaL} fue reducida en un 38%.

Una vez introducidas todas estas modificaciones, los valores correspondientes a las distintas regiones son los recogidos en la Tabla 5 y Tabla 6:

Zona anatómica	Conductividad	Anisotropía
Cresta Terminal	Muy alta (0.7 S/cm)	1:10
Haz de Bachmann y Músculos Pectíneos	Alta (0.5 S/cm)	1:2
Venas Pulmonares	Baja (0.15 S/cm)	1:2
Istmo cavo-tricuspídeo	Baja (0.1 S/cm)	1:1
NSA	Muy baja (0.05 S/cm)	1:1
Tejido auricular general	Media (0.2 S/cm)	1:2

Tabla 5: Valores de conductividad y anisotropía en las diferentes zonas del modelo (Tobón, 2010)

Zona anatómica	Parámetros Nygren	Conductancia máxima (nS)
Cresta Terminal	$g_{t,max}$	10.6
	$g_{CaL,max}$	10.3
	$g_{Kr,max}$	0.4
Músculos Pectíneos	$g_{t,max}$	8.3
	$g_{CaL,max}$	6.2
	$g_{Kr,max}$	0.4
Apéndice Izquierdo	$g_{t,max}$	4.2
	$g_{CaL,max}$	6.75
	$g_{Kr,max}$	2.3
Anillo auriculoventricular	$g_{t,max}$	8.3
	$g_{CaL,max}$	4.2
	$g_{Kr,max}$	2.3
Tejido auricular general	$g_{t,max}$	7.5
	$g_{CaL,max}$	6.75
	$g_{Kr,max}$	0.5

Tabla 6: Conductancia máxima de las corrientes I_t , I_{CaL} e I_{Kr} modificadas para simular heterogeneidad electrofisiológica (Tobón, 2010)

4.2.3 Electrofisiología del modelo de torso

Con el objetivo de analizar la amplitud y distribución de los potenciales eléctricos en la superficie del modelo de torso, es esencial entender la influencia del número de inhomogeneidades, los valores de conductividad de los distintos tejidos y la localización del corazón en el seno de un conductor volumétrico. Este proceso puede ayudar determinar y localizar el origen de las arritmias auriculares.

Para ello, cada una de las seis regiones en las que se divide el torso, esto es, ventrículo, los pulmones, los huesos, la sangre, el hígado y el torso general presenta unas propiedades eléctricas distintas. Otras inhomogeneidades, como la grasa o el músculo esquelético, no han sido incorporadas. Respecto a la grasa, se ha considerado que su efecto principal sobre la señal eléctrica en superficie es la variación en amplitud, lo que podría corregirse fácilmente con un factor de escala. En relación al músculo esquelético, dado que no se dispone de información detallada sobre la orientación de las fibras musculares del paciente, se ha optado por no incluirlas en el modelo.

La Tabla 7 muestra el conjunto de conductividades utilizadas en el modelo de torso y aquellos valores, publicados en la literatura, procedentes de estudios experimentales:

Región anatómica	Conductividad modelo (mS/cm)	Conductividad real (mS/cm)	Referencia
Miocardio (ventrículos)	4.59	5.00	(Bradley et al., 2000)
		0.60~4.00	(Miklavčič et al., 2006)
		0.53~4.83	(Gabriel et al., 1996a, Keller et al., 2010)
Pulmones	0.389	0.54	(MacLeod et al., 1991)
		0.50	(Bradley et al., 2000)
		0.24~0.90	(Miklavčič et al., 2006)
		0.39	(Bauer et al., 2010)
		0.389	(Gabriel et al., 1996a, Keller et al., 2010)
Huesos	0.20	0.10~0.60	(MacLeod et al., 1991)
		0.20	(Miklavčič et al., 2006)
		0.05~0.60	(Gabriel et al., 1996a, Keller et al., 2010)
Sangre	7.00	4.30~7.00	(Miklavčič et al., 2006)
		7.00	(Gabriel et al., 1996a, Keller et al., 2010)
		4.35~10.0	
Hígado	0.277	0.23~2.00	(Miklavčič et al., 2006)
		0.277	(Gabriel et al., 1996a, Keller et al., 2010)
		0.277~2.00	
Torso general	2.39	2.390	(Klepfer et al., 1997)
		2.20	(Bradley et al., 2000)

Tabla 7: Valores de conductividad de las seis regiones del modelo comparados con los procedentes de estudios experimentales

4.3 Formulación matemática de la propagación eléctrica

Como se ha comentado anteriormente, el acoplamiento eléctrico entre los miocitos cardíacos y la conducción a través del tejido cardíaco está matemáticamente descrito por el modelo bidominio. Sin embargo, dada la complejidad numérica implícita en la resolución del sistema de ecuaciones, es necesario imponer una serie de restricciones al modelo. De esta forma se llega al concepto de modelo monodominio, pudiendo ser resuelto mediante una ecuación parabólica en derivadas parciales que modela un fenómeno de reacción-difusión. El error introducido por esta aproximación es mínimo en comparación con el que se obtendría mediante el modelo bidominio (Potse et al., 2006b).

Las ecuaciones (23) y (24) vistas en el capítulo de introducción definían el modelo monodominio y son, en sí mismas, un sistema de ecuaciones en derivadas parciales (EDP) donde el término reactivo I_{ion} es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) no lineales gobernado por el modelo celular. Por su parte, el término difusivo representado por $C_m \cdot (\partial V_m / \partial t)$ hace referencia a la propagación del potencial de acción en el tejido. Es esta dualidad reacción-difusión la que identifica numéricamente el tipo de problema a resolver.

Para resolver este tipo de problemas se emplea habitualmente la combinación, por un lado, de un método explícito o semi-implícito para la parte temporal y, por otro, de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales para la discretización espacial. Es decir, un método explícito para el término reactivo y otro implícito en el término difusivo.

4.3.1 Propagación a través del torso

La técnica utilizada para resolver el sistema de ecuaciones en derivadas parciales descritos por los modelos bidominio o monodominio es la *partición del operador* propuesto por (Strang, 1968, Qu and Garfinkel, 1999).

Con el objetivo de aplicar este método, es necesario acotar el modelo monodominio a un dominio dado Ω y establecer, además de las condiciones de contorno, unas condiciones iniciales. De esta forma, el sistema de ecuaciones a resolver es:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla V) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V, t) \text{ para } \mathbf{x} \in \Omega_H, t > 0 \quad (31)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla(\mathbf{D}\nabla V) = 0 \text{ para } \mathbf{x} \in \partial\Omega_{H-T}, t \geq 0 \quad (32)$$

$$V(\mathbf{x}, 0) = f(\mathbf{x}) \text{ para } \mathbf{x} \in \Omega_H, t = 0 \quad (33)$$

donde V es el potencial de acción, C_m es la capacidad de la membrana, \mathbf{D} es el tensor de conductividad, $f(\mathbf{x})$ son las condiciones iniciales, $\partial\Omega_{H-T}$ representa el contorno del dominio auricular y \mathbf{n} es la normal en ese contorno. Por su lado, $I_{ion}(V, t)$ es la corriente iónica asociada al modelo específico de Nygren y, como ya se comentó anteriormente, es una función dependiente del potencial V , de las compuertas $Y_i(t)$ y de las concentraciones $Z_i(t)$. Tanto las compuertas como las concentraciones responden al siguiente tipo de EDO:

$$\frac{\partial(Y_i(t))}{\partial t} = \alpha_i(1 - Y_i(t)) - \beta_i Y_i(t) \quad (34)$$

$$\frac{\partial(Z_i(t))}{\partial t} = f_i(I_{Z_i}, V, Z_i) \quad (35)$$

donde $\alpha_i = \alpha_i(V)$, $\beta_i = \beta_i(V)$ y I_{Z_i} es la corriente del ion Z_i .

El sistema de ecuaciones definido por (31), (34) y (35) puede entonces resolverse utilizando el método de partición del operador. Supóngase los operadores diferenciales \mathcal{L}_1 y \mathcal{L}_2 y una ecuación diferencial del tipo:

$$\frac{dV}{dt} = (\mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2)V \quad (36)$$

Si se limita la integración al intervalo comprendido entre t y $t+\Delta T$, la ecuación anterior podría reformularse como:

$$V(t + \Delta T) = e^{(\mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2)\Delta T} V(t) \quad (37)$$

y por tanto:

$$V(t + \Delta T) = e^{\mathcal{L}_1 \frac{\Delta T}{2}} \cdot e^{\mathcal{L}_1 \Delta T} \cdot e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} \cdot V(t) + \mathcal{O}(\Delta T^2) \quad (38)$$

Este método, propuesto por (Strang, 1968), es de orden dos y puede ser aplicado a la resolución del problema monodominio definido por las ecuaciones (31), (34) y (35), eligiendo \mathcal{L}_1 como el operador asociado al término reactivo y \mathcal{L}_2 al término difusivo. Por tanto:

$$\mathcal{L}_1 V = -I_{ion}(V, t) \quad \mathcal{L}_2 V = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) \quad (39)$$

El algoritmo de cálculo puede resumirse en los tres pasos propuestos por (Qu and Garfinkel, 1999) de la siguiente manera:

Paso 1: se utiliza el resultado en el tiempo t como condición inicial para integrar la siguiente EDP:

$$C_m \cdot \frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) \text{ para } \Delta t = \Delta T / 2 \quad (40)$$

Este paso correspondería a la aplicación del operador $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}}$ a $V(t)$.

Paso 2: se emplean los resultados del paso anterior como condición inicial para integrar la ecuación:

$$C_m \cdot \frac{\partial V}{\partial t} = -I_{ion}(V, t) \quad (41)$$

Este paso equivale a aplicar el operador $e^{\mathcal{L}_1 \Delta T}$ al término $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} \cdot V(t)$. Además es necesaria también la integración de las EDOs correspondientes a las compuertas:

$$\frac{\partial(Y_i(t))}{\partial t} = \alpha_i(1 - Y_i(t)) - \beta_i Y_i(t) \text{ para } i = 1 \dots M \text{ y } \Delta t = \Delta T \quad (42)$$

$$\frac{\partial(Z_i(t))}{\partial t} = f_i(I_{Z_i}, V, Z_i) \text{ para } i = 1 \dots N \quad (43)$$

Paso 3: usando los resultados del paso 2 como condición inicial, se integra nuevamente la ecuación:

$$C_m \cdot \frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) \text{ para } \Delta t = \Delta T / 2 \quad (44)$$

lo que corresponde a aplicar el operador $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}}$ a $e^{\mathcal{L}_1 \Delta T} \cdot [e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} \cdot V(t)]$. Este último paso completa la integración en el intervalo $(t, t + \Delta T)$, obteniendo el resultado definitivo para $(t + \Delta T)$.

Este método podría, no obstante, reducirse a tan solo dos etapas. La primera implica la integración de las EDOs relativas al término reactivo definidas en el paso 2. La segunda se centra en la integración del término difusivo (pasos 1 y 3) representado por una ecuación parabólica homogénea.

La última consideración a tener en cuenta es que, para resolver el modelo monodominio utilizando la técnica de partición del operador, es necesario discretizar las distintas ecuaciones en tiempo y en espacio. Para la discretización temporal suelen emplearse esquemas de diferencias finitas, mientras que para la espacial en modelos 3D con geometría compleja, como es el caso del modelo de torso, suele emplearse el método de los elementos finitos.

Para analizar la propagación a través del torso de forma específica, es necesaria una simplificación del método expuesto. Volviendo al planteamiento del modelo monodominio, las ecuaciones que rigen la distribución del potencial eléctrico en el torso son igualmente las definidas por (31) y (32) incluyendo dos simplificaciones. Por un lado, la propagación en el torso se realiza en régimen estacionario (Malmivuo, 1995) y por tanto el término temporal de la ecuación (31) es igual a cero. Por otro, las fuentes generadoras de potencial, esto es, las corrientes iónicas, son también nulas por considerar que la aurícula y el torso están desacoplados (Boulakia et al., 2010). De esta forma, el sistema de ecuaciones a resolver es:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla V) = 0 \text{ en el dominio } \Omega_T \quad (45)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla(\mathbf{D}\nabla V) = 0 \text{ en } \partial\Omega_T \quad (46)$$

$$V = V_0 \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (47)$$

donde Ω_T es el dominio representado por el torso, $\partial\Omega_T$ representa la superficie exterior del torso y $\partial\Omega_{H-T}$ corresponde a la superficie interface entre la aurícula y el torso. En este sistema de ecuaciones, se ha eliminado por tanto el término reactivo ($I_{ion}(V, t) = 0$). Respecto al término difusivo, el régimen estacionario obliga a que $C_m \cdot \partial V_m / \partial t = 0$.

Esta aproximación simplifica considerablemente el cálculo matemático de la propagación eléctrica a través del torso y por tanto la obtención del potencial en la superficie. Las ecuaciones (46) y (47) representan, respectivamente, las condiciones de Neumann de flujo nulo en la superficie exterior del torso y las condiciones de contorno de Dirichlet dadas por los electrogramas generados en la cavidad que aloja la aurícula. El problema queda entonces reducido a encontrar la solución a un sistema de ecuaciones que se asemeja en su formulación a la ecuación de transferencia de calor.

4.3.1.1 Ecuación de transferencia de calor. Analogía con el modelo monodominio

Se parte de un cuerpo como el de la Figura 41, con volumen v y superficie S sujeto a la acción de flujo de calor en su superficie \mathbf{q} y a la presencia de fuentes externas de calor por unidad de volumen, r .

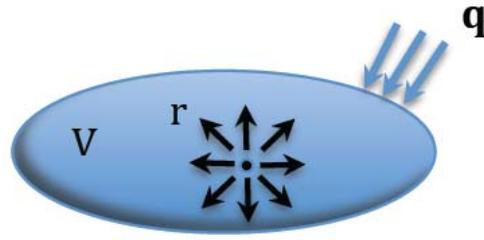


Figura 41: Cuerpo sujeto a un flujo de calor y fuentes de calor externas

La ecuación que describe la transferencia de calor en un cuerpo rígido se obtiene fácilmente a partir de la ecuación de la energía dada por:

$$\int_v \rho \dot{u} \cdot dv = \int_s -\mathbf{q} \cdot \mathbf{n} \cdot dS + \int_v r \cdot dv \quad (48)$$

donde ρ es la densidad del cuerpo, u es la energía interna por unidad de masa ($J \cdot Kg^{-1}$), \mathbf{q} es el vector de flujo de calor en la superficie del cuerpo ($W \cdot m^2$), \mathbf{n} es la normal exterior y r es una fuente de calor por unidad de volumen. El signo negativo en la integral de superficie obedece al hecho de que un flujo de calor entrante da lugar a un incremento en la energía interna, esto es, un aumento en la temperatura del cuerpo.

El flujo de calor en el cuerpo se puede dividir en i) flujo de calor producido por conducción (\mathbf{q}_K), ii) flujo de calor convectivo debido al intercambio de calor entre la superficie del cuerpo y el medio exterior (\mathbf{q}_h) y iii) flujo de calor debido a la radiación entre la superficie del cuerpo y el medio exterior (\mathbf{q}_R). De esta manera, el vector \mathbf{q} , y por tanto la ecuación (48), se pueden describir de la siguiente manera:

$$\int_v \rho \dot{u} \cdot dv = \int_s -(\mathbf{q}_K + \mathbf{q}_h + \mathbf{q}_R) \cdot \mathbf{n} dS + \int_v r \cdot dv \quad (49)$$

Aplicando el teorema de la divergencia a la integral de superficie concerniente a \mathbf{q}_K , y haciendo uso de la Ley de Fourier, se tiene:

$$\mathbf{q}_K = -\mathbf{k} \cdot \nabla T \quad (50)$$

donde \mathbf{k} es el tensor de conducción en ($W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$) y $\nabla(\cdot)$ es el operador gradiente. De esta forma, la ecuación (49) se puede describir de la siguiente forma:

$$\int_v \rho \dot{u} \cdot dv = \int_v (\nabla \cdot (\mathbf{k} \cdot \nabla T) + r) dv - \int_{S_q} (\mathbf{q}_h + \mathbf{q}_R) \cdot \mathbf{n} dS \quad (51)$$

La integral de superficie se ha restringido a la dada por S_q para distinguir entre la porción de superficie donde se especifica el valor de temperatura, S_T , de aquella en la que se especifica el flujo de calor de naturaleza convectiva o radiante, $S = S_q \cup S_T$.

En ausencia de trabajo mecánico, el cambio en la energía interna es proporcional al cambio de temperatura, lo que se traduce en:

$$C_p = \frac{\partial u}{\partial T} \quad (52)$$

donde C_p es el calor específico ($J \cdot Kg^{-1} \cdot K^{-1}$). De esta forma, sustituyendo la ecuación (52) en la (51) y reagrupando las integrales de volumen se tiene:

$$\int_v \left(\rho C_p \cdot \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{k} \cdot \nabla T) - r \right) \cdot dv = - \int_{S_q} (\mathbf{q}_h + \mathbf{q}_R) \cdot \mathbf{n} dS \quad (53)$$

En la ecuación anterior, la integral de volumen representa la ecuación de transferencia de calor mientras que la integral de superficie hace referencia a las condiciones de contorno del problema junto a las condiciones en las que se prescribe la temperatura.

Si se escribe la ecuación (53) en forma diferencial, se tiene:

$$\rho C_p \cdot \frac{\partial T}{\partial t} - r = \nabla \cdot (\mathbf{k} \cdot \nabla T) \text{ en el volumen } v \quad (54)$$

$$q_h = h(T - T_f) \text{ en la superficie } S_h \quad (55)$$

$$q_R = \varepsilon(T^4 - T_\infty^4) \text{ en la superficie } S_R \quad (56)$$

$$T = T_0 \text{ en la superficie } S_T \quad (57)$$

Las ecuaciones (55) y (56) definen el flujo de calor convectivo y radiante respectivamente, mientras que (57) representa la temperatura prescrita.

Comparando este último sistema de ecuaciones con el correspondiente al modelo monodominio, se puede encontrar fácilmente una analogía entre ambos problemas:

$$\rho C_p = C_m \quad (58)$$

$$-r = \chi I_{ion} \quad (59)$$

$$\mathbf{k} = \mathbf{D} \quad (60)$$

4.3.1.2 Solución por el método de elementos finitos

Para resolver el sistema definido por las ecuaciones (54) a (60), es necesario obtener la forma variacional de la expresión (54). Si ∂T es una perturbación de la función T , tal que $\partial T = 0$ en todos aquellos puntos donde T viene prescrita, se

puede multiplicar la ecuación (54) por ∂T , integrar sobre todo el volumen v y aplicar la identidad dada por

$$\int_v f \nabla g \cdot dv = \int_S (fg) \mathbf{n} dS - \int_v g \nabla f \cdot dv \quad (61)$$

de forma que se obtiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \int_v \rho C_p \cdot \partial T \cdot \frac{\partial T}{\partial t} dv &= \int_v (\nabla \partial T \cdot (\mathbf{k} \cdot \nabla T) + r \partial T) \cdot dv - \int_{S_q} \partial T (\mathbf{q}_h + \mathbf{q}_R) \cdot \mathbf{n} dS \\ &\quad - \int_{S_T} \partial T \cdot (\mathbf{k} \cdot \nabla T) \cdot \mathbf{n} dS \end{aligned} \quad (62)$$

La integral de superficie sobre S_T corresponde a aquellos puntos en los que la temperatura es prescrita o donde la conducción de calor es cero (condición adiabática). Esta condición queda automáticamente satisfecha por la propia formulación del método de elementos finitos.

De igual forma que el caso de propagación auricular, es necesario realizar una discretización espacial y temporal para resolver la ecuación (62). La discretización espacial requiere la introducción de funciones de interpolación para la temperatura T . Para ello, T toma la forma $T = N_i T_i$ para $i = 1 \dots n$ donde N_i son las funciones de interpolación, T_i es el valor de la temperatura en el nodo i y n es el número total de nodos de la malla de elementos finitos. Considerando adicionalmente una integración implícita de la ecuación (62), se obtiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \partial T_i \int_v \rho C_p N_i \cdot \frac{N_j T_j^{k+1} - N_j T_j^k}{\Delta t} dv &= -\partial T_i \left[\int_v \nabla N_i \cdot \mathbf{k}^{k+1} \cdot \nabla N_j \cdot dv \right] T_j^{k+1} \\ &\quad + \partial T_i \int_v r^{k+1} N_i dv - \partial T_i \int_{S_q} N_i \cdot (\mathbf{q}_h + \mathbf{q}_R) \cdot \mathbf{n} dS \end{aligned} \quad (63)$$

donde k hace referencia al tiempo t^k , y la integral de superficie sobre S_T ha sido suprimida por ser satisfecha de manera trivial por la propia formulación. En el caso específico del modelo monodominio, podemos transformar la expresión anterior utilizando las ecuaciones (54) a (60) resultando una ecuación más sencilla:

$$\begin{aligned} \partial T_i \int_v C_m N_i \cdot \frac{N_j T_j^{k+1} - N_j T_j^k}{\Delta t} dv &= -\partial T_i \left[\int_v \nabla N_i \cdot \mathbf{D}^{k+1} \cdot \nabla N_j \cdot dv \right] T_j^{k+1} \\ &\quad - \partial T_i \int_v I_{ion}^k N_i dv \end{aligned} \quad (64)$$

En esta ecuación se ha empleado una formulación semi-implícita como es habitual en electrofisiología. Por su parte, el término reactivo correspondiente a I_{ion} viene integrado de manera explícita en lugar de implícitamente.

Esta ecuación puede resolverse también utilizando el método de partición del operador anteriormente explicado en dos pasos:

Paso 1: empleando V_i^k como condición inicial, se determina V_i^* como solución de:

$$V_i^* = V_i^k - \Delta t \cdot I_{ion}(V_i^k, t^k) \quad (65)$$

Paso 2: empleando la solución del paso anterior, V_i^* , se calcula V_i^{k+1} como solución de:

$$\partial T_i \int_v C_m N_i \cdot \frac{N_j T_j^{k+1} - N_j T_j^k}{\Delta t} dv = -\partial T_i \left[\int_v \nabla N_i \cdot \mathbf{D}^{k+1} \cdot \nabla N_j \cdot dv \right] T_j^{k+1} \quad (66)$$

La propagación a través del torso, como se ha especificado anteriormente, simplifica más si cabe el modelo monodominio al considerar un problema simple de transferencia de calor estacionario sin término fuente, con condiciones adiabáticas en la superficie externa y condiciones de temperatura (variable representativa del potencial eléctrico) prescrita en la superficie interfaz aurícula-torso. En estas condiciones, la expresión dada por (66) puede simplificarse, dando lugar a la ecuación de propagación de potencial eléctrico a través del modelo de torso:

$$-\partial T_i \left[\int_v \nabla N_i \cdot \mathbf{k}^{k+1} \cdot \nabla N_j \cdot dv \right] T_j^{k+1} = 0 \text{ en } \Omega_T \quad (67)$$

$$T = T_0 \text{ en } \partial\Omega_T \quad (68)$$

donde $\mathbf{k}^{k+1} = \mathbf{D}$ es la conductancia por unidad de longitud y T es la variable potencial a calcular.

4.3.2 Cálculo del electrocardiograma

Los fundamentos básicos que rigen la transferencia de calor son dos: i) la energía contenida en cualquier material es proporcional a la temperatura, la densidad del material y al calor específico asociado a las características propias del material y ii) la transferencia de calor a través de la frontera de una región concreta es proporcional a la conductividad, al gradiente de la temperatura a través de la región y al área de contacto (Harrell and Herod, 1996).

El sistema definido por las ecuaciones (67) y (68) define la propagación del potencial (equivalente al calor) a través de la malla de elementos finitos. La solución de este sistema será por tanto el valor de potencial en cada nodo i de la malla para cada instante temporal, lo que equivale a la solución del problema directo en electrocardiografía.

Las soluciones obtenidas para las coordenadas (x,y,z) del nodo i , permitirán el cálculo de los electrocardiogramas correspondientes a las distintas derivaciones del ECG. Si, adicionalmente, el cálculo se realiza para todos los nodos que conforman la superficie exterior del modelo de torso, el resultado será un mapa de potencial superficial equivalente al BSPM.

4.4 Simulación biofísica

En apartados anteriores se han explicado en detalle los aspectos anatómicos y electrofisiológicos del modelo tridimensional, y se ha analizado el formalismo matemático utilizado para resolver un sistema de ecuaciones adaptado a niveles auricular y torso. Un aspecto que resulta crucial para el realismo del modelo es, como también se comenta en el capítulo de introducción, la capacidad de responder a dos preguntas básicas (Fish, 2009):

- ¿Qué información ha de ser transferida necesariamente de una escala a otra?
- ¿Qué principios han de ser satisfechos durante el proceso de transferencia?

Con el proceso de simulación biofísica planteado en el presente trabajo, se han tenido en cuenta estas preguntas de forma que el modelo multiescala es capaz de:

- Iniciar un estímulo fisiológico a nivel de NSA o arrítmico en diversos puntos de la aurícula.
- Propagar eléctricamente el potencial de acción, normal o arrítmico, a todo el tejido auricular teniendo en cuenta las condiciones de contorno.
- Transferir la información relativa a los electrogramas registrados en la superficie de la aurícula, a la superficie interfaz aurícula-torso.
- Utilizando la información de los electrogramas como condiciones iniciales en el torso, propagar estos potenciales a través de un torso finito y heterogéneo.
- Registrar el potencial eléctrico en la superficie del torso tanto a nivel de electrocardiograma ECG como de mapas superficiales de potencial (BSPM).

La generación del protocolo de estimulación que se analiza a continuación no forma parte de los objetivos del presente trabajo, pero sí es necesario conocerlo para el estudio de la propagación del potencial a través del modelo de torso. Se recomienda una lectura detallada de la tesis doctoral realizada por (Tobón, 2010) para mayor detalle.

4.4.1 Protocolo de estimulación eléctrica para la generación de arritmias

El protocolo de estimulación implementado en este modelo es el protocolo S1-S2 estándar (Tobón, 2010). S1 corresponde a la actividad sinusal y por tanto es aplicado en la región del NSA del modelo auricular 3D. La longitud del ciclo base (BCL) S1-S1, se estableció en 1000 ms aplicándose un tren de 10 ritmos sinusales antes de aplicar el estímulo prematuro S2 en los casos de arritmia.

La estimulación sinusal con el protocolo S1-S1 exclusivamente se ha utilizado para estudiar y validar el patrón de propagación fisiológico del potencial eléctrico desde la interfaz aurícula-torso hasta la superficie del torso, así como para caracterizar los ECGs calculados en condiciones de control.

Para la generación y mantenimiento de arritmias auriculares, el protocolo se basa en la estimulación sinusal durante los 10 ciclos, punto en el que se detiene y almacena el estado del sistema, y el posterior reenganque y aplicación de un segundo estímulo S2. De esta forma, solo se observa la actividad ectópica y la actividad reentrante generada por ésta. En función del tipo de arritmia esperada, el procedimiento relativo a S2 es:

- Flúter: se aplica un tren de 6 estímulos ectópicos con una longitud de ciclo de 130 ms cerca del seno coronario (aurícula derecha). Se genera de esta forma una reentrada alrededor de la válvula tricúspide.
- Taquicardia: se aplica un tren de 6 estímulos ectópicos con una longitud de ciclo de 130 ms centrado en la cresta terminal (aurícula derecha). Este procedimiento genera una taquicardia con reentrada alrededor de la cresta terminal.
- Fibrilación auricular tipo 1: se aplica un tren de 6 estímulos ectópicos con una longitud de ciclo de 130 ms, centrado en la base de las venas pulmonares derechas (aurícula izquierda). Se genera fibrilación con múltiples ondas reentrantes.
- Fibrilación auricular tipo 2: se aplica 1 foco ectópico continuo con una longitud de ciclo de 130 ms centrado en la base de las venas pulmonares derechas (aurícula izquierda). Se genera así una fibrilación con actividad focal en esta región además de múltiples ondas reentrantes.
- Fibrilación auricular tipo 3: se aplica 1 foco ectópico continuo con una longitud de ciclo de 130 ms cerca del seno coronario (aurícula derecha). El resultado es una fibrilación focal con actividad focal en el seno coronario y múltiples ondas reentrantes.

4.4.2 Simulación de la propagación eléctrica a través del torso

La información eléctrica que ha de ser transferida desde la aurícula al torso viene determinada por el método de acoplamiento aurícula-torso utilizado. En este trabajo se ha optado por considerar ambos dominios totalmente desacoplados con el objetivo de reducir la carga computacional asociada.

Para calcular las condiciones iniciales en la superficie interfaz aurícula-torso según la ecuación (69), se parte de la propagación eléctrica a nivel auricular generada tras la activación sinusal o arrítmica en función del caso.

$$V = V_0 \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (69)$$

Esta propagación auricular, generada durante los trabajos de investigación de (Tobón, 2010), satisface para todo instante el conjunto de ecuaciones correspondientes al modelo monodominio descrito en secciones anteriores.

$$\nabla \cdot (D\nabla V) = C_m \cdot \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V, t) \text{ para } \mathbf{x} \in \Omega_H, t > 0 \quad (70)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla(D\nabla V) = 0 \text{ para } \mathbf{x} \in \partial\Omega_{H-T}, t \geq 0 \quad (71)$$

$$V(\mathbf{x}, 0) = f(\mathbf{x}) \text{ para } \mathbf{x} \in \Omega_H, t = 0 \quad (72)$$

La resolución mediante EMOS de este sistema de ecuaciones proporciona un conjunto de archivos con extensión *.bin donde se almacena la información de potencial-tiempo para todos los nodos de la aurícula. Para obtener las condiciones iniciales, es necesario entonces calcular los electrogramas mediante el posproceso de la información almacenada en los archivos *.bin sobre los 2285 nodos que conforman la interfaz aurícula-torso, es decir, la cavidad interna del torso. La Figura 42 muestra la separación entre la aurícula (en color azul) y la superficie interna del torso que conforma la interfaz (malla amarilla exterior). Los electrogramas son posprocesados para cada vértice utilizando igualmente el software EMOS, el cual resuelve la ecuación (73) sobre la coordenada \vec{r} (x,y,z) de cada nodo de la interfaz, dando lugar al electrograma correspondiente.

$$u(\vec{r}) = -\frac{\gamma}{4\pi} \cdot \frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iiint \vec{\nabla}' u_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dv \quad (73)$$

$$V_0(\vec{r}) = u(\vec{r}) \quad (74)$$

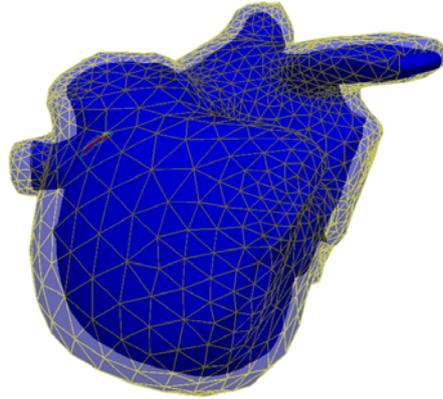


Figura 42: Relación entre aurícula (en azul oscuro) y superficie interfaz aurícula-torso (transparente)

El siguiente paso consiste en propagar estos electrogramas a través de la malla de torso tridimensional. Para ello, mediante el solver ABAQUS se resuelve el sistema de ecuaciones definido también en capítulos anteriores:

$$\nabla \cdot (D\nabla V) = 0 \text{ en } \Omega_H \quad (75)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla(D\nabla V) = 0 \text{ en } \partial\Omega_H \quad (76)$$

$$V = V_0 \text{ en } \partial\Omega_{H-T} \quad (77)$$

Como también ha sido demostrado, este sistema de ecuaciones es equivalente al planteado en un proceso de transferencia de calor, por lo que la ecuación que finalmente ha de ser resuelta por ABAQUS es:

$$-\partial V_i \left[\int_{\nu} \nabla N_i \cdot \mathbf{D} \cdot \nabla N_j \cdot d\nu \right] V_j^{k+1} = 0 \text{ en } \Omega_H \quad (78)$$

La información que necesita el software para iniciar la propagación es, además de los electrogramas de la interfaz, el conjunto de nodos y elementos de la malla de torso, la identificación de las distintas regiones ocupadas por las inhomogeneidades y el valor de conductividad asociado a cada región. Como resultado, la propagación genera un único archivo *.fil de grandes dimensiones con la información del potencial eléctrico en cada instante de tiempo para los 134.600 nodos de la malla. Esta información puede ser visualizada y tratada fácilmente con el software ENSIGHT.

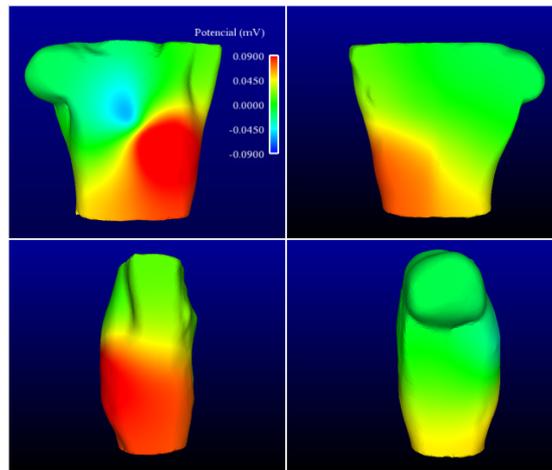


Figura 43: Visualización de la propagación eléctrica en la superficie del torso

Para terminar el proceso de simulación y proporcionar el conjunto de electrocardiogramas o mapas superficiales de potencial, es necesario convertir el fichero *.fil en otro formato tipo ASCII que permita extraer de los nodos y elementos de la superficie el valor de la variable “potencial eléctrico” en cada instante. Esta conversión puede realizarse a un formato *.case de forma sencilla utilizando el programa ParaView, el cual es utilizado posteriormente para generar, asociado a cada nodo de la superficie, un archivo de texto con la información de potencial-tiempo, es decir, su electrocardiograma.

4.5 Procesamiento de la señal electrofisiológica

4.5.1 Mapeo de fase de la señal electrocardiográfica en el torso

El análisis de fase de la señal electrocardiográfica en el torso es una forma de identificar y cuantificar la organización espacio-temporal del ritmo sinusal normal o de eventos arrítmicos como flúter, taquicardia o fibrilación auriculares.

La fase es un parámetro no directamente dependiente de la amplitud de la señal electrocardiográfica, lo cual es una ventaja en casos de taquicardia y fibrilación

caracterizados por una amplitud ambigua y altamente influenciada por la base anatómica y fisiológica. La frecuencia, también independiente de la amplitud, puede proporcionar información de la organización espacial de los eventos cardíacos, pero tiene importantes limitaciones en el seguimiento temporal de las variaciones.

Cuando la señal electrocardiográfica muestra algún tipo de organización temporal, es posible encontrar una correlación temporal entre muestras, al menos entre segmentos de tiempo cortos. Por tanto, es posible demostrar que las muestras temporales futuras de la señal electrocardiográfica son dependientes o están relacionadas con las muestras temporales presentes y pasadas. Esta relación se puede visualizar usando un tipo de gráficos llamados de espacio-fase. El concepto espacio-fase procede del término mapeo espacio-estado utilizado en la dinámica no lineal de sistemas (Umapathy et al., 2010).

En un gráfico típico espacio-fase como el mostrado en la Figura 44, se representa sobre el eje (x) la señal electrocardiográfica $V(t)$ y sobre el eje (y) su versión retrasada en el tiempo $V(t - \tau)$.

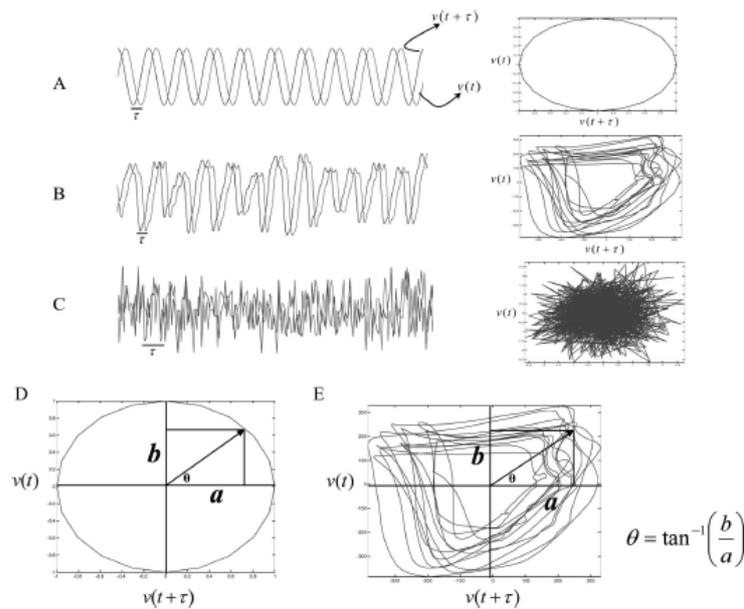


Figura 44: Gráfico espacio-fase para 3 señales diferentes: A. senoide; B. segmento de fibrilación ventricular; C. ruido aleatorio. Los gráficos D y E muestran el cálculo de fase usando un gráfico espacio-fase de la senoide y del segmento de fibrilación ventricular (Umapathy et al., 2010).

Si existe una relación consistente entre las muestras presentes y pasadas, la trayectoria de la curva describe una forma bien definida girando alrededor de un punto central llamado de atracción (del inglés attractor). Por el contrario, si la relación es aleatoria, la trayectoria no tendrá una forma definida y se distribuirá por todo el plano.

La elección del tiempo de retraso τ es crítica y típicamente elegida en el 25% de la longitud del ciclo de la señal (Gray et al., 1998). Para superar esta dificultad, es habitual el uso de la transformada de Hilbert, método usado recientemente en

estudios realizados para el cálculo de la fase instantánea (Bray and Wikswo, 2002) (Nash et al., 2006).

La transformada de Hilbert se usa para transformar una señal real en otra compleja. Para ello se eliminan las frecuencias negativas, convirtiendo la señal en otra de la forma $(a + jb)$. Básicamente, la transformada de Hilbert introduce un corrimiento de fase de -90° para las frecuencias positivas y $+90^\circ$ para las frecuencias negativas de la señal, de forma que la suma de ambas anula las frecuencias negativas.

La señal analítica compleja que se obtiene tiene la siguiente forma:

$$z(t) = x(t) + jH[x(t)] \quad (79)$$

donde H es la transformada de Hilbert dada por:

$$H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{(t - \tau)} d\tau \quad (80)$$

La señal analítica compleja $z(t)$ se puede escribir también en coordenadas polares como, $A(t) \cdot e^{j\phi(t)}$ donde $A(t)$ y $e^{j\phi(t)}$ son la amplitud y la fase instantánea de la señal. El cálculo de la fase instantánea presenta un cálculo sencillo a través de la siguiente expresión:

$$\phi = \tan^{-1} \left(\frac{b}{a} \right) \quad (81)$$

4.5.2 Análisis espectral

Para examinar el contenido en frecuencia de los electrocardiogramas registrados en la superficie del torso, se utiliza un análisis espectral aplicando periodogramas sobre una rejilla de la Transformada Rápida de Fourier (FFT).

En términos generales, una forma de estimar la Densidad Espectral de Potencia (PSD) de un proceso consiste en encontrar la Transformada Discreta de Fourier (DFT) de las muestras de ese proceso, usualmente utilizando FFT y escalando la magnitud del resultado adecuadamente. Este estimador es el llamado periodograma.

El periodograma estimado de la PSD de una señal $X_L[n]$ de longitud L está dado por la siguiente expresión:

$$P_{xx}(f) = \frac{1}{LF_s} \left| \sum_{n=0}^{L-1} X_L(n) e^{-j2\pi f n / F_s} \right|^2 \quad (82)$$

donde F_s es la frecuencia de muestreo. En la práctica el cómputo real de la $P_{xx}(f)$ se puede aplicar solo a un número finito de puntos de frecuencia definidos por:

$$f_k = \frac{kF_s}{N} \quad k = 0, 1, \dots, N-1 \quad (83)$$

La eficiencia del periodograma se suele caracterizar a partir del análisis de parámetros como el derramamiento o goteo espectral, resolución, sesgo y varianza. Para analizar el derramamiento espectral, es útil interpretar la PSD de una señal $X_L[n]$ de longitud finita como el resultado de multiplicar una señal $x(n)$ infinita por una ventana rectangular de longitud finita $W_R[n]$:

$$X_L[n] = x(n) \cdot W_R[n] \quad (84)$$

Debido a que la multiplicación en el dominio del tiempo es la convolución en el dominio de la frecuencia, el valor esperado del periodograma en el dominio de la frecuencia viene dado por:

$$E\{P_{xx}(f)\} = \frac{1}{F_s} \int_{-F_s/2}^{F_s/2} \frac{\sin^2\left(\frac{L\pi(f-f')}{F_s}\right)}{L\sin^2\left(\frac{\pi(f-f')}{F_s}\right)} P_{xx}(f') df' \quad (85)$$

demostrando que el valor esperado del periodograma es la convolución de la verdadera PSD con el cuadrado del kernel de Dirichlet. La importancia del kernel de Dirichlet viene de su relación con las series de Fourier, donde la convolución de $D_n(x)$ con cualquier función f de período 2π es la aproximación de la serie de Fourier de grado n a f .

Para entender correctamente el efecto de la convolución aplicada a datos de una señal sinusoidal, se puede considerar la señal $x(n)$ compuesta por una suma de M sinusoides complejas:

$$x(n) = \sum_{k=1}^N A_k e^{j\omega_k n} \quad (86)$$

El espectro de esta señal es:

$$X(\omega) = \sum_{k=1}^N A_k \delta(\omega - \omega_k) \quad (87)$$

Delimitando el espectro para una secuencia de longitud finita de puntos N , se obtiene:

$$X(\omega) = \sum_{k=1}^N A_k W_R(\omega - \omega_k) \quad (88)$$

En la expresión anterior se comprueba cómo en el espectro de una señal de longitud finita, los delta de Dirac son remplazados por términos de la forma $W_R(\omega - \omega_k)$. Estos términos corresponden a la respuesta en frecuencia de una ventana rectangular centrada en la frecuencia ω_k . La respuesta en frecuencia de esta ventana rectangular tiene la forma de una señal SINC como se muestra en la Figura 45.

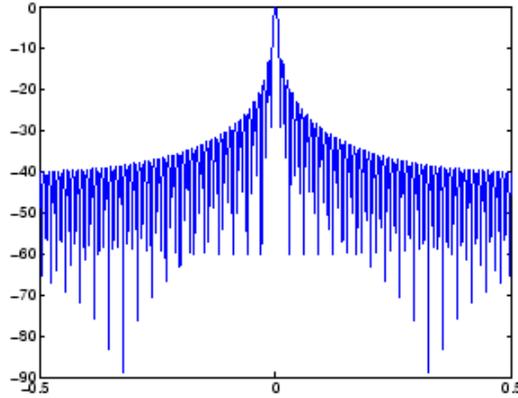


Figura 45: Espectro de la ventana rectangular (SINC)

La figura anterior muestra un lóbulo principal, y numerosos lóbulos laterales cuyo valor máximo está aproximadamente 13.5 dB por debajo del lóbulo principal. Estos lóbulos laterales corresponden al efecto conocido como goteo espectral.

Mientras que la señal de longitud infinita tiene su potencia centrada exactamente a la frecuencia discreta f_k , la señal *enventanada* tiene un goteo espectral continuo alrededor de dicha frecuencia. Adicionalmente, el número de puntos de la ventana rectangular utilizada, por ser ésta una aproximación pobre de la delta de Dirac, está directamente relacionado con el goteo espectral, siendo este más evidente con ventanas de menor número de puntos.

Por otro lado, la resolución se refiere a la habilidad de discriminar particularidades espectrales, siendo un concepto clave en el análisis de la calidad del estimador espectral. Para distinguir dos frecuencias muy próximas, la diferencia entre ellas debe ser mayor que el ancho del lóbulo principal del goteo espectral. El ancho del lóbulo principal se define en el punto donde su potencia es la mitad (3 dB) que la del valor pico del mismo. Este ancho es aproximadamente igual a f_s/L , siendo f_s la frecuencia de muestreo y L la longitud de la ventana.

Por lo tanto, para que dos frecuencias f_1 y f_2 puedan distinguirse, se requiere que:

$$(f_2 - f_1) > \frac{f_s}{L} \quad (89)$$

Como se ha comentado anteriormente, el periodograma es un estimador sesgado de la PSD con un valor esperado dado por la ecuación (85). Sin embargo, es asintóticamente no sesgado, es decir, si la longitud de serie temporal tiende a infinito, la respuesta en frecuencia de la ventana rectangular se aproxima más a la

función delta Dirac. Pero incluso en esta situación, el periodograma es un estimador de la PSD pobre debido a la varianza.



Figura 46: Goteo espectral y discriminación de frecuencias con ventana rectangular y diferente resolución. Izquierda mayor resolución, lo que permite discriminar las dos frecuencias

Se puede demostrar que la varianza viene dada por la expresión:

$$Var(P_{xx}(f)) = \begin{cases} P_{xx}^2(f) & \text{para } 0 < f < F_s/2 \\ 2P_{xx}^2(f) & \text{para } f = 0 \text{ y } f = F_s/2 \end{cases} \quad (90)$$

Como se puede observar, la varianza no tiende a cero a medida que la longitud de los datos tiende a infinito. En términos estadísticos se puede concluir que el periodograma no es un estimador consistente de la PSD.

Para corregir este efecto, una posible modificación del periodograma consiste en aplicar una ventana a la señal, en el dominio del tiempo, antes de calcular la DFT, con el objetivo de suavizar sus bordes. De esta forma se puede reducir la altura de los lóbulos laterales del goteo espectral demostrando así que los lóbulos laterales son frecuencias espurias introducidas en la señal por el truncado abrupto que se produce al usar una ventana rectangular. Para ventanas no rectangulares, los puntos finales de la señal truncada se atenúan suavemente y por tanto las frecuencias espurias introducidas son mucho menos severas. Sin embargo, ventanas no rectangulares ensanchan el lóbulo principal resultando en una reducción de la resolución.

La Figura 47 muestra el efecto producido por una ventana de Hamming. Los lóbulos laterales son mucho menos evidentes, pero los dos lóbulos principales son más anchos. De hecho, el ancho de los lóbulos a 3dB, es aproximadamente el doble que con una ventana rectangular (Figura 46).



Figura 47: Goteo espectral y discriminación de frecuencias usando la ventana de Hamming

La estimación del periodograma modificado viene dado por la siguiente expresión:

$$\hat{P}_{xx}(f) = \frac{|X(f)|^2}{F_s \cdot LU} \quad (91)$$

donde U es la constante de normalización de la ventana, que asegura que el periodograma modificado es asintóticamente no sesgado:

$$U = \frac{1}{L} \sum_{n=0}^{N-1} |W(n)|^2 \quad (92)$$

Para valores grandes de L , U tiende a ser independiente de la longitud de la ventana.

Un estimador mejorado de la PSD es el propuesto por Welch (Welch, 1967). El método consiste en dividir la serie temporal en segmentos, con posibilidad de superposición, calculando el periodograma modificado de cada segmento y promediando al final la (PSD) estimada. El resultado es la llamada Densidad Espectral de Potencia estimada de Welch.

El promediado de los periodogramas tiende a hacer decrecer la varianza del estimador sobre la totalidad de la serie temporal. Por otro lado, si bien la superposición entre segmentos introduce información redundante, este efecto queda minimizado por el uso de ventanas no rectangulares que reducen la importancia o peso dado a las muestras finales del segmento.

De todas formas, la combinación de registros cortos de datos y ventanas no rectangulares resulta en una reducción de la resolución del estimador, por lo que es crucial llegar a un compromiso entre la reducción de la varianza y la resolución. El método de Welch permite manipular los parámetros para obtener estimaciones mejoradas.

Este método, como estimador sesgado de la PSD, tiene un valor esperado dado por:

$$E\{P_{Welch}(f)\} = \frac{1}{F_s L U} \int_{-F_s/2}^{F_s/2} |W(f - f')|^2 P_{xx}(f') df' \quad (93)$$

donde L es la longitud de datos del segmento, U es la misma constante de normalización introducida anteriormente y $W(f)$ es la transformada de Fourier de la función ventana. Como ocurre con todos los periodogramas, el estimador de Welch es asintóticamente no sesgado. Sin embargo, para una serie temporal de longitud fija, el sesgo del método de Welch es mayor que para el periodograma simple debido a que la longitud del segmento es menor que la longitud de la serie temporal completa.

Por otro lado, la varianza del estimador de Welch es difícil de calcular debido a su dependencia con la ventana usada y el rango de solapamiento entre segmentos. Básicamente, la varianza es inversamente proporcional al número de segmentos promediados.



Figura 48: Goteo espectral y discriminación de frecuencias usando Welch

4.5.3 Análisis de la entropía muestreada

La entropía muestreada se define como el logaritmo negativo de la probabilidad condicionada (PC) de que dos secuencias similares de m puntos sigan siendo similares en el punto siguiente. Por lo tanto, un valor bajo de entropía es un indicador de mayor auto-similitud en la serie temporal.

En este contexto, la entropía puede ser usada como índice de generación de nueva información. El algoritmo utilizado habitualmente es SampEn (del inglés Sample Entropy) (Richman and Moorman, 2000) donde la función $SampEn(m, r, N)$ es precisamente el logaritmo natural negativo de la probabilidad condicionada de que un conjunto de datos de longitud N , habiéndose repetido B veces dentro de una tolerancia r para m puntos, se repita A veces para $m+1$ puntos sin que se presenten coincidencias de patrones entre ellos mismos.

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (94)$$

SampEn no usa el método de aproximación a patrones como ocurre con algoritmos anteriores, si no que, todos los patrones encontrados se acumulan en las variables A y B .

Este algoritmo fue diseñado para reducir el sesgo que presentaban algoritmos anteriores, pero también para obtener mejor concordancia con la teoría para conjuntos de datos con contenido probabilístico conocido. De esta forma, SampEn tiene como propiedad la consistencia relativa en situaciones donde otros algoritmos no. Es decir, con SampEn, si un registro muestra baja entropía en relación a otro registro con unos parámetros m y r determinados, también mostrará baja entropía con diferente conjunto de parámetros.

Los parámetros m y r son críticos en la determinación del resultado. Sin embargo, hasta la publicación de los trabajos de (Richman and Moorman, 2000) y (Lake et al., 2002) no existía ningún método satisfactorio de optimización. La regla utilizada generalmente tendía al uso de valores de r entre 0.1 y 0.25 y valores de m de 1 o 2 para registros de datos de longitud N entre 100 y 5000 puntos (Lake et al., 2002). Adicionalmente, estos trabajos demuestran que la precisión y confiabilidad en la estimación de la entropía mejora en función del incremento del número de coincidencias de longitud m y $m+1$. Por otro lado, el resultado óptimo se basa en obtener valores altos de A y B y por consecuencia mayor confianza en la estimación de la PC.

Dado que la entropía se define en el límite en que m se aproxima a ∞ y r se aproxima a cero, el número de coincidencias puede incrementarse eligiendo valores pequeños de m (patrones cortos) y grandes valores de r (tolerancia alta). Sin embargo, a medida que r se incrementa, la probabilidad de coincidencia tiende a 1 y SampEn tiende a cero, reduciendo de ese modo la habilidad de distinguir cualquier característica importante del conjunto de datos. Además, cuando m decrece, procesos físicos no aparentes, pueden quedar enmascarados.

La Figura 49 muestra una serie temporal simulada ($u[1], \dots, u[n]$) para ilustrar el algoritmo que calcula la entropía muestreada (SampEn). Para esta simulación, la longitud del patrón seleccionado, m , es 2, y el criterio de similitud, r , típicamente elegido entre el 10% y el 20% de la desviación muestral de la serie temporal, es 20. Las líneas discontinuas horizontales alrededor de los puntos de datos $u[1]$, $u[2]$ y $u[3]$ representan $u[1] \pm r$, $u[2] \pm r$, y $u[3] \pm r$, respectivamente.

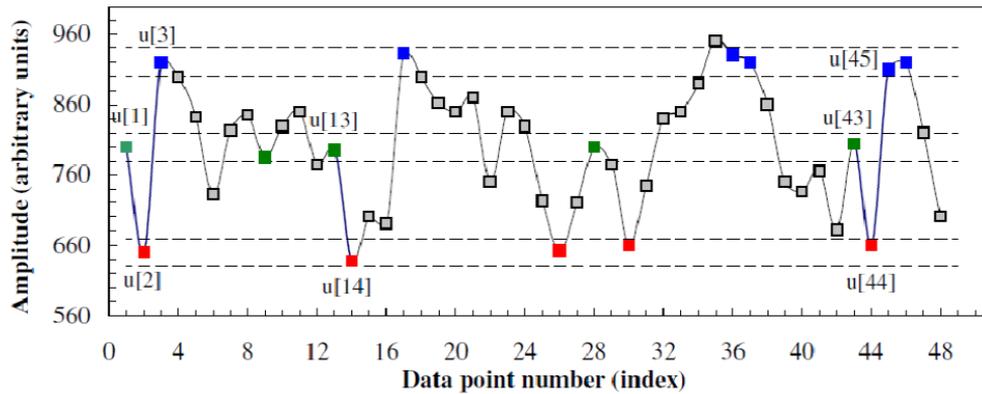


Figura 49: Serie temporal simulada del algoritmo de la Entropía muestreada (Costa et al., 2002, Costa et al., 2005, Goldberger et al., 2000)

Dos puntos de datos coinciden, siendo por tanto indistinguibles, si la diferencia en valor absoluto entre ellos es r . Todos los puntos verdes representan datos coincidentes con el punto $u[1]$. De la misma forma, todos los puntos rojos y azules coinciden con los datos $u[2]$ y $u[3]$, respectivamente.

Si en este ejemplo se considera la secuencia de dos componentes “verde-rojo” como la secuencia patrón $u[1]-u[2]$, y la secuencia de tres componentes “verde-rojo-azul” la secuencia patrón $u[1]-u[2]-u[3]$, se puede determinar para el segmento ejemplo que:

- existen dos secuencias “verde-rojo” correspondientes a $u[13]-u[14]$ y $u[43]-u[44]$
- existe una sola secuencia “verde-rojo-azul” correspondiente a $u[43]-u[44]-u[45]$.

Por tanto, el número de secuencias coincidentes con la secuencia patrón de dos componentes es 2 y el número de secuencias coincidentes con la de tres componentes es 1.

Estos cálculos se repiten para las siguientes secuencias patrones de dos y tres componentes, es decir, $u[2]-u[3]$ y $u[2]-u[3]-u[4]$, respectivamente. El número de secuencias que coinciden con las secuencias patrón de dos y tres componentes son contabilizadas y sumadas a los valores previos. Este procedimiento se repite para todas las otras posibles secuencias patrón, $(u[3], u[4], u[5]), \dots, (u[N-2], u[N-1], u[N])$, con el objetivo de determinar la proporción entre el número total coincidencias patrón de dos componentes y el número total de coincidencias patrón de tres componentes. SampEn es, en definitiva, el logaritmo natural de esta proporción y refleja la probabilidad condicional de que secuencias que coinciden entre ellas para los primeros dos puntos de datos, también coincidan para el punto siguiente.

5 RESULTADOS

5.1 Nuevo modelo de torso

Como resultado del proceso de construcción del modelo, se obtiene un torso tridimensional como el mostrado en la Figura 50 compuesto por 745.394 elementos tetraédricos y 134.600 nodos o vértices, con una longitud media de lado del tetraedro de 0.6cm.



Figura 50: Malla de torso. Lateral izquierdo, frontal y lateral derecho

Cuanto más regulares son los elementos de una malla geométrica, mayor es su calidad. Para determinar por tanto la calidad de la malla de volumen desarrollada y detectar posibles fuentes de error, se han aplicado un conjunto de estadísticos básicos. Estos permiten analizar, para el conjunto de elementos del modelo, la relación media entre la longitud del lado mayor y del lado menor de cada elemento (L_{\max}/L_{\min}), la relación media entre el radio de las circunferencias exterior e interior circunscritas en los tetraedros (R_{\max}/R_{\min}), el volumen medio por elemento y el valor de su jacobiano.

La Tabla 8 muestra los resultados obtenidos de este análisis. Como se pone de manifiesto, los elementos de la malla son fundamentalmente de tres tipos (Figura 51). El 74% de tetraedros, muestran aristas de longitud similar, dando lugar a tetraedros muy uniformes. Un 25% presenta una arista con doble longitud que su lado más corto. El 0.4% restante son elementos ubicados en las envolventes de los órganos, en aquellas zonas de rápida variación de contorno. A pesar de esta división, un 99% de elementos presentan una relación de radios cercana a la unidad, correspondiendo a elementos con forma muy regular. El volumen de los tetraedros, más disperso según el histograma, ofrece información sobre la adaptabilidad del elemento a la región en la que se encuentra. Los elementos del contorno de las superficies interior y exterior del torso son de menor tamaño, y por tanto menor volumen, que aquellas que forman parte del interior de cada región.

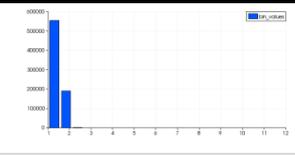
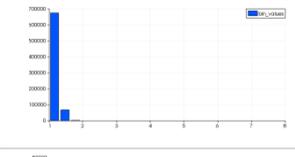
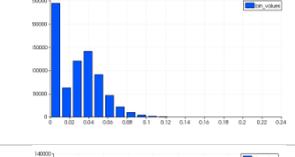
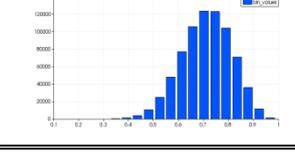
Estadístico	Porcentaje (%)	Valor	Histograma
L_{\max}/L_{\min}	74.3	1.30	
	25.3	1.83	
	0.40	2.37-11.51	
R_{\max}/R_{\min}	90.3	1.15	
	9.20	1.46	
	0.50	1.77-5.18	
Volumen	32.75	0.005 cm ³	
	61.93	0.01-0.06 cm ³	
	5.34	0.07-0.21 cm ³	
Jacobiano (normalizado)	12.10	0.12-0.56	
	81.24	0.61-0.83	
	6.65	0.87-0.96	

Tabla 8: Estadísticos de calidad de la malla de volumen

Finalmente, con el análisis del jacobiano se puede determinar el grado de deformación del tetraedro, de forma que cuanto mayor es su deformación, peor es su calidad. Cuando el valor del jacobiano está entre 0 y 1, se puede hablar de consistencia en la malla, siendo valores cercanos a 1 los correspondientes a tetraedros de mayor calidad. Como se puede observar en el histograma, la media de la campana de Gauss está en torno a 0.75, valor más cercano del 1 que del 0. Se puede apreciar también cómo el 81.24% de los elementos están en la parte central de la campana, quedando un pequeño porcentaje con valor de jacobiano de 0.12.

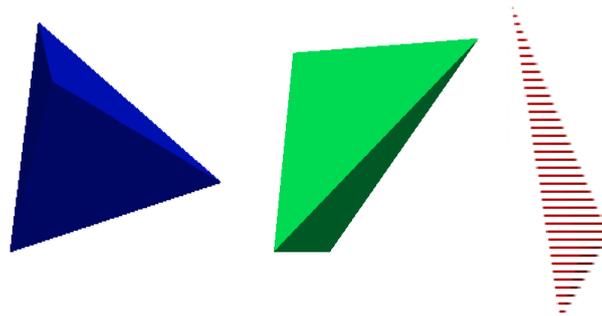


Figura 51: Forma típica de los tetraedros

Como ya se ha comentado anteriormente, las seis regiones independientes contenidas en el volumen del torso son a su vez pequeñas mallas delimitadas por superficies externas extraídas previamente de la segmentación de imágenes médicas. Las dimensiones tridimensionales de cada sub-malla han sido cuidadosamente comparadas con los valores experimentales mostrados en la Tabla 2 de la sección de introducción con el objetivo de comprobar que el modelo aquí presentado es una representación fiel y realista de un torso humano sano. La

Tabla 9 presenta una relación de los nodos y elementos asignados a cada región y las dimensiones de las seis sub-mallas.

Torso general	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)
	Elementos: 512.773 Nodos: 109.933	Anchura hombros: 39 Anchura abdomen: 24.9 Profundidad hombros: 18.2 Profundidad cintura: 18.2 Altura diafragmática: 22.2
Hígado	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)
	Elementos: 31.410 Nodos: 6.724	Diámetro mayor: 17 Diámetro menor: 13.9
Hueso	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)
	Elementos: 66.134 Nodos: 22.040	Longitud esternón: 19.2 Angulación esternón: 11° Longitud columna vertebral: 41.6
Pulmones	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)
	Elementos: 98.752 Nodos: 21.660	Altura pulmones: 22.2 Diámetro antero-posterior pulmonar: 15.4 Diámetro transversal de la base pulmonar: 12.3
Sangre	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)

	Elementos: 19.501 Nodos: 6.080	
Ventrículo	Nº elementos y nodos	Dimensiones (cm)
	Elementos: 16.824 Nodos: 4.019	Diámetro mayor: 7.48 Diámetro menor: 7.4
Total Elementos y nodos:	745.394 elementos (tetraedros) 134.600 nodos	

Tabla 9: Regiones conformantes del modelo de torso

5.2 Propagación y procesamiento de resultados

A partir de las seis simulaciones realizadas con el modelo multiescala, se muestran en los siguientes apartados los resultados obtenidos de: la propagación del potencial eléctrico en el torso, la distribución temporal de dicho potencial, el espectro y el diagrama de fase correspondientes a las seis derivaciones precordiales, una representación de la morfología del potencial en nueve derivaciones adicionales repartidas en el frontal del torso, y los mapas de color de frecuencia dominante y entropía para los 12371 puntos de la superficie. La ubicación e identificación de los electrodos analizados es la mostrada en la Figura 52 e identificada en la Tabla 10.

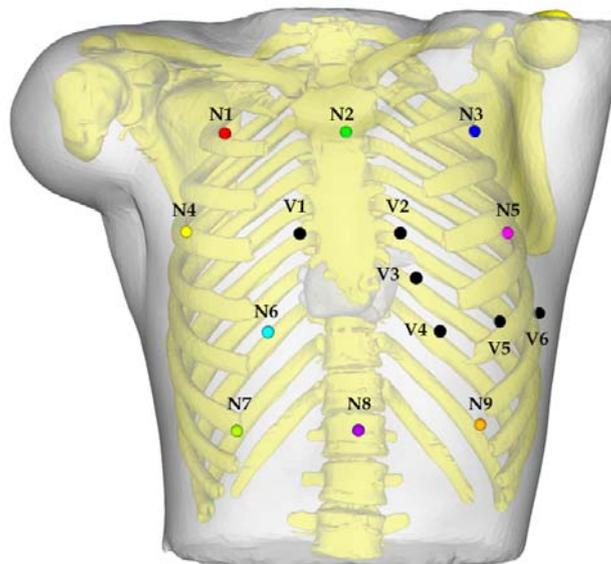


Figura 52: Distribución espacial de los electrodos de medida sobre la superficie del modelo 3D

Der.	Posición de la derivación en la superficie del torso	Nodo	Color
V1	Derecha del esternón, cuarto espacio intercostal	14763	Negro
V2	Izquierda del esternón, cuarto espacio intercostal	14119	Negro
V3	Equidistante entre la V2 y la V4	15245	Negro
V4	Línea media clavicular izquierda, quinto espacio intercostal	15139	Negro
V5	Línea axilar anterior izquierda, misma posición horizontal que V4	15341	Negro
V6	Línea media axilar izquierda, misma posición horizontal que V5	15577	Negro
N1	Derecha del esternón, primer espacio intercostal	11860	Rojo
N2	Sobre manubrio esternal	10113	Verde
N3	Izquierda del esternón, primer espacio intercostal	9869	Azul
N4	Línea axilar anterior derecha, misma posición horizontal que V1	9731	Amarillo
N5	Línea axilar anterior izquierda, misma posición horizontal que V2	14437	Rosa
N6	Línea media clavicular derecha, quinto espacio intercostal	14742	Turquesa
N7	Línea axilar anterior derecha, séptimo espacio intercostal	11062	Verde claro
N8	Equidistante entre n7 y N9	11283	Fucsia
N9	Línea axilar anterior izquierda, séptimo espacio intercostal	11500	Naranja

Tabla 10: Identificación de derivaciones analizadas sobre la superficie del torso

5.2.1 Posproceso directo de los electrogramas en la superficie del torso

El objetivo de esta primera simulación es determinar las características básicas de la señal auricular a la distancia a la que se encontrarían los electrodos unipolares sobre la superficie del torso. Para ello, se resolvió la ecuación (73) con el solver EMOS, dando como resultado los electrogramas generados por la aurícula directamente en los 12371 puntos (coordenadas x,y,z) que delimitan la superficie de la malla de volumen.

Los electrogramas generados por la aurícula conforman 10 ciclos cardíacos completos con un BCL de 1000ms, obteniendo un valor de potencial cada 1ms. Sin embargo, para el análisis de la señal en la superficie del modelo de torso se han considerado pasos de tiempo de 5ms mediante un sub-muestreo de la señal a 200Hz, suficiente para mantener la precisión de la señal, reduciéndose drásticamente el tiempo de computación y el tamaño de los resultados. Esta consideración es extensible a todas las propagaciones realizadas a través del modelo de torso.

Como resultado del posproceso directo, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. Como puede apreciarse en Figura 53, la precordial V1 muestra una onda P con deflexión negativa, indicando que el potencial se aleja del electrodo, a diferencia de las derivaciones V2 a V6 en las que la onda P es positiva. En todos los casos, la duración de la onda P está entre 100 y 125ms. La amplitud es significativamente mayor en la V1, 0.055mV, frente a las otras derivaciones con una amplitud de 0.02 ± 0.003 mV. La morfología de las señales mostradas incluye la onda P generada por la despolarización auricular y una zona más suave y prolongada correspondiente a la repolarización, que en un

registro experimental quedaría completamente oculta tras el complejo QRS y onda T.

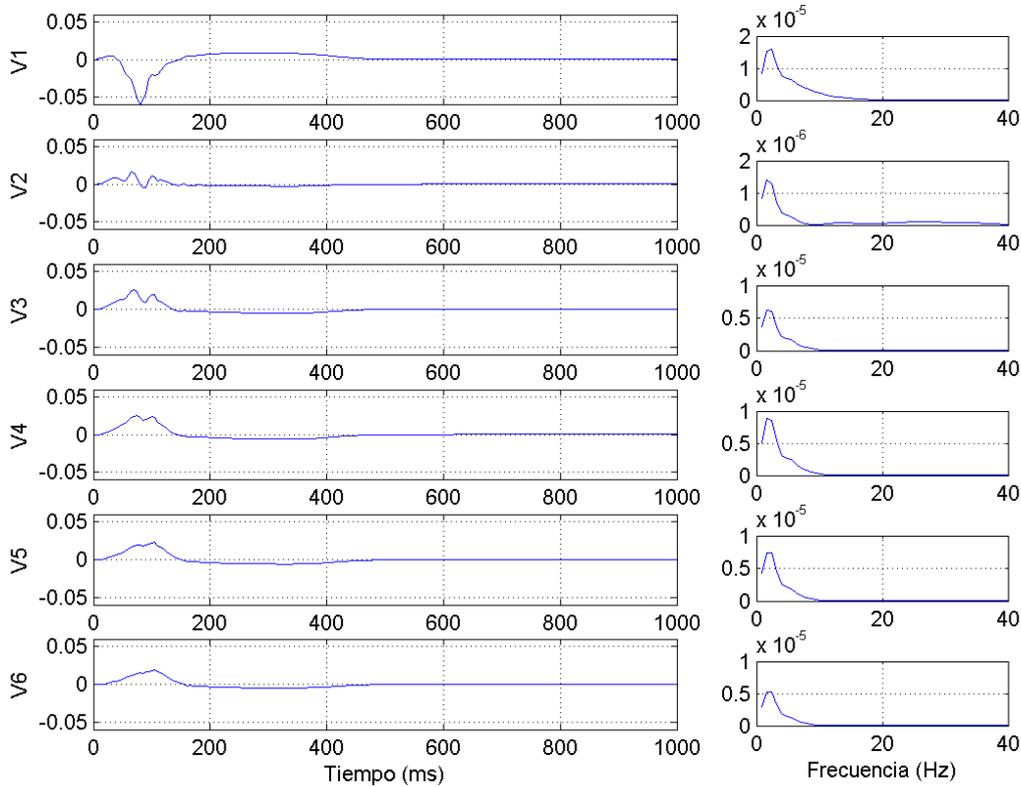


Figura 53: Posproceso directo sobre superficie de torso. Potencial en electrodos precordiales V1 a V6. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

Asociado a cada señal temporal, la Figura 53 muestra también la PSD calculada mediante el periodograma de Welch, ecuación (91). Se han considerado ciertos parámetros necesarios para el cálculo del espectro, como son: segmentación de la señal temporal en 8 tramos con idéntico número de muestras, una ventana de Hamming de la misma longitud que los segmentos y un 50% de solapamiento entre ellos. Los espectros de las seis derivaciones muestran un pico de potencia a la frecuencia de 2.34Hz y, a excepción de la V2, ninguna presenta componentes de frecuencia adicionales. La característica diferencial de la derivación V2 es su ubicación sobre la orejuela de la aurícula izquierda. La señal registrada en este punto recoge los cambios de dirección del frente de onda causados por la propia anatomía auricular dando lugar a mayor variabilidad temporal y contenido espectral.

Una muestra representativa de la señal sobre el torso, correspondiente a electrodos unipolares sobre los nodos N1 a N9, es la mostrada en la Figura 54. Las derivaciones N1, N3 y N4 muestran, al igual que V1, una deflexión negativa. Por su parte, la morfología de los electrodos N3, N5, N8 y N9 es muy similar a la registrada en las derivaciones V3 a V6. Finalmente, N6 y N7 muestran ondas bifásicas debido a que son puntos alejados de la aurícula, ubicados en la parte inferior derecha donde se registra un acercamiento y posterior alejamiento del frente de onda.

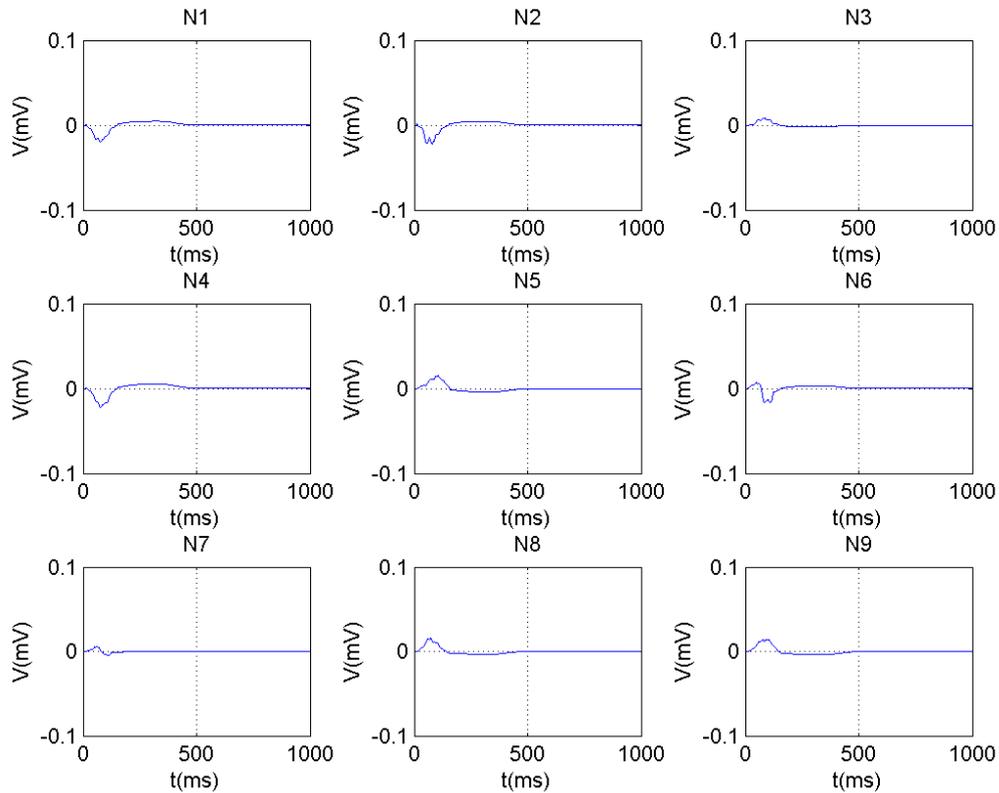


Figura 54: Posproceso directo sobre superficie de torso. Potencial (mV/ms) en electrodos N1 a N9

El diagrama de fase mostrado en la Figura 55, correspondiente a las derivaciones precordiales V1 a V6, hace referencia a la organización espacial y temporal de la señal. En V1 se observa una trayectoria circular bien definida, de mayor diámetro que el resto, alrededor de un único punto. Por su lado, las derivaciones V4 a V6 presentan una trayectoria única y muy similar entre sí indicando, igual que V1, una gran organización espacio-temporal de la señal. Sin embargo, V2, y en menor medida V3, presenta una trayectoria ligeramente dispersa, aunque condensada sobre un área muy pequeña, indicando mayor variabilidad y, por tanto, cierto grado de desorganización de la señal.

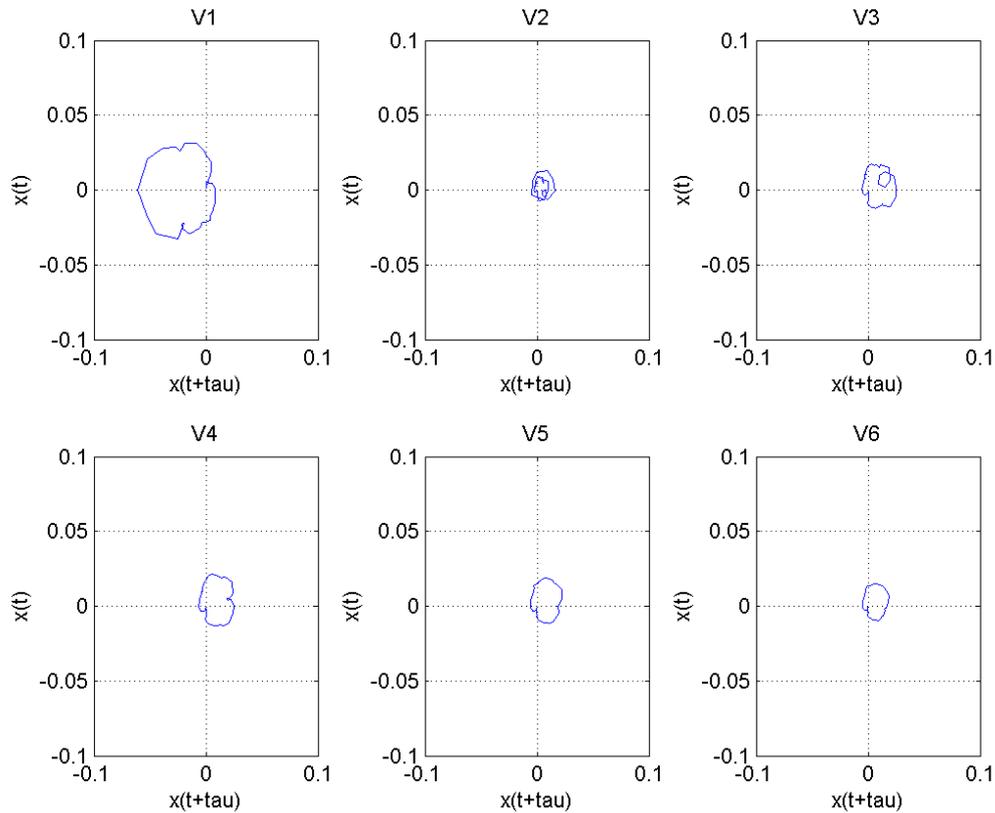


Figura 55: Posproceso directo sobre superficie de torso. Diagrama de fase en electrodos precordiales

Finalmente, se han calculado los mapas de frecuencia dominante y entropía sobre los 12371 nodos de la superficie del modelo de torso (Figura 56). Para el cálculo de la frecuencia dominante, se ha utilizado igualmente el cálculo de la PSD con el periodograma de Welch, pero aumentando en este caso la resolución espectral mediante una ventana rectangular del mismo número de muestras que la señal. El resto de parámetros relativos a segmentación y solapamiento son los mismos utilizados anteriormente para el cálculo del espectro de las precordiales. El aumento de resolución queda argumentado por la necesidad de distinguir entre componentes espectrales cercanas con el objetivo de determinar la frecuencia máxima real y no el máximo de una envolvente.

La frecuencia dominante presenta un rango de 0.98Hz a 8.99Hz. El color azul, asociado a frecuencias bajas, de 1-2Hz, representa la frecuencia característica del ritmo sinusal de 1Hz propagado desde la aurícula. Sin embargo, la franja de frecuencias más altas indica un movimiento rápido del frente de onda pivotando sobre un punto situado en las cercanías de la derivación precordial V2.

Finalmente, el valor de la entropía para una propagación del ritmo sinusal es muy pequeña, oscilando entre 0.009 y 0.0057. Estos valores indican la existencia de un patrón de regularidad característico de la señal en todo el torso. Puede apreciarse, comparando frecuencia dominante y entropía, cierta correlación entre valores pequeños de entropía (0.009) y región de mayor frecuencia dominante (8.99Hz)

indicando que el movimiento del frente de onda en la región de mayor frecuencia es, no obstante, muy regular.

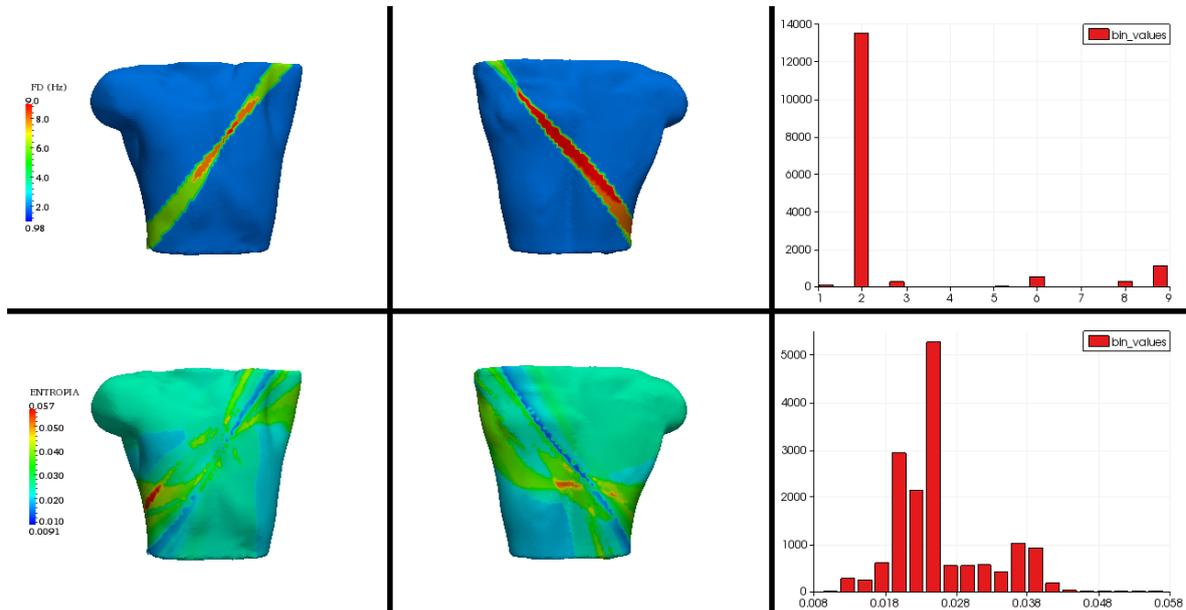


Figura 56: Posproceso directo sobre superficie de torso. Arriba: Frecuencia dominante (Hz). Min (0.98Hz) – Max (8.99Hz); Abajo: Entropía. Min (0.009) – Max (0.0057)

5.2.2 Propagación de un ritmo sinusal normal a través de la malla de torso 3D

Con el fin de validar los resultados obtenidos con el modelo de torso, y comparar con los obtenidos en el posproceso directo anterior, se ha simulado la propagación de un ritmo sinusal. Para ello, la aurícula completa 10 ciclos completos con un BCL de 1000ms.

En la Figura 57 se observa el resultado de la propagación en ritmo sinusal. Los colores hacen referencia al valor del potencial eléctrico sobre el torso. Este valor ha sido calculado en todos los nodos del modelo en cada paso de tiempo. Para poder representar aurícula y torso de forma simultánea, se han ajustado las variables temporales de forma independiente para ambos modelos con el objetivo de conseguir una propagación sincronizada.

Como cabe esperar, el potencial en un punto dado del modelo de torso aumentará cuando la señal de potencial generada por la aurícula se aproxime a ese punto. En la figura, colores rojizos sobre el torso (colores cálidos) indican una aproximación de la señal, mientras que colores azulados (colores fríos) indican un alejamiento. Analizando el resultado mostrado en la figura, se observa cómo el potencial está en reposo durante los instantes iniciales de la activación auricular, cuando solo está activado el NSA y una pequeña porción del tejido (15ms-30ms). Tras 45ms, el frente de onda que viaja desde el NSA en dirección a los ventrículos, genera un dipolo eléctrico, como puede observarse en el corte axial, alcanzando la superficie externa del torso a los 60ms. Las miniaturas del torso que acompañan cada instante temporal muestran una línea iso-potencial calculada a 0mV, representando la frontera del dipolo. A medida que el frente de activación auricular avanza hacia la aurícula izquierda y sigue el camino descendente en

dirección a los ventrículos, el dipolo eléctrico sobre el torso gira lentamente en sentido anti-horario. A los 120ms, la aurícula ha terminado casi completamente la fase de despolarización, desapareciendo por tanto los frentes de onda sobre el torso y disminuyendo el potencial eléctrico en la superficie.

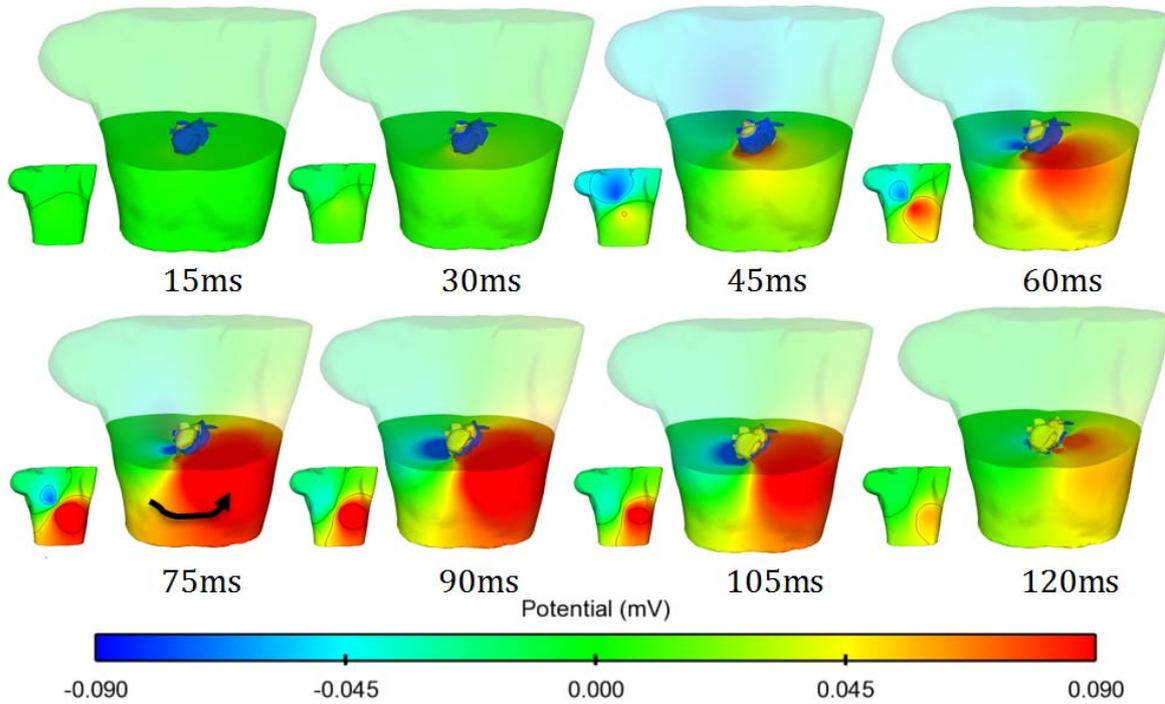


Figura 57: Propagación de potencial eléctrico con aurícula en ritmo sinusal. En cada instante de tiempo, se observa el modelo de torso con un corte axial a la altura de la parte inferior de la aurícula

En la Figura 58 se muestran, con mayor nivel de detalle, los instantes temporales 60ms y 90ms de la activación auricular en ritmo sinusal y su propagación al torso. Es claramente visible la presencia del dipolo eléctrico en la superficie, que comienza a rotar en el instante en que el frente de activación de la aurícula avanza hacia la aurícula izquierda. La columna central de la figura muestra una iso-superficie correspondiente al potencial en 0mV, cuyos contornos delimitan las líneas de iso-potencial mostradas en la columna de la izquierda. Puede apreciarse una distorsión en la región interior de la iso-superficie, producida por la influencia de las inhomogeneidades del torso en la propagación eléctrica, debidas, a su vez, a las diferencias de conductividad en los distintos órganos.

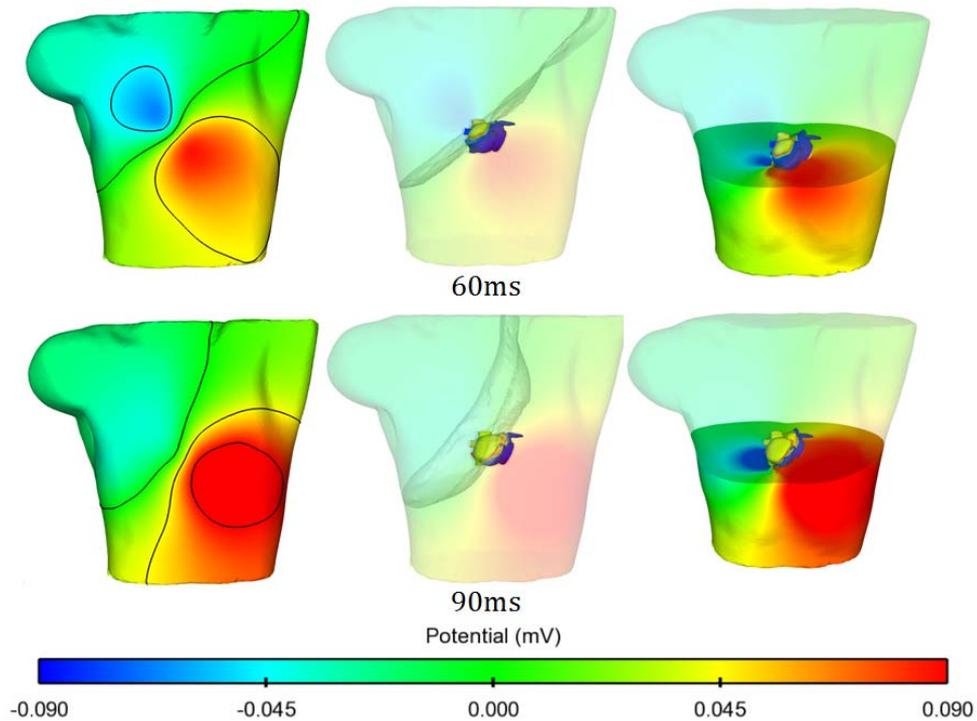


Figura 58: Líneas isopotenciales generadas por la activación auricular en ritmo sinusal

A partir de esta propagación, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. Una morfología esperable de las señales incluirá la onda P generada por la despolarización auricular y una zona más suave y prolongada correspondiente a la repolarización, que en un registro experimental quedaría completamente oculta tras el complejo QRS y onda T.

Como puede apreciarse en la Figura 59, la precordial V1 muestra una onda P con deflexión negativa, indicando que el potencial se aleja del electrodo, a diferencia de las derivaciones V2 a V6 en las que la onda P es positiva. En todos los casos, la duración de la onda P está entre 110 y 130ms. La amplitud es significativamente menor en V1, con 0.075mV, y V2, con 0.060mV, frente a las otras derivaciones con una amplitud de 0.10 ± 0.02 mV.

Los espectros de las seis derivaciones muestran un pico de potencia en la frecuencia de 1.56Hz, sin más componentes espectrales dominantes. A diferencia de la señal obtenida con posproceso directo sobre el torso, la influencia de la malla de volumen y de las características electrofisiológicas de los distintos órganos, modifica ligeramente los valores de amplitud y duración, suavizando asimismo el espectro de las señales.

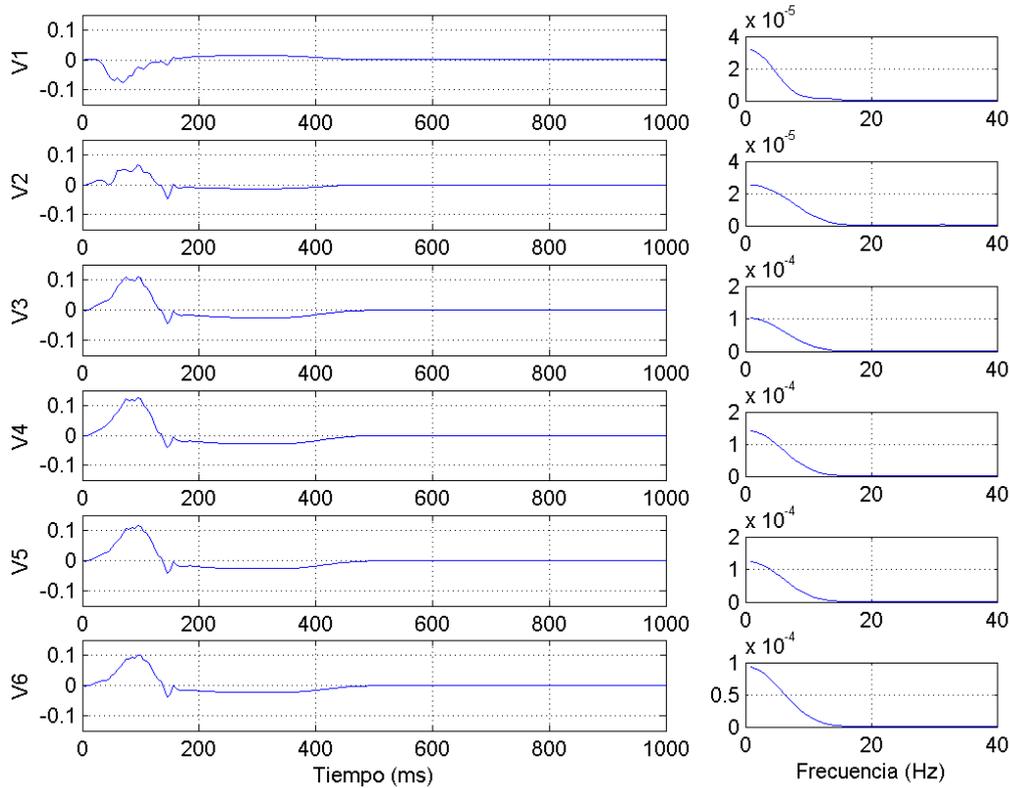


Figura 59: Propagación de un ritmo sinusal normal. Potencial en electrodos precordiales V1 a V6. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

De forma representativa, la Figura 60 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. Como es de esperar, las derivaciones N1, N3 y N4 muestran, al igual que V1, una deflexión negativa. Por su parte, la morfología de los electrodos N5, N7, N8 y N9 es muy similar a la registrada en las derivaciones V2 a V6. Finalmente, N3 y N6 muestran ondas bifásicas. Este patrón es algo distinto a la simulación directa sobre torso. En este caso, y como ocurre en las precordiales, el efecto del mallado de volumen y de la existencia de órganos con distintas conductividades genera un mayor nivel de amplitud de la señal, un aumento del ruido generado por pequeñas fluctuaciones del frente de onda y una morfología de señal diferente en la región media y superior del torso.

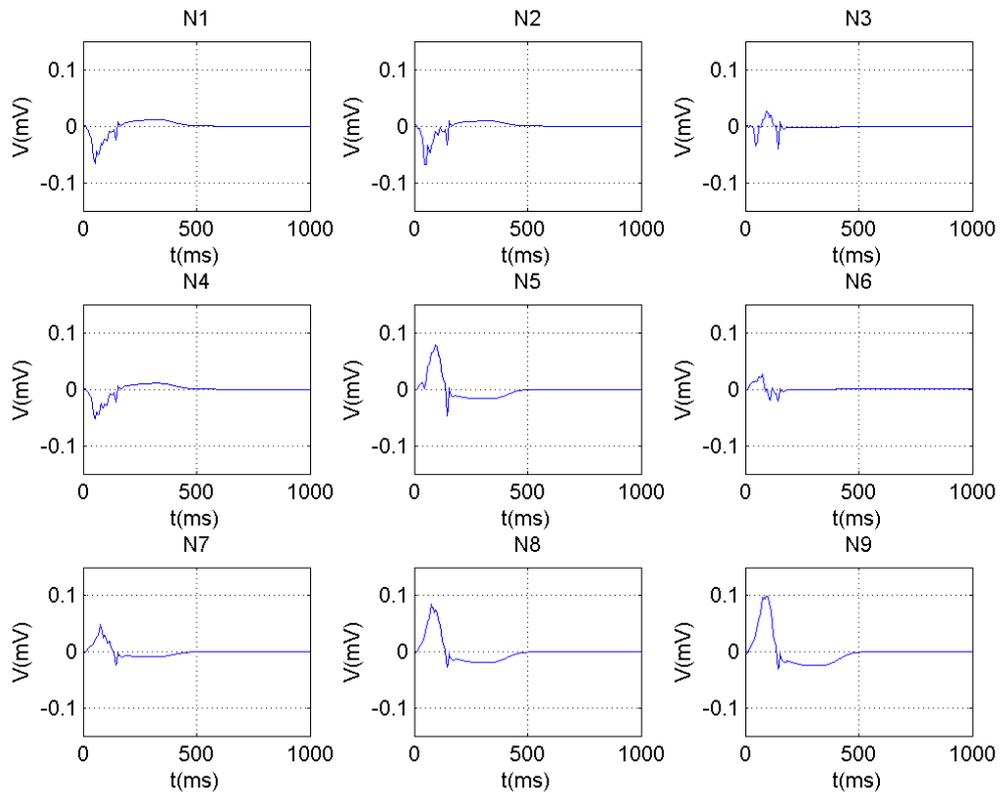


Figura 60: Propagación de un ritmo sinusal normal. Potencial en electrodos N1 a N9

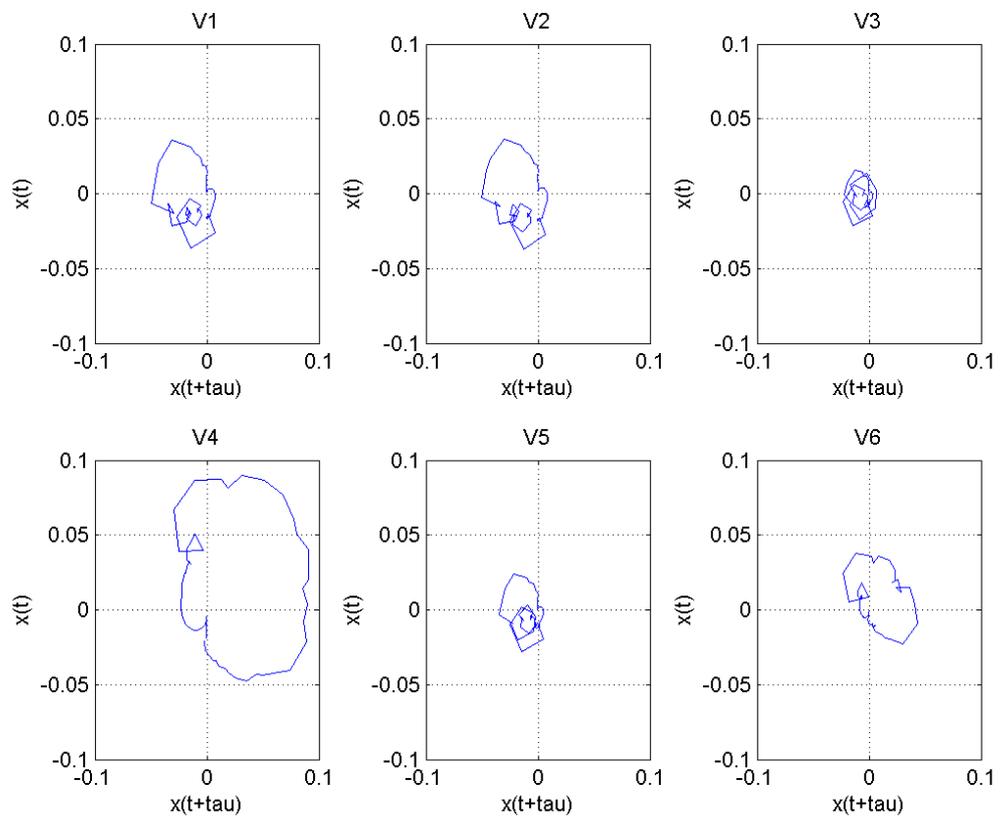


Figura 61: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de un ritmo sinusal normal.

En los diagramas de fase mostrados en la Figura 61, correspondientes a las derivaciones precordiales V1 a V6, se observan trayectorias claras y bien definidas, condensadas alrededor de un punto de atracción, esperable en una propagación del ritmo sinusal. Sin embargo se pone de manifiesto una falta de correlación entre muestras presentes y pasadas en ciertos instantes temporales, representada por cambios bruscos en la trayectoria del lazo indicando un ligero aumento en el grado de complejidad de la señal y, por tanto, una suave disminución en su índice de organización.

La frecuencia dominante, calculada con el periodograma de Welch y ventana rectangular, Figura 62, presenta un rango de 0.78 Hz a 8.59Hz, muy similar al obtenido con la posproceso directo en torso. El color azul, asociado a frecuencias bajas de 1-2Hz, representa la frecuencia característica del ritmo sinusal de 1Hz propagado desde la aurícula. Las frecuencias altas a partir de 6Hz indican pequeños pero rápidos cambios de dirección del frente de onda en esos puntos.

Finalmente, el valor de la entropía para una propagación del ritmo sinusal es muy pequeña, oscilando entre 0.0 y 0.042. Estos pequeños valores, aunque superiores a los obtenidos con el posproceso directo, indican igualmente la existencia de un patrón de regularidad característico de la señal en todo el torso. Puede apreciarse también, comparando frecuencia dominante y entropía, cierta correlación entre valores pequeños de entropía (0.0) y región de mayor frecuencia dominante (8.59Hz) indicando, posiblemente, que el movimiento del frente de onda en la región de mayor frecuencia es, no obstante, muy regular.

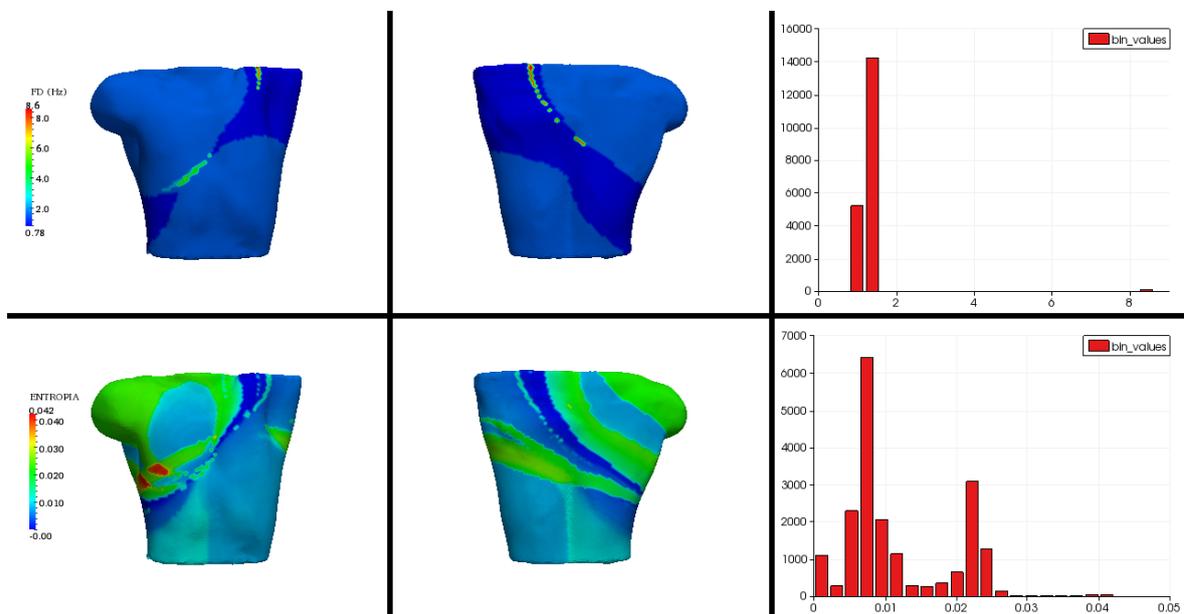


Figura 62: Frecuencia dominante (Hz). Min (0.781Hz) - Max (8.59Hz). Entropía. Min (0.00) - Max (0.042) correspondiente a la propagación de un ritmo sinusal normal.

5.2.3 Propagación de un flúter típico originado en el seno coronario

Para la generación del flúter típico se aplicaron seis estímulos ectópicos con un BCL de 130 ms, cerca al seno coronario (aurícula derecha, Figura 63), generando de esta forma una reentrada alrededor de la válvula tricúspide.

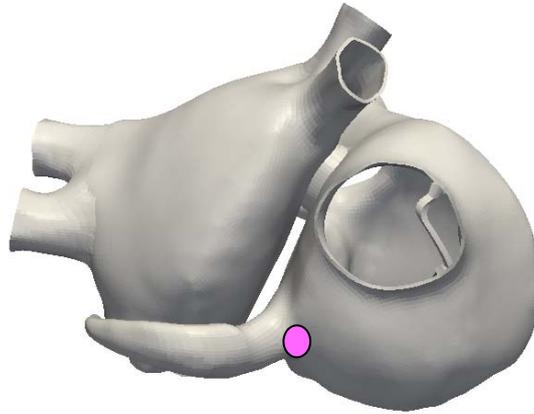


Figura 63: Punto de generación del flúter típico auricular

Los resultados mostrados en el modelo de torso toman como tiempo de referencia inicial el instante de simulación equivalente a 5000ms, donde la arritmia ya está iniciada y estabilizada. En este tipo de arritmias, la activación auricular muestra cierta organización, aunque es menos sincronizada que una activación normal. En consecuencia, la distribución de potencial tiene mayor complejidad y los frentes de onda de propagación en el torso generan un dipolo más débil, como puede observarse en la Figura 64. Así, en los instantes de tiempo correspondientes a 30ms y 45ms, varios frentes de onda se propagan por la aurícula derecha en direcciones distintas. En el instante 60ms, puede observarse la generación de un pequeño dipolo eléctrico, representado por la línea isoelectrónica (0mV) horizontal a la altura media del torso. Este dipolo realiza un giro en sentido anti-horario que a los 120ms se traduce en una línea iso-potencial (0mV) vertical y centrada en el modelo.

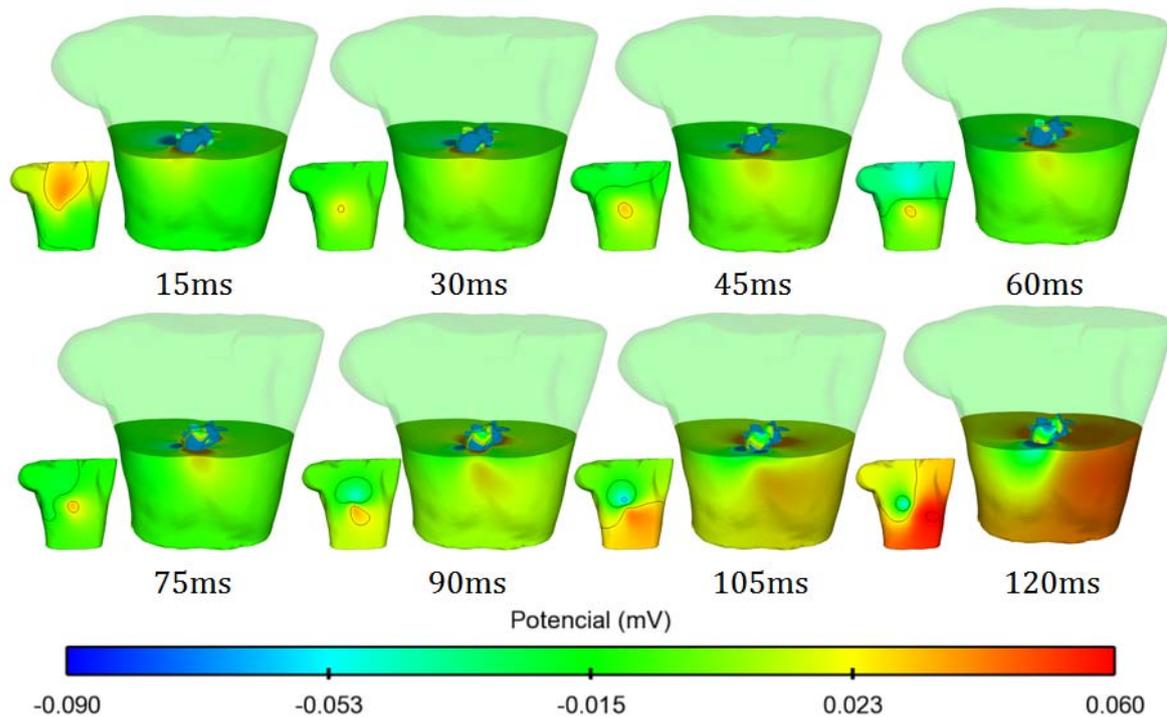


Figura 64: Propagación de potencial eléctrico generado por un flúter típico a través del torso

Para analizar con mayor nivel de detalle los potenciales distribuidos en el torso, se han estudiado las líneas isoeleótricas cada 5ms sobre un corte axial situado a la altura de la aurícula (Figura 65). Los potenciales muestran claramente el sentido de giro anti-horario del potencial alrededor de la aurícula, como se indica mediante las flechas. El tiempo total de giro del flúter es de aproximadamente 180ms, y el patrón eléctrico generado en la superficie del torso es repetitivo y coincidente con este intervalo. El corte axial correspondiente a 5ms presenta una distribución de potencial muy similar al observado a los 180ms. En este instante inicial, el potencial es negativo en el lateral izquierdo del torso (color azulado) y presenta una amplitud elevada. A medida que el potencial se propaga en el tiempo tiende a valores cercanos a cero (color verde), que se mantienen estables durante 75ms, para continuar variando de forma abrupta hacia valores de potencial positivos (rojizos) durante 40ms. Finalmente la señal retorna hasta cero y de nuevo vuelve a valores negativos en un pequeño intervalo de 30ms. Cabe destacar que el costado derecho del torso no muestra unos gradientes de potencial tan elevados como el izquierdo.

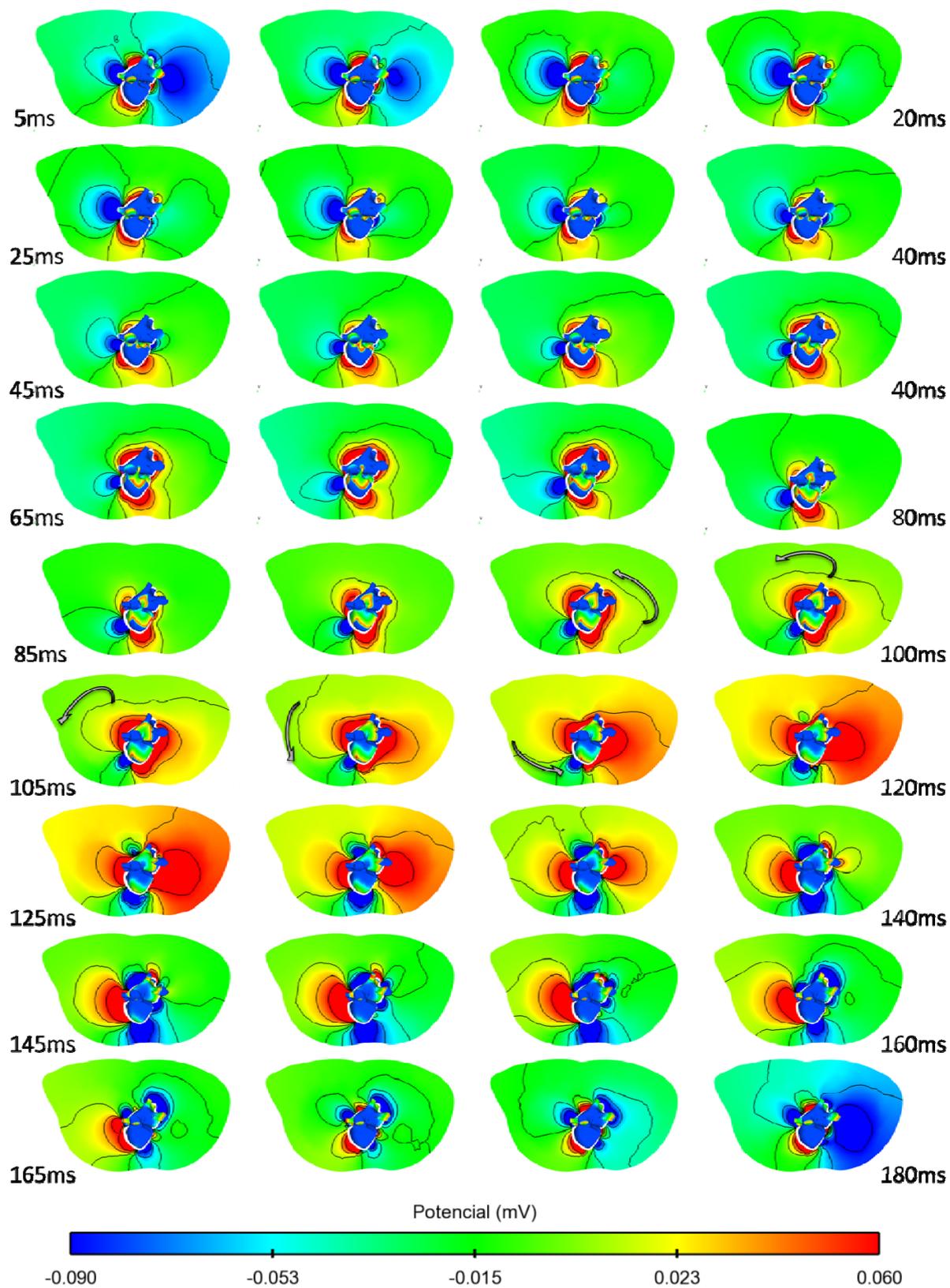


Figura 65: Potencial eléctrico de un flúter típico propagado en cortes axiales del torso

A partir de esta propagación típica del flúter, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. La morfología de estas señales muestra la típica onda F en diente de sierra característica del flúter auricular típico, generada por un único circuito reentrante.

Como puede apreciarse en la Figura 66, las seis derivaciones muestran, por cada 1000ms, cinco ciclos completos de onda F, característica de este tipo de arritmias. La duración de las ondas es de 185 ± 5 ms común para todas las derivaciones, mientras que la amplitud presenta algunas diferencias. Las derivaciones V3 a V6 tienen una amplitud de 0.11 ± 0.015 mV, siendo menor en la V2, con 0.046mV. Por su parte, la precordial V1 tiene una amplitud constante de 0.075mV.

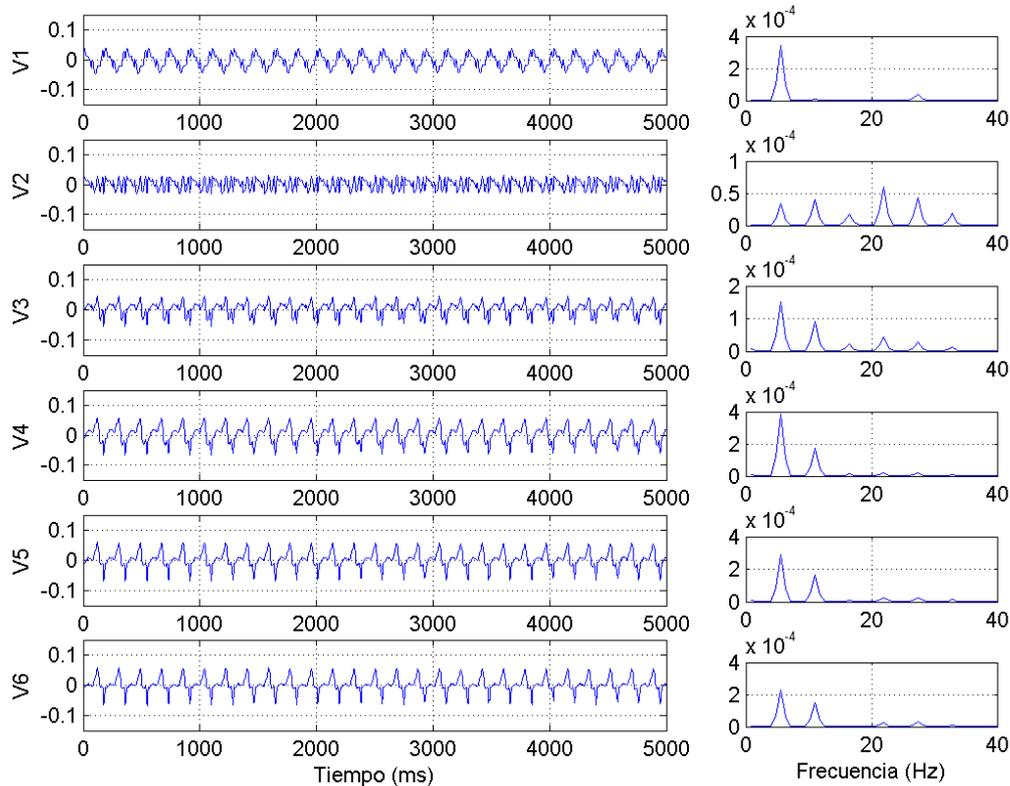


Figura 66: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

Los espectros de todas las derivaciones, excepto la V2, muestran un pico de potencia máxima en la frecuencia de 5.47Hz, equivalente a 328 lpm. La V2, si bien presenta también esta componente espectral, muestra el pico de potencia máxima a la frecuencia de 21.88Hz. Este pico, así como el correspondiente a 10.94Hz, originaría ritmos de flúter imposibles, superiores a 656 lpm, por lo que necesariamente queda fuera de un rango de frecuencias típico de un flúter auricular y por tanto fuera del rango de frecuencias consideradas para el análisis.

De forma representativa, la Figura 67 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. En todas ellas se distingue con claridad la onda F, con mayor amplitud en aquellas derivaciones situadas en la zona central superior (N2) y lateral izquierdo del torso (N5, N8 y N9). Estos resultados son coherentes con los

obtenidos directamente sobre la superficie auricular, donde la actividad eléctrica es altamente regular y organizada, con pseudo-EGMs regulares y polimorfos.

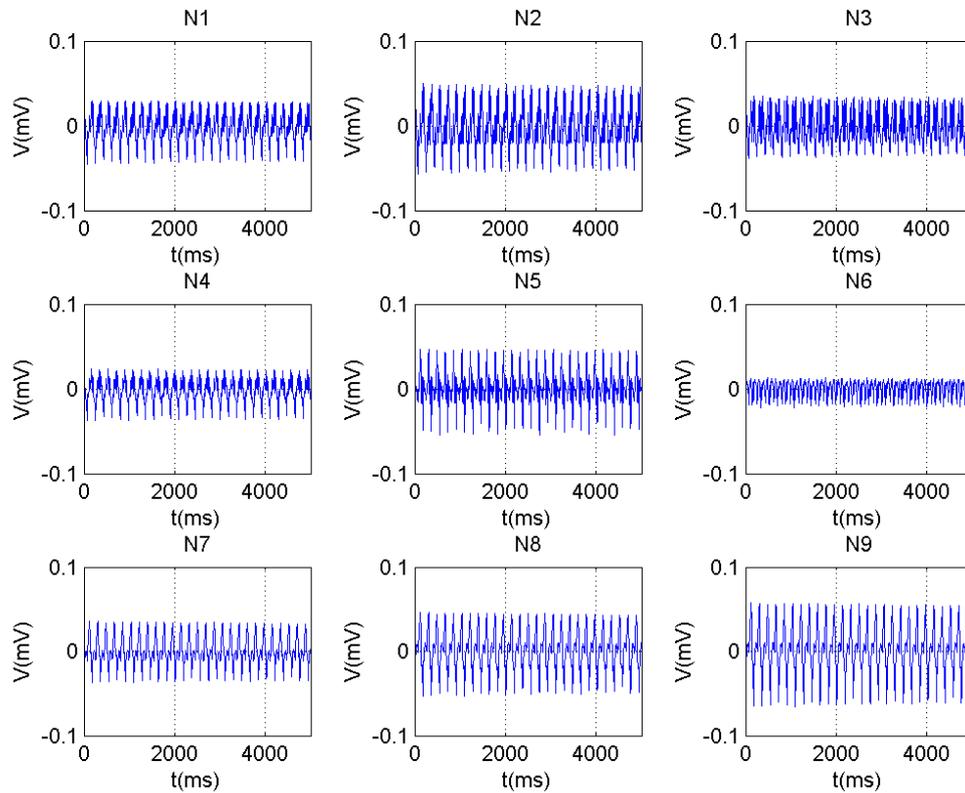


Figura 67: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario.

El diagrama de fase de los electrodos precordiales se muestra en la Figura 68. Todas las derivaciones presentan una trayectoria repetitiva para los 27 ciclos de la señal temporal, indicando un alto grado de correlación entre ciclos. Así mismo, todas las derivaciones parecen estar centradas en el mismo punto de atracción, siendo un indicativo de regularidad. Se observa también la complejidad propia de la señal de flúter asociada a los cambios de dirección en la trayectoria.

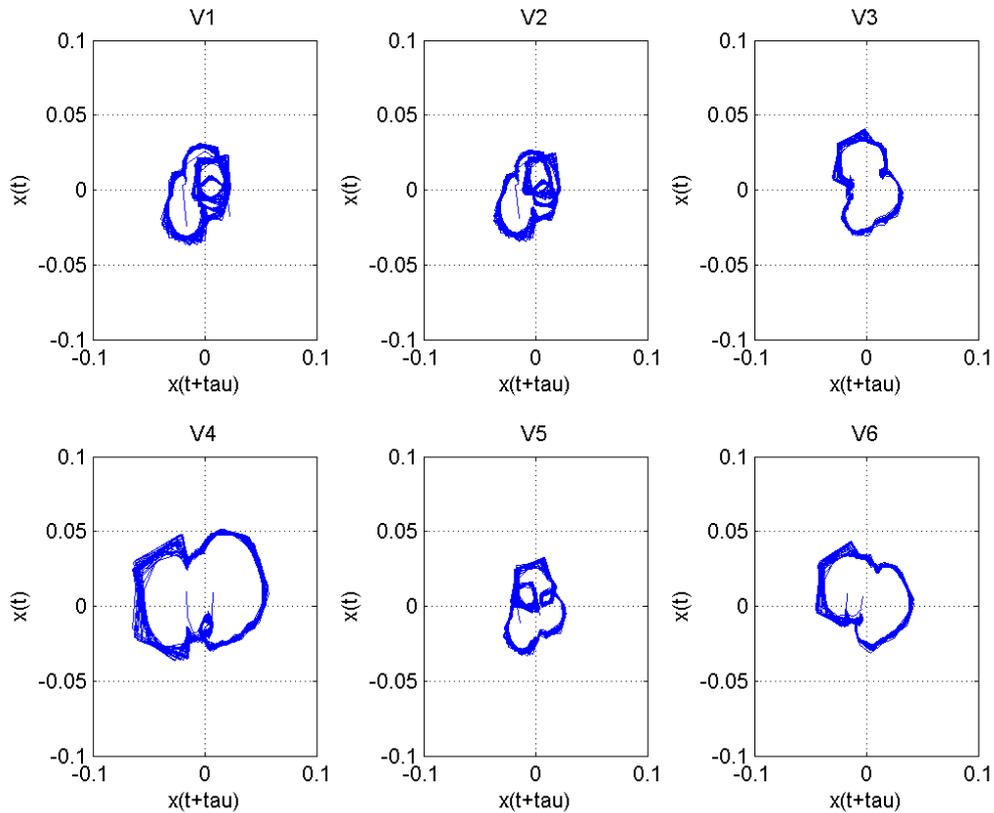


Figura 68: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario.

La frecuencia dominante mostrada en la Figura 69, analizada en el rango de 0 a 10 Hz, presenta un valor constante y homogéneo de 5.47 Hz en todo el torso, esperable para una señal de flúter auricular. Esta frecuencia es coherente con el valor obtenido directamente sobre la superficie de la aurícula, con un promedio 5.0 Hz.

Por su parte, el valor de la entropía es un orden de magnitud superior al obtenido con un ritmo sinusal normal, oscilando entre 0.15 y 0.52. Es esperable que la presencia de una arritmia eleve los valores de entropía por encima del valor en situación fisiológica normal. Sin embargo, el grado de regularidad de la señal de flúter es muy elevado, haciendo que estos valores permanezcan en un rango muy pequeño.

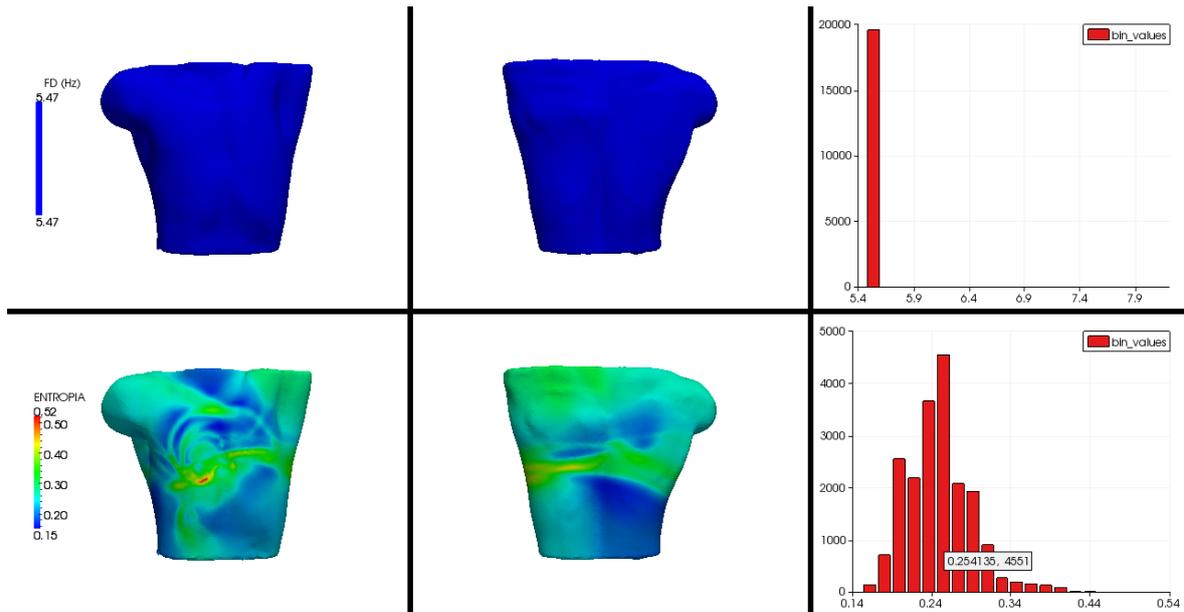


Figura 69: Frecuencia dominante (Hz). Min (5.47Hz) – Max (5.47Hz). Entropía. Min (0.15) – Max (0.52), correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario.

5.2.4 Propagación de una taquicardia originada en la cresta terminal

Para la generación de la taquicardia se aplica un tren de seis estímulos ectópicos con un BCL de 130 ms, en medio de la cresta terminal (aurícula derecha, Figura 70), generando de esta forma una taquicardia reentrante con reentrada alrededor de la cresta terminal.

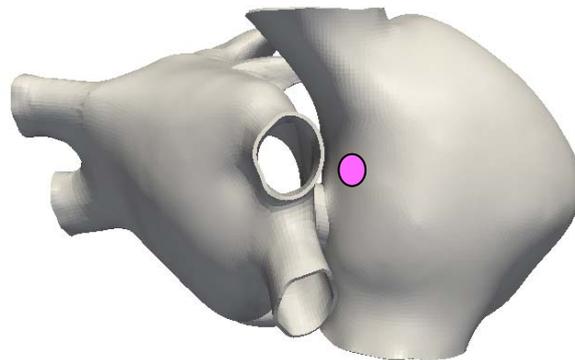


Figura 70: Punto de generación de la taquicardia

La distribución de potencial eléctrico en el torso, generada por una taquicardia auricular, muestra un patrón con un cierto nivel de organización y sentido de giro principalmente anti-horario, como se muestra en los cortes axiales de la Figura 71. En esta figura se muestran vistas frontales del torso junto a cortes axiales a la altura de la aurícula en intervalos de 15ms. Como puede observarse, las transiciones de potencial no son siempre homogéneas, produciendo saltos bruscos de potencial en determinados intervalos. Al inicio de la activación auricular se genera un dipolo eléctrico horizontal, visible en la vista frontal del torso, que corta la línea iso-potencial y disminuye en intensidad cuando el frente de propagación comienza a dirigirse a la aurícula izquierda. Tras 75ms, el dipolo ha rotado

aproximadamente -90° mostrando valores negativos en el frontal del torso y positivos en la parte posterior. A los 90ms, el dipolo muestra una configuración inversa a la inicial, debido al final de la despolarización de la aurícula izquierda y la repolarización de la aurícula derecha. Este patrón cambia abruptamente a los 135ms con la repolarización de la aurícula izquierda y el comienzo de la activación de la aurícula derecha en su cara posterior. Finalmente el frente de despolarización alrededor de la aurícula derecha va rotando e invirtiendo de nuevo el potencial hasta valores de potencial negativos a los 180ms.

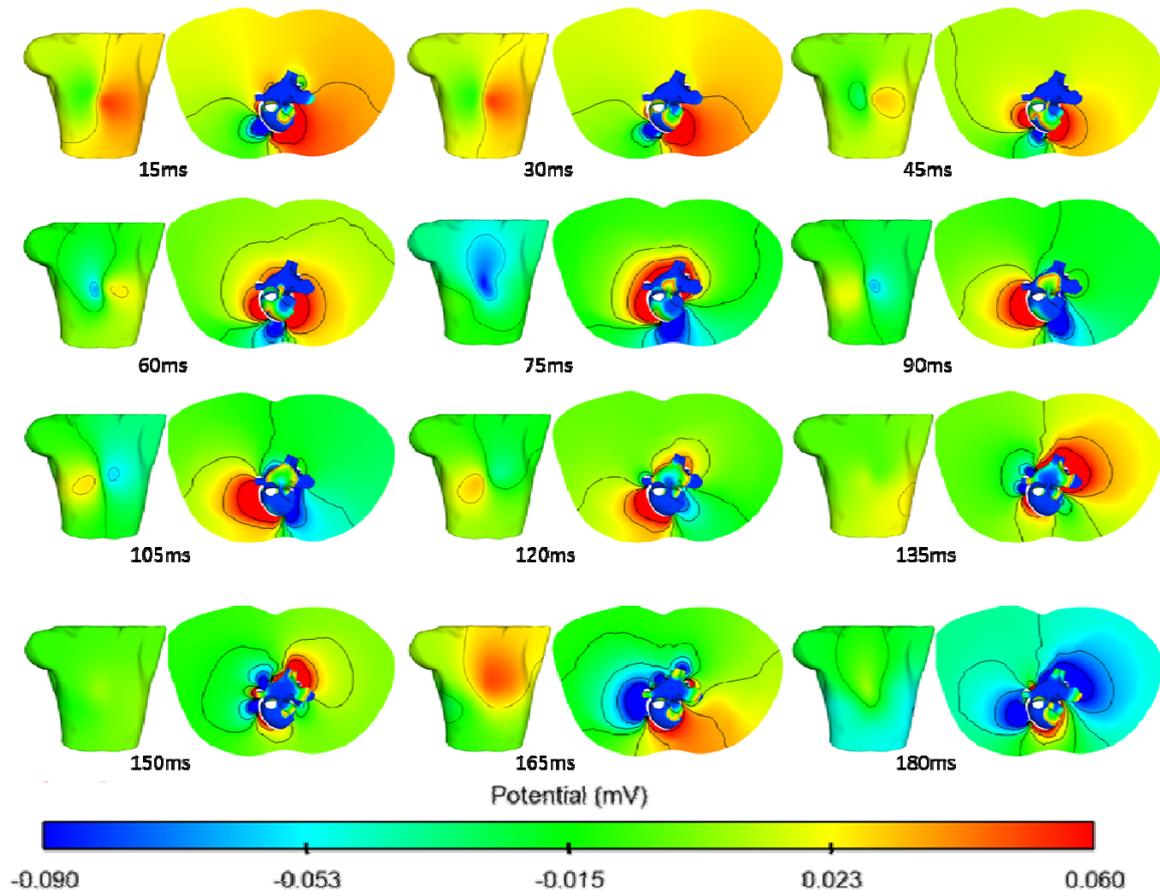


Figura 71: Propagación de potencial eléctrico generado por una taquicardia auricular

A partir de esta propagación, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. Como se puede apreciar en la Figura 72, la precordial V1 muestra pulsos regulares con una duración media de 225 ± 10 ms y una amplitud de 0.0913mV. Las derivaciones V2 y V3 presentan pulsos de duración similar, entre 190ms y 200ms, con una amplitud ligeramente superior a V1, aproximadamente 0.1342mV. Por su parte, las derivaciones V4, V5 y V6, muy similares morfológicamente, muestran ciclos de amplitud parecida a V1 pero con una duración algo menor, 195 ms.

Este tipo de taquicardias se caracterizan por tener una activación auricular regular y organizada con electrogramas regulares y polimorfos y ondas P bien definidas a una frecuencia que puede oscilar entre 100 y 280 lpm. Esta simulación muestra en

las componentes espectrales de las seis derivaciones un pico de potencia en la frecuencia de 4.688 Hz, indicando un ritmo cardíaco de 280 lpm.

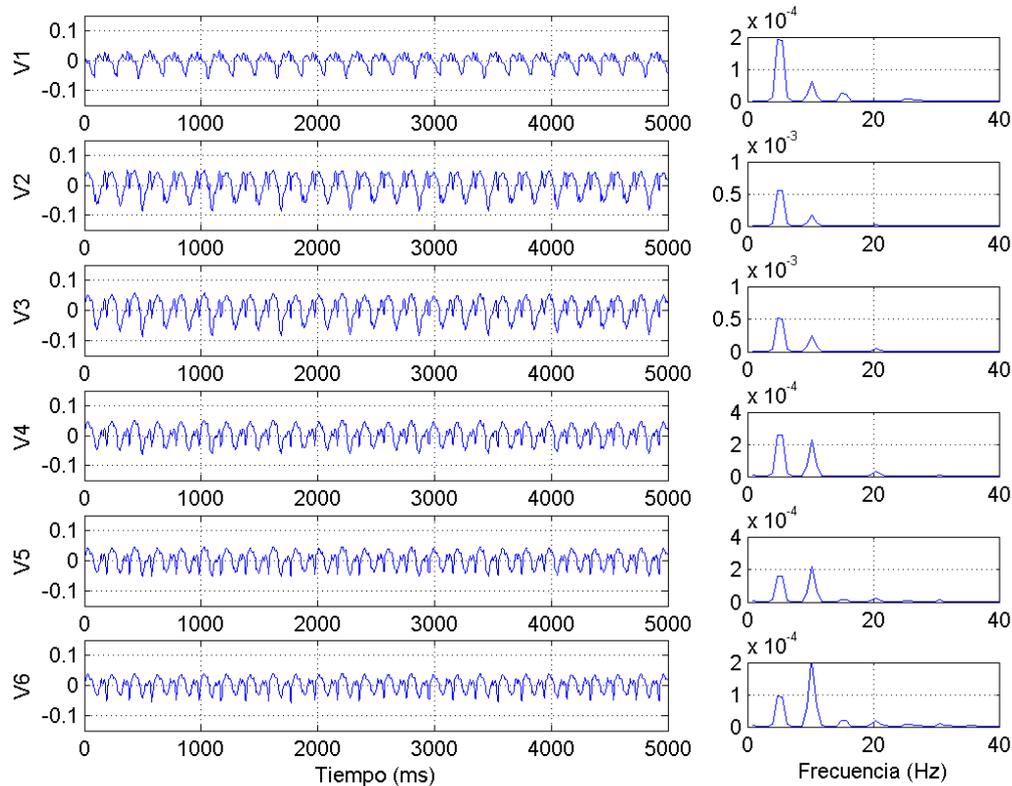


Figura 72: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una taquicardia. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

De forma representativa, la Figura 73 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. En este caso, y como ocurre en las precordiales, el efecto del mallado de volumen y de la existencia de órganos con distintas conductividades genera un mayor nivel de amplitud de la señal en los electrodos N2, N3, N5, N8 y N9 con un aumento del ruido generado por pequeñas fluctuaciones del frente de onda. La señal en superficie es estable y regular, de forma coherente a los electrogramas generados por la aurícula y tampoco se observan cambios significativos en la morfología de las señales durante la simulación.

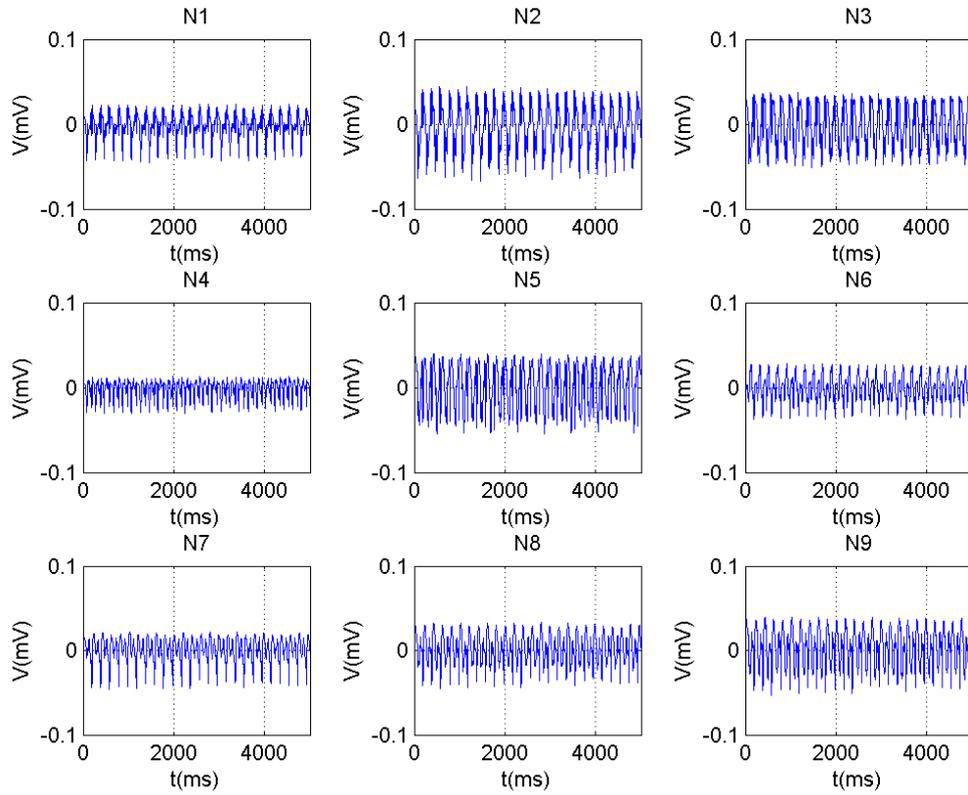


Figura 73: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de una taquicardia

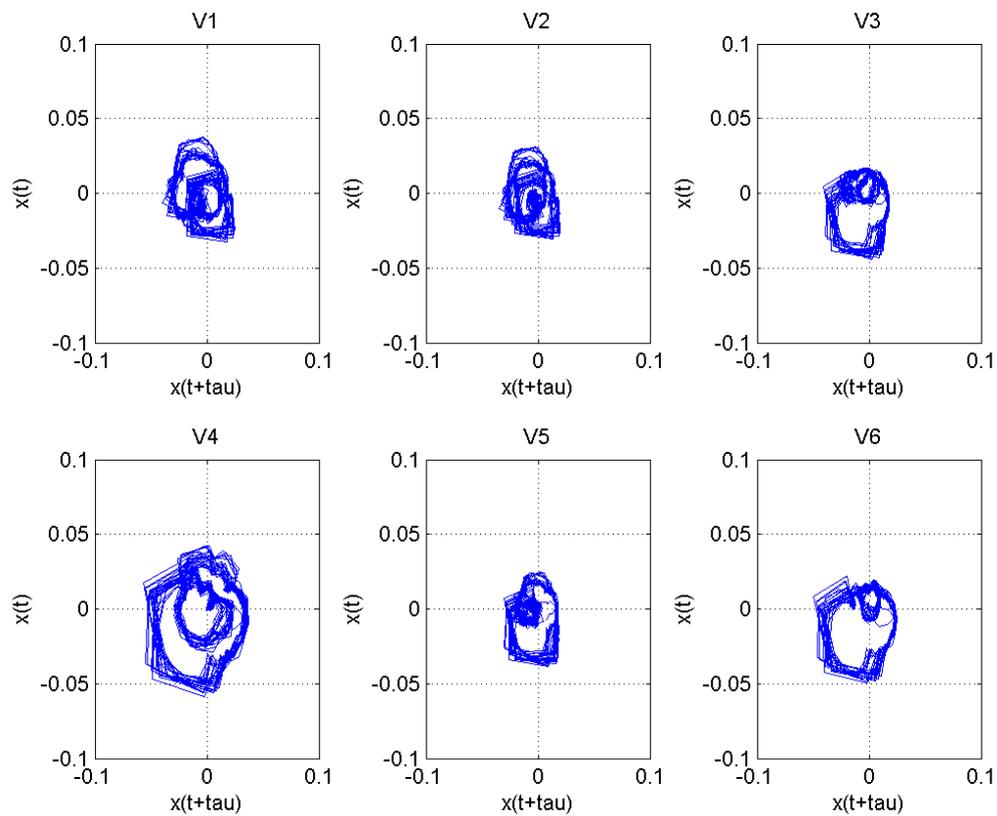


Figura 74: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de una taquicardia

Los diagramas de fase correspondientes a las señales precordiales son los mostrados en la Figura 74. Estos diagramas presentan trayectorias claras y condensadas alrededor de un punto de atracción, pero dejan entrever menor correlación temporal entre muestras consecutivas en determinados instantes de la propagación indicando mayor complejidad y por tanto menor organización de la señal que los diagramas de fase correspondientes al ritmo sinusal normal. El número de vueltas que muestra el diagrama es 25, correspondiente a los 25 ciclos de la onda P en los 5 segundos de registro de la señal.

La frecuencia dominante, Figura 75, calculada también con el periodograma de Welch, presenta un rango de frecuencias de 5.08 Hz a 10.2 Hz. El color azul, asociado a frecuencias bajas, de 4.68 - 5.08Hz, representa la frecuencia dominante en la taquicardia. Las frecuencias altas a partir de 6Hz indican pequeños pero rápidos cambios de dirección del frente de onda en esos puntos.

Finalmente, el valor de la entropía para la propagación de la taquicardia oscila entre 0.25 y 0.59. Estos valores, superiores a los obtenidos con la propagación de un ritmo sinusal y la del flúter típico, indican igualmente la existencia de un patrón de repetitividad característico de la señal en todo el torso, pero con mayor grado de irregularidad en las regiones con colores rojizos.

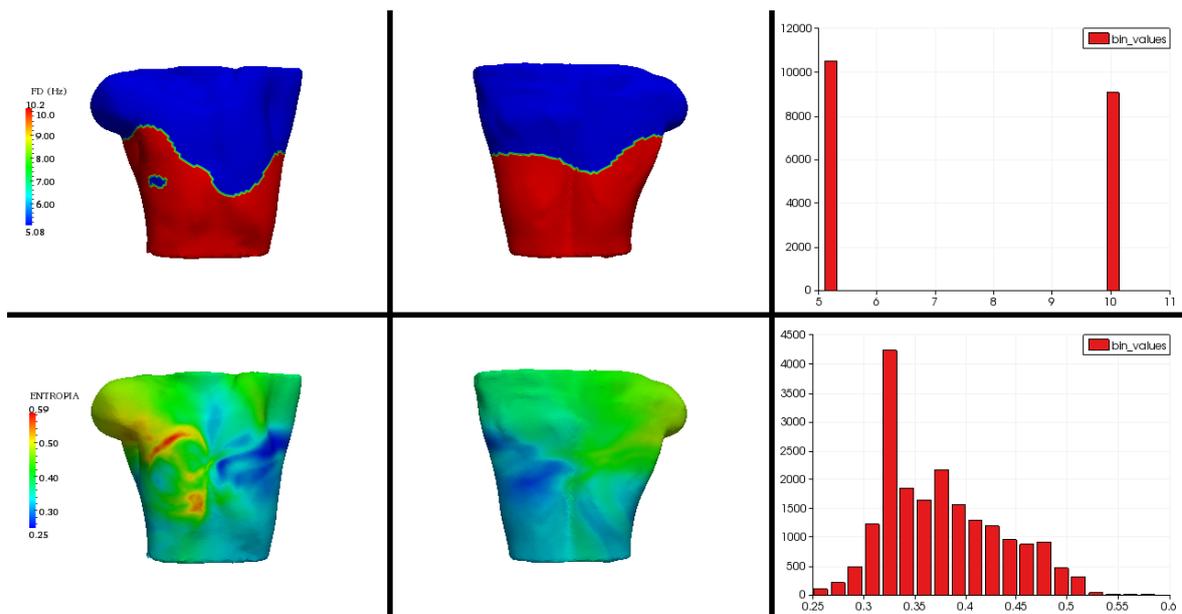


Figura 75: Frecuencia dominante (Hz) correspondiente a la propagación de una taquicardia. Min (5.08Hz) - Max (10.2Hz). Entropía. Min (0.25) - Max (0.59)

5.2.5 Propagación de una fibrilación desde las venas pulmonares derechas mediante focos transitorios (tipo 1)

Para la generación de esta fibrilación auricular, se aplicaron seis estímulos ectópicos con un BCL de 130 ms, en medio de la base de las venas pulmonares derechas (aurícula izquierda, Figura 76), generándose una fibrilación mantenida con múltiples ondas reentrantes que giran a través de ambas aurículas. La actividad eléctrica es rápida, caótica y desincronizada, sin capacidad para originar

contracciones auriculares efectivas. Esta situación hace que los compartimientos superiores tiemblen o fibrilen a una frecuencia de 300 a 700 lpm.

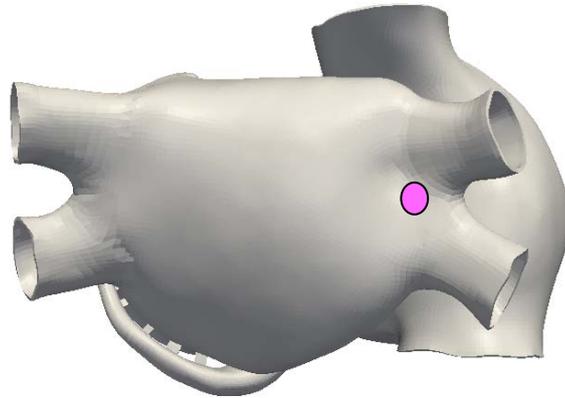


Figura 76: Punto de generación de la fibrilación auricular con focos transitorios

A diferencia de las arritmias anteriores, el patrón de propagación mostrado en la Figura 77, indica un sentido de giro horario del dipolo eléctrico en la superficie del torso.

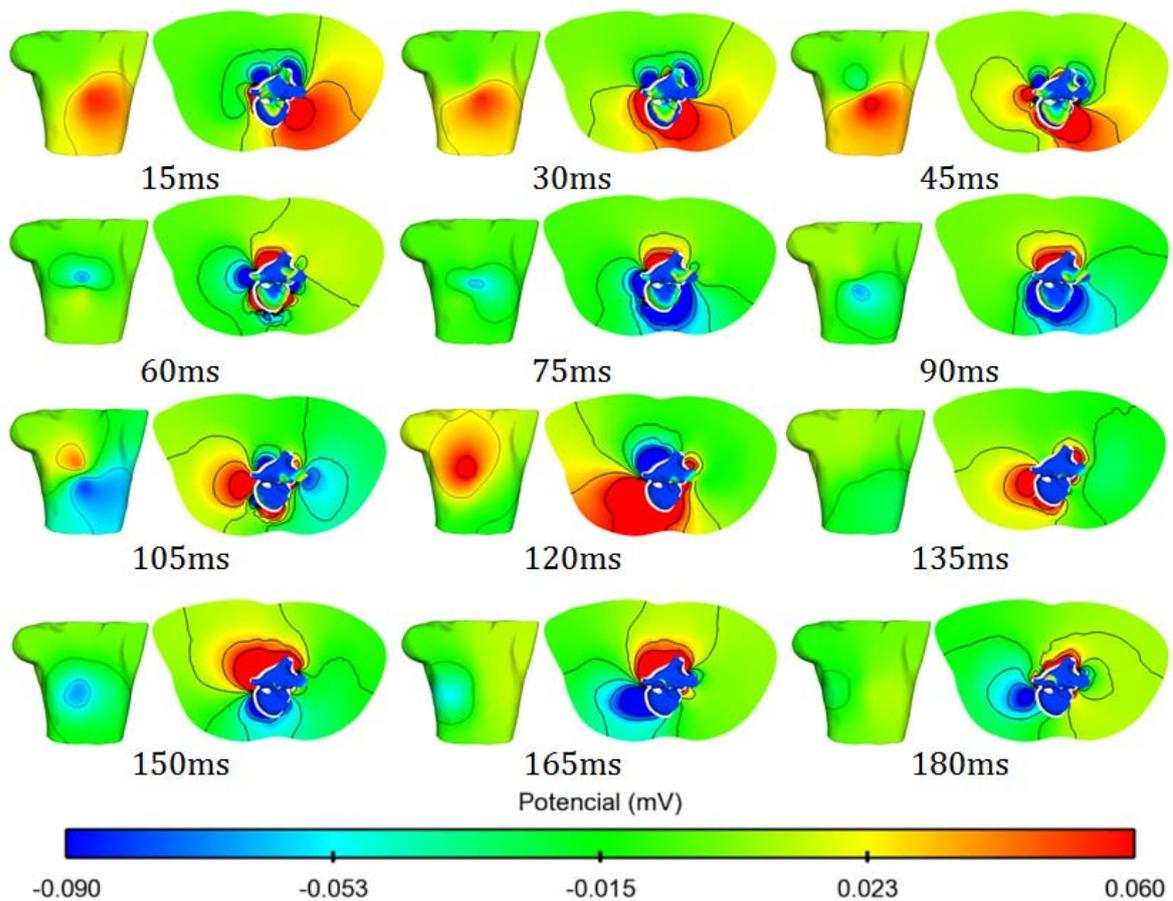


Figura 77: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en la base de las venas pulmonares derechas con 6 focos transitorios

Como puede observarse, el periodo de un giro completo del dipolo es de unos 180ms, no describiendo una trayectoria de rotación tan definida como ocurre en

episodios de flúter o taquicardia auricular. Estos patrones, como puede verse en los cortes axiales, no son constantes en el tiempo, y muestran una gran variabilidad en la distribución de potencial a lo largo de los 5000ms de simulación (no mostrado).

A partir de esta propagación, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. La morfología de estas señales muestra una gran irregularidad, no pudiendo predecir temporalmente su evolución, lo cual ya se podía concluir del análisis del perfil de propagación en el torso. Como puede apreciarse en la Figura 78, las seis derivaciones muestran gran variabilidad de amplitud y duración, con oscilaciones irregulares de la línea de base lo que impide hacer un análisis temporal de la señal. Las máximas amplitudes se observan en las precordiales V2 a V5.

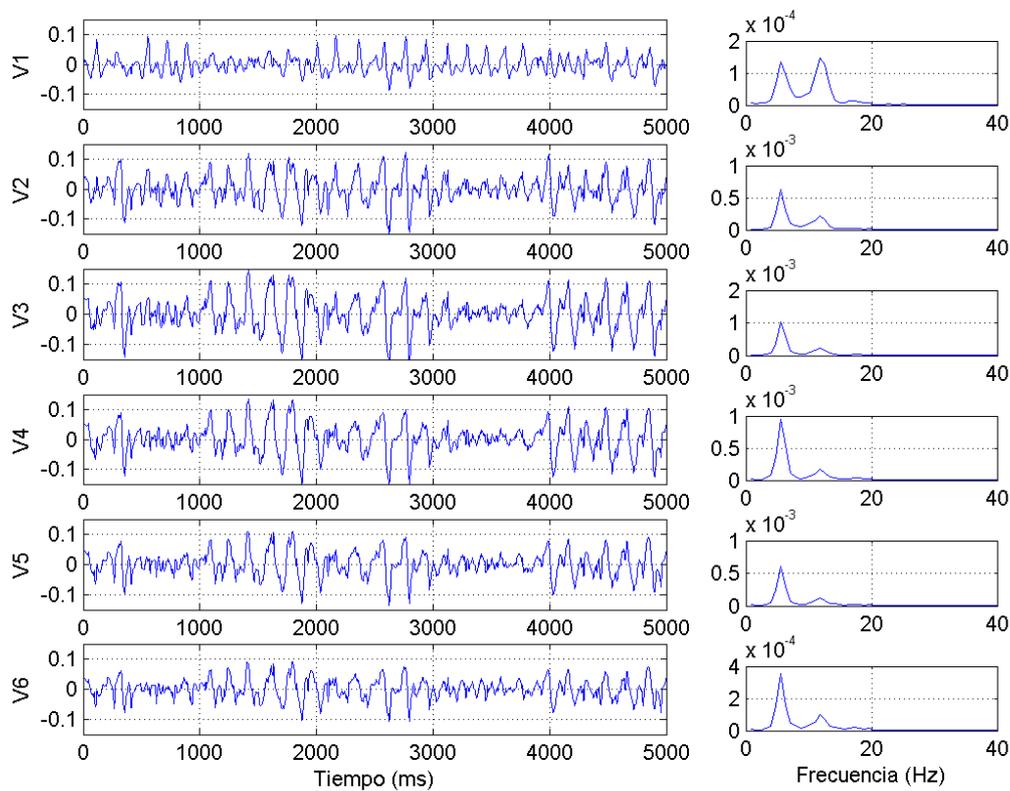


Figura 78: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 1. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

En el espectro, estas señales presentan dos picos de frecuencia. El primero de ellos, máximo en las precordiales V2 a V6, se encuentra situado a 5.47Hz, equivalente a 328 lpm. El segundo pico, máximo solo en la derivación V1, está ubicado en 11.72Hz, lo que en términos de ritmo cardíaco generaría 703 lpm. Ambas frecuencias se encuentran, por tanto, dentro del rango posible para una fibrilación de estas características. Se pone de manifiesto en consecuencia la necesidad de ampliar el rango de análisis sobre el espectro, más allá de lo considerado en otro tipo de fibrilaciones como flúter o taquicardia.

De forma representativa, la Figura 79 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. Las mayores amplitudes corresponden a los electrodos ubicados en el lateral izquierdo del torso, esto es N2, N3, N5, N6, N8 y N9, coherente con las registradas en las derivaciones precordiales V2 a V5 y con el patrón de propagación a través del torso.

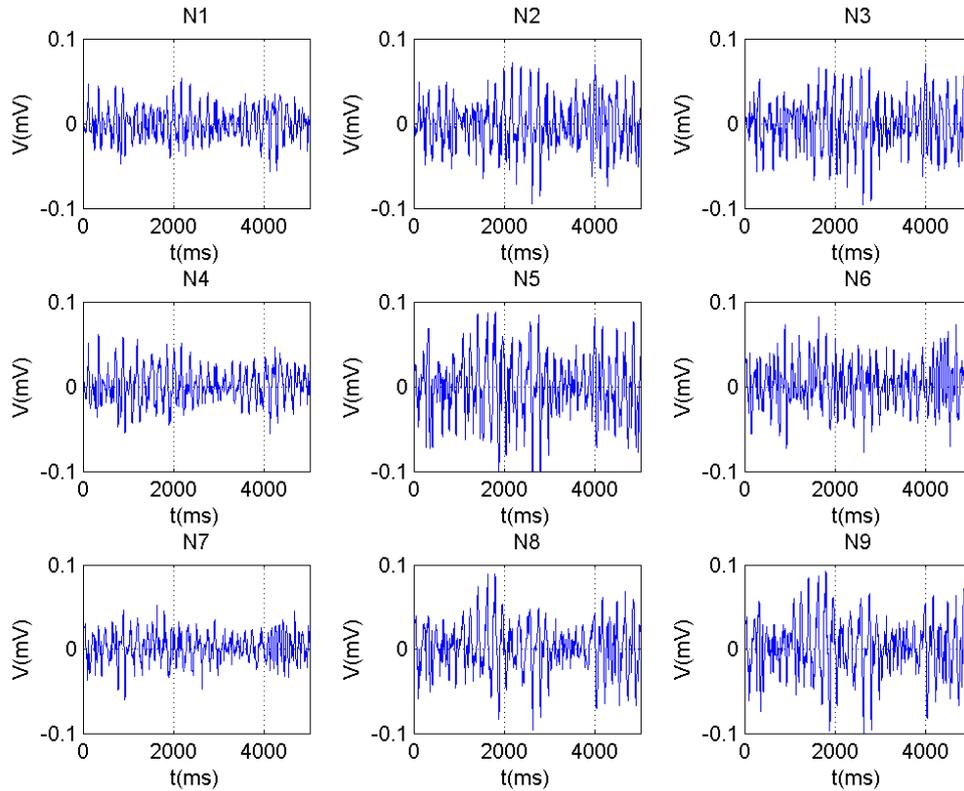


Figura 79: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1

Los diagramas de fase correspondientes a las señales precordiales se muestran en la Figura 80. Estos diagramas presentan trayectorias no definidas, con lazos dispersos en el espacio. Sin embargo, es visible como estos lazos giran y se cierran alrededor de un punto de atracción central, indicando cierto grado de organización temporal. La mayor condensación, y por tanto el mayor grado de organización, es visible en las derivaciones V1, V2 y V6.

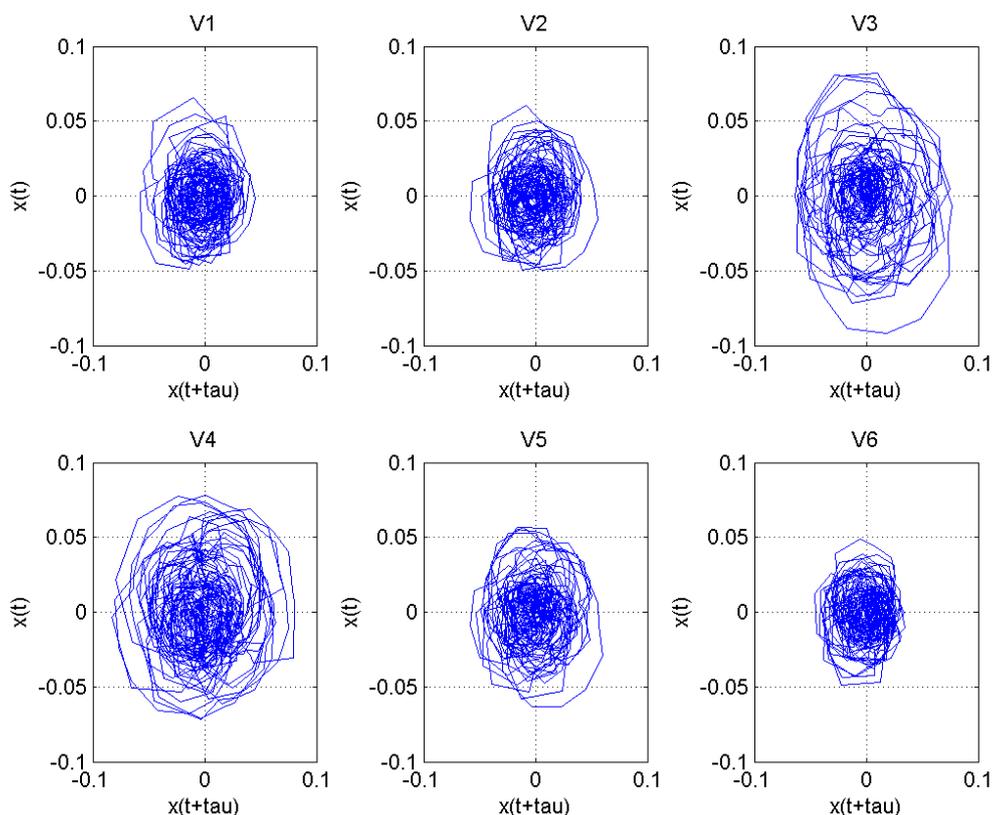


Figura 80: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1

La frecuencia dominante mostrada en la Figura 81 presenta un rango de frecuencias de 5.27 Hz a 11.91 Hz. Se distinguen fundamentalmente tres regiones distintas. La región de frecuencias más bajas (color azul oscuro) asociada al intervalo de 5.27 a 5.47 Hz, correspondería a un ritmo cardíaco de entre 316 y 328 lpm. La región de frecuencias medias con 6.25Hz (colores azulados claros), ocupa la región derecha del torso. Finalmente, la región (color rojo) de frecuencias altas, muestra un rango de entre 11.71 y 11.9 Hz. Estas altas frecuencias son registradas fundamentalmente en la parte posterior del torso debido previsiblemente a la rápida variación del frente de onda en esa zona.

El valor de la entropía obtenido con la propagación de este tipo de fibrilación oscila entre 0.58 y 1.10. Estos valores son claramente superiores a una propagación normal y también a arritmias más regulares como pueden ser el flúter o la taquicardia. Se observa en la Figura 81 una región de baja entropía en el centro del frontal del torso indicando un índice de regularidad superior sobre la propia aurícula que en el resto del torso. Los valores más altos de entropía, colores rojizos, aparecen en la parte inferior del torso.

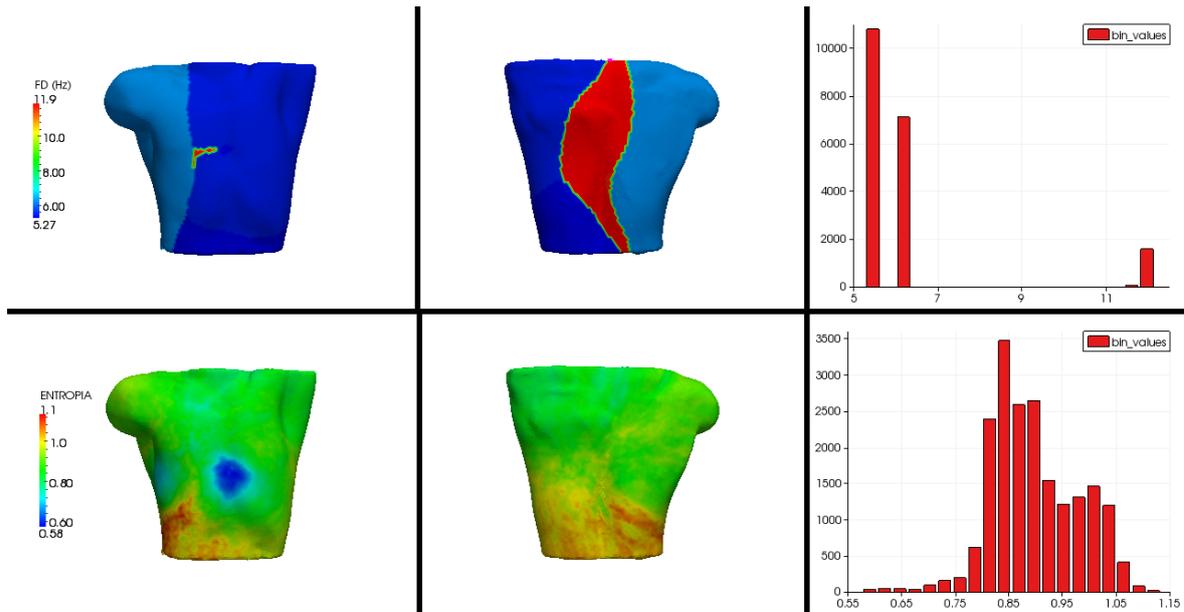


Figura 81: Frecuencia dominante (Hz) y entropía correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1. Frecuencia: Min (5.27Hz)-Max (11.9Hz). Entropía: Min (0.58)-Max (1.1)

5.2.6 Propagación de una fibrilación desde la base de las venas pulmonares derechas mediante un foco continuo (tipo 2)

Para la generación de este tipo de fibrilación auricular, se aplica 1 foco ectópico continuo con un BCL de 130 ms en medio de la base de las venas pulmonares derechas (aurícula izquierda, Figura 82), generándose de esta forma una fibrilación con actividad focal en esta región además de múltiples ondas reentrantes que giran a través de ambas aurículas, haciendo que estos compartimientos superiores tiemblen o fibrilen a una frecuencia de 300 a 700 lpm.

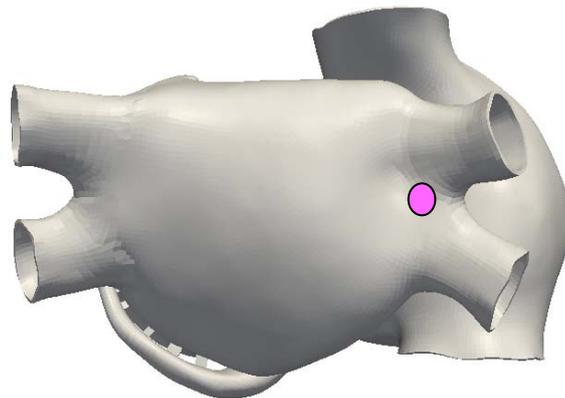


Figura 82: Punto de generación de la fibrilación auricular con foco continuo

De la misma manera que el caso de la fibrilación auricular generada con focos transitorios, el patrón de propagación mostrado en la Figura 83, indica un sentido de giro horario del dipolo eléctrico en la superficie del torso. Como puede observarse, el periodo de un giro completo del dipolo es también de unos 180ms, no describiendo una trayectoria de rotación tan definida como ocurre en episodios de flúter o taquicardia auricular. Estos patrones, como puede verse en los cortes

axiales, no son constantes en el tiempo, y muestran una gran variabilidad en la distribución de potencial a lo largo de los 5000ms de simulación (no mostrado).

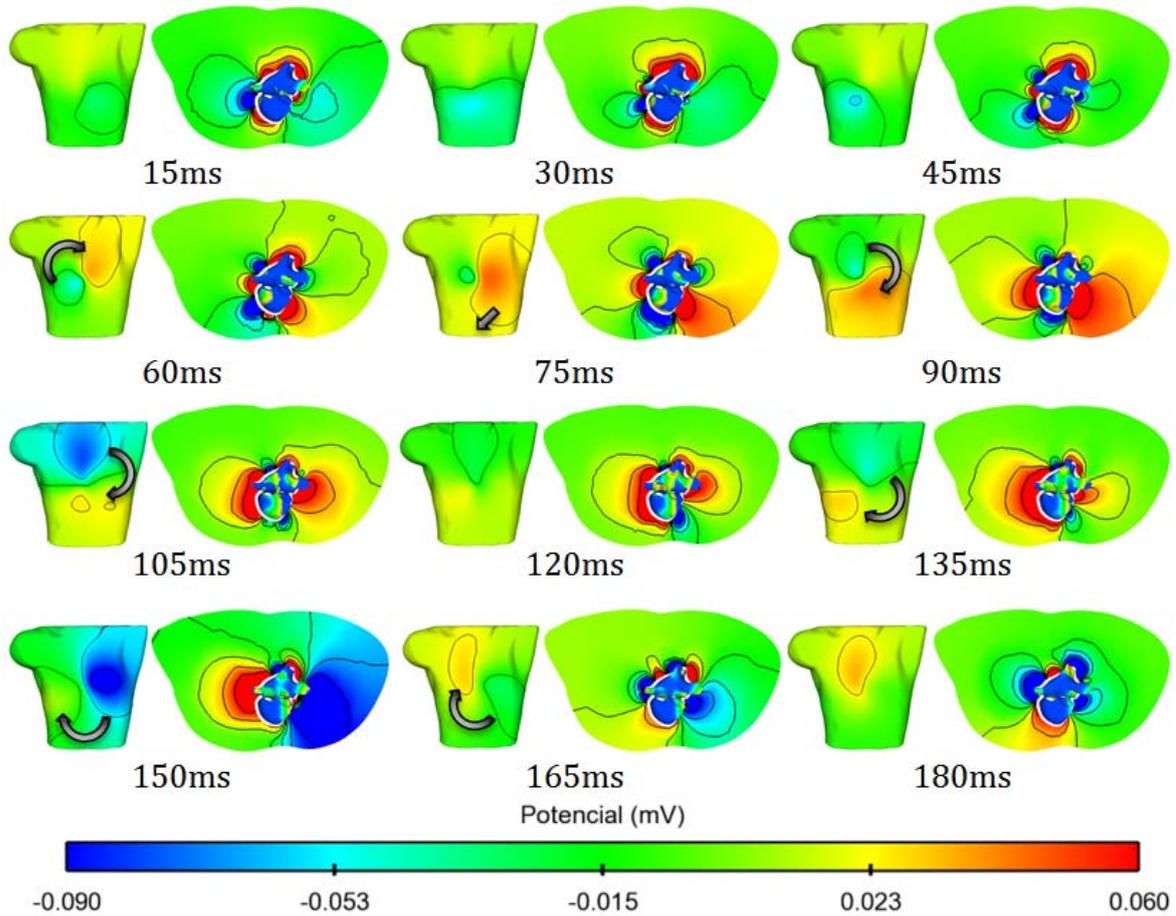


Figura 83: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en la base de las venas pulmonares derechas con 1 foco continuo

A partir de esta propagación, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. Como se puede apreciar en la Figura 84, la precordial V1 muestra ondas de duración cambiante entre 160 ± 40 ms y una amplitud máxima aproximada de 0.0995mV. Las derivaciones V2 a V6 tienen pulsos de duración también variable algo menor, entre 140 ± 10 ms, pero con amplitudes generalmente superiores a V1, con aproximadamente 0.1176mV. A diferencia de la fibrilación anterior, esta serie temporal sí permite ver cierta regularidad de la señal y una correlación entre las seis derivaciones.

La hipótesis de regularidad comentada se pone más claramente de manifiesto en el dominio espectral. El análisis en frecuencia de las señales muestra una frecuencia dominante de 5.469Hz en V1 y de 7.81Hz en el resto, si bien en los espectros de V2 a V6 también es distinguible la frecuencia de 5.469Hz. La frecuencia dominante de 7.813Hz corresponde claramente al foco ectópico continuo de 130 ms generador de la fibrilación, responsable de un ritmo cardíaco máximo de 468 lpm.

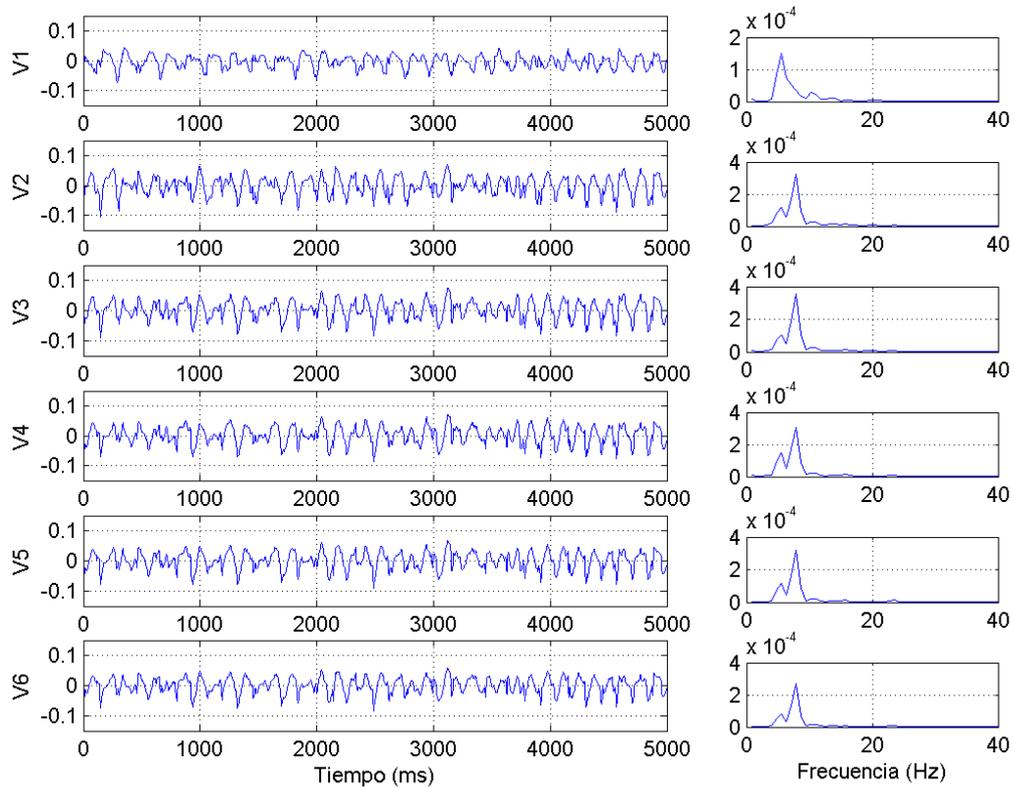


Figura 84: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

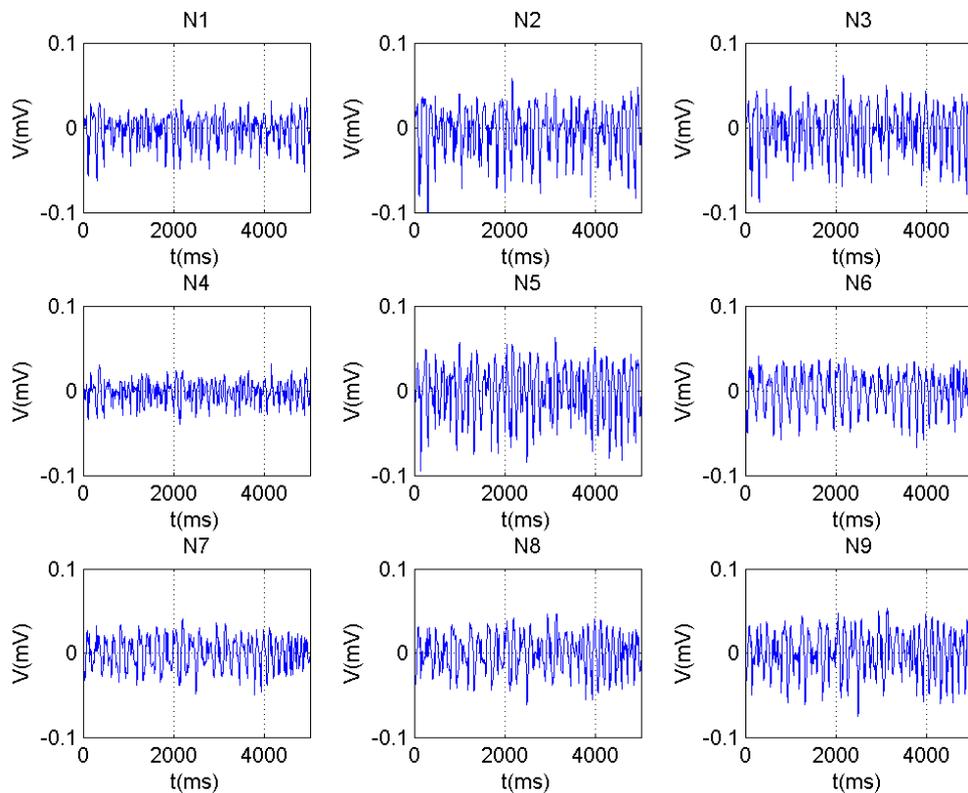


Figura 85: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2

De forma representativa, la Figura 85 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. Como ocurre con el primer caso de fibrilación analizado, también los electrodos ubicados en el lateral izquierdo del torso muestran mayor amplitud, de forma coherente a las derivaciones precordiales y con el patrón de propagación del torso. Este tipo de señales es también consecuente con los diferentes mecanismos reentrantes presentes a nivel auricular, donde los electrogramas son habitualmente complejos irregulares y polimorfos, generando múltiples frentes de onda que se fragmentan y chocan entre sí.

Los diagramas de fase mostrados en la Figura 86, correspondientes a las derivaciones precordiales V1 a V6, presentan mucha dispersión, esperable en un caso de fibrilación auricular. Las trayectorias son poco definidas, y los lazos se dispersan en el espacio girando alrededor de un punto de atracción central, indicando cierto grado de organización temporal. Como ya se intuía en el análisis temporal y espectral de la señal, existe cierta regularidad en la señal lo que se traduce en mayor condensación de los diagramas de fase que el caso de la fibrilación anterior.

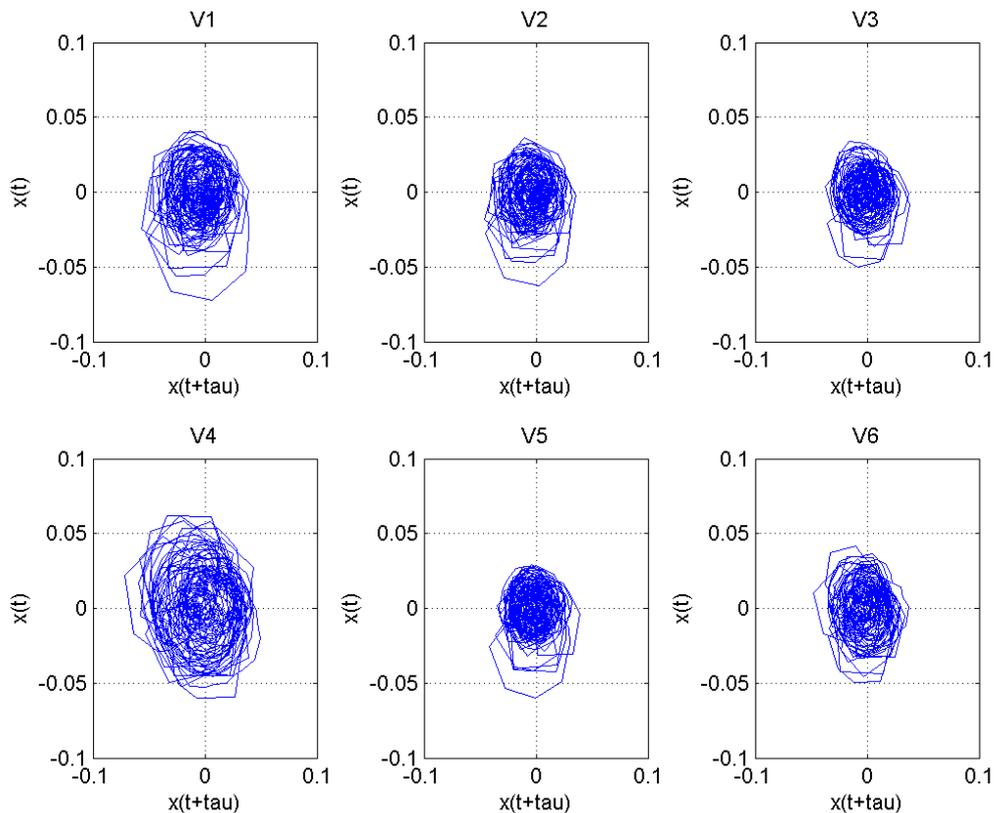


Figura 86: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2

La frecuencia dominante superficial mostrada en la Figura 87 presenta un rango de 5.47 Hz a 7.81Hz. Se distinguen fundamentalmente dos regiones. La región de frecuencias más bajas (color azul oscuro) correspondiente a 5.47Hz, correspondería a un ritmo fibrilatorio de 328 lpm. Se sitúa en el lateral derecho del torso, tanto frontal como dorsal. Por otra parte, la región de frecuencias altas (color

rojo) muestra la región de 7.81Hz en el lateral izquierdo. Esta zona está fundamentalmente condicionada por la frecuencia del foco continuo aplicado en la base de las venas pulmonares derechas.

Finalmente, el valor de la entropía mostrado en la Figura 87 presenta un rango de valores entre 0.63 y 1.0. Estos valores son también claramente superiores a una propagación normal y también a arritmias más regulares como pueden ser el flúter o la taquicardia, pero muestran poca diferencia respecto a la fibrilación tipo 1 analizada en el apartado anterior. Es posible no obstante distinguir un patrón de distribución de entropía en la superficie con valores bajos, en color azul, en la parte superior del torso, una región de valores elevados, tonos rojizos, en una pequeña región del lateral derecho del torso y otra zona que ocupa la mayor parte de la superficie con valores medios.

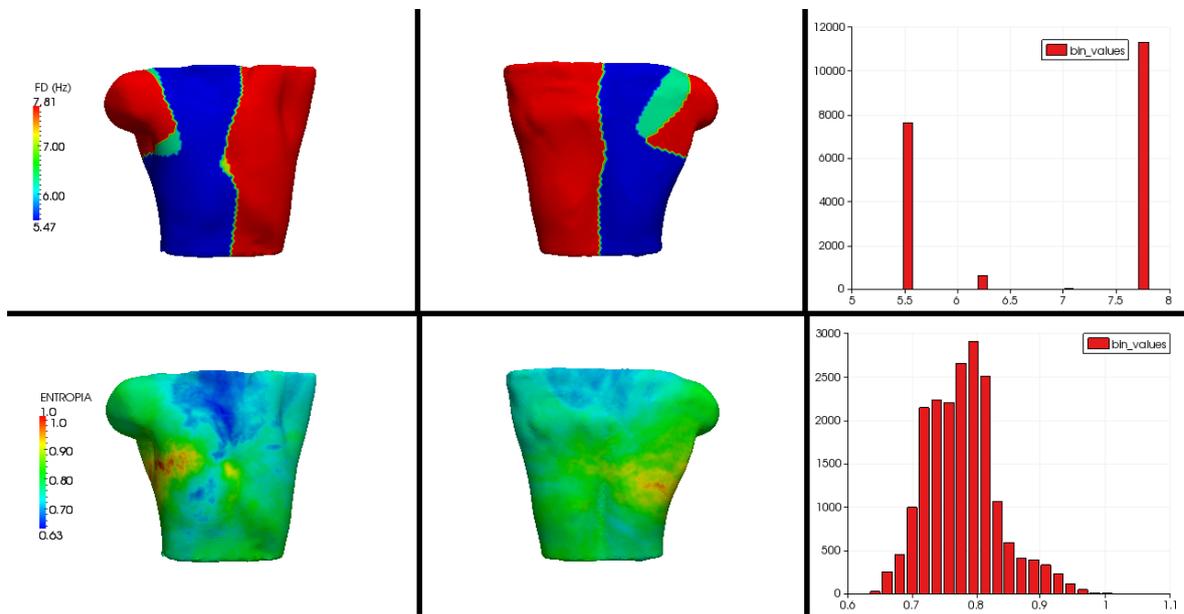


Figura 87: Frecuencia dominante (Hz) y entropía correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2. Frecuencia: Min (5.47Hz)–Max (7.81Hz). Entropía. Min (0.63)–Max (1.0)

5.2.7 Propagación de una fibrilación originada en el seno coronario aplicando un foco continuo (tipo 3)

Para la generación de este tipo de fibrilación auricular, se aplica 1 foco ectópico continuo con un BCL de 130 ms cerca del seno coronario (aurícula derecha, Figura 88).

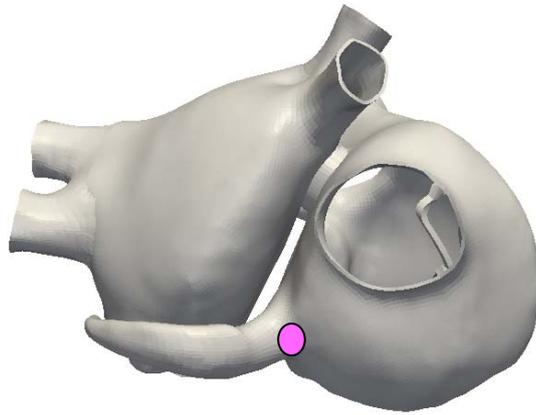


Figura 88: Punto de generación de la fibrilación auricular mediante 1 foco continuo

Se genera de esta forma una fibrilación con actividad focal en el seno coronario y múltiples ondas reentrantes que giran a través de ambas aurículas, haciendo que estos compartimientos superiores tiemblen o fibrilen a una frecuencia de 300 a 700 lpm.

Como es de esperar, el patrón de propagación mostrado en la Figura 89, indica un sentido de giro horario del dipolo eléctrico en la superficie del torso, coherente con las fibrilaciones analizadas anteriormente. El periodo de un giro completo del dipolo es también de unos 180ms, no describiendo una trayectoria de rotación definida como ocurre en episodios de flúter o taquicardia auricular. Al igual que las fibrilaciones anteriores, los cortes axiales muestran patrones de propagación discontinuos en el tiempo con gran variabilidad en la distribución de potencial a lo largo de los 5000ms de simulación (no mostrados).

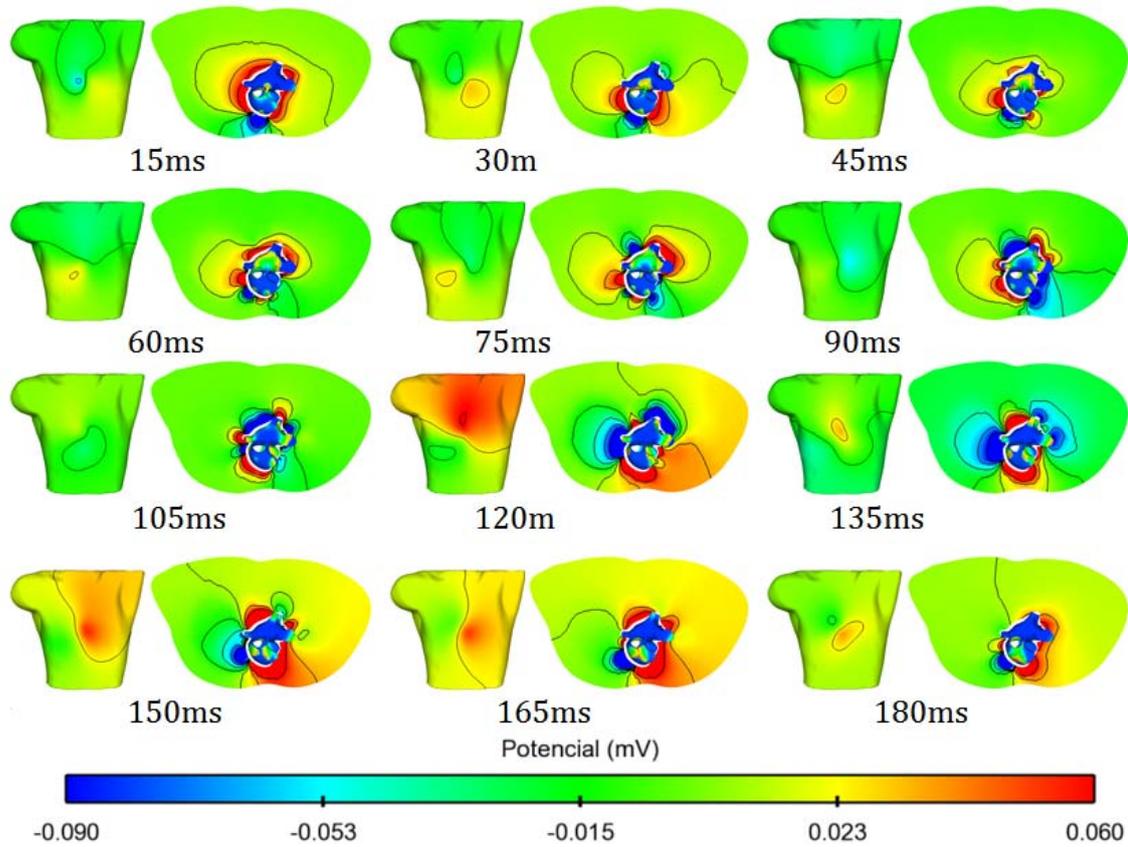


Figura 89: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en el seno coronario con 1 foco continuo

A partir de esta propagación, pueden extraerse las señales en los electrodos precordiales V1 a V6. De todas las fibrilaciones analizadas, esta es la que presenta menor nivel de amplitud pero mayor variabilidad temporal de la señal en todas las derivaciones, como se aprecia en la Figura 90. Sin embargo, en el dominio de la frecuencia, el pico fundamental y dominante corresponde, en los seis casos, a una frecuencia de 7.81Hz, originada por el foco continuo aplicado en la región de seno coronario.

Una característica diferencial de esta fibrilación, frente a las otras dos analizadas, es la presencia de una componente energética distribuida por todo el espectro, indicando un patrón de conducción muy irregular debido a la presencia de varios frentes de onda que se fragmentan y colisionan entre sí.

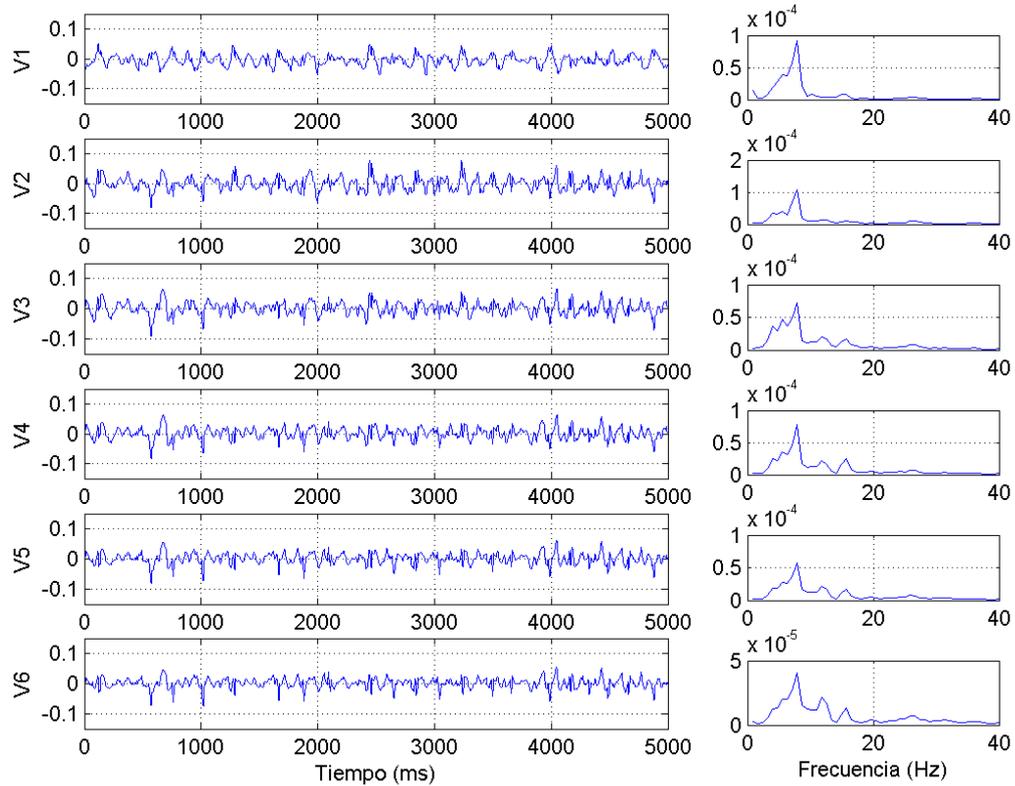


Figura 90: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)

De forma representativa, la Figura 91 muestra el conjunto de señales registradas en las derivaciones N1 a N9. Como ocurre con las derivaciones precordiales, las señales son de baja amplitud, en comparación con los otros tipos de fibrilación analizados, y elevado grado de desorden en su patrón de propagación generando, por tanto, mayor ancho de banda espectral.

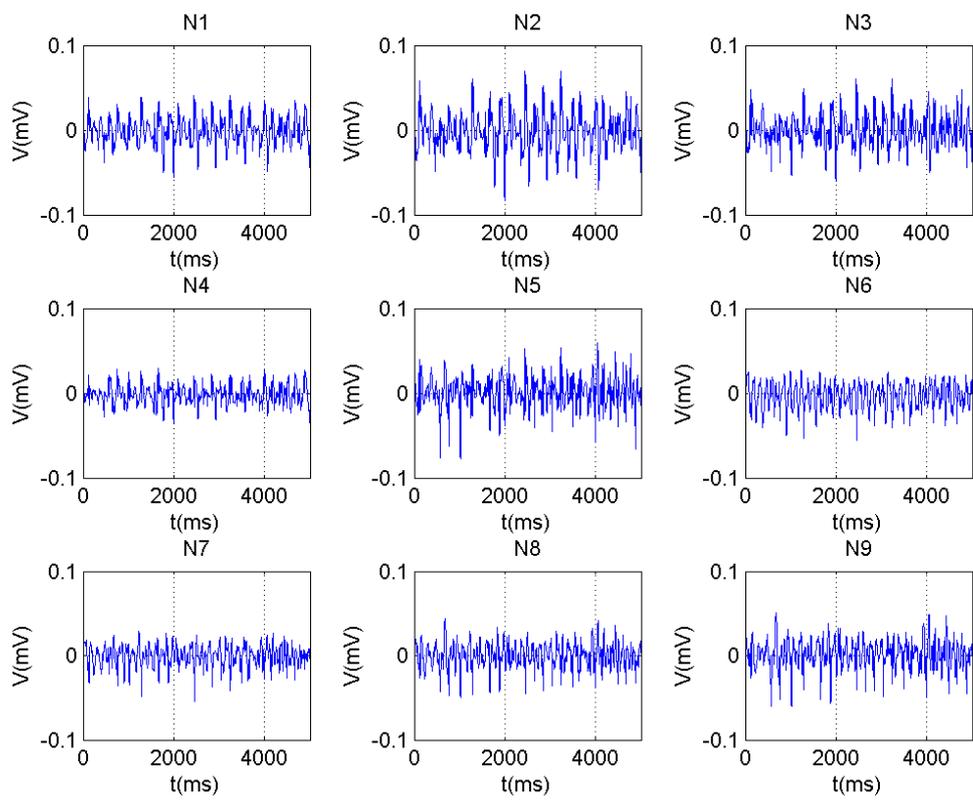


Figura 91: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3

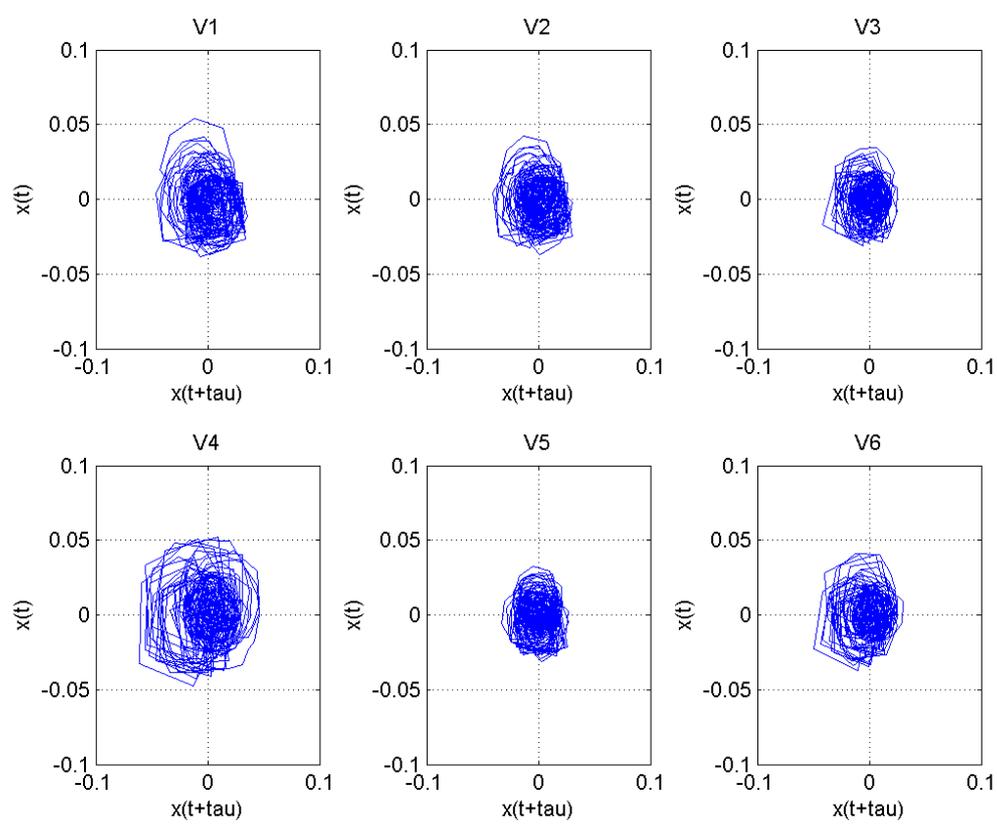


Figura 92: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3

Los diagramas de fase mostrados en la Figura 92, correspondientes a las derivaciones precordiales V1 a V6, muestran el mismo tipo de trayectoria que las fibrilaciones estudiadas anteriormente. Son dispersas y poco definidas. No obstante, los lazos giran alrededor de un punto de atracción central, indicando cierto grado de organización temporal.

La frecuencia dominante superficial mostrada en la Figura 93 presenta un rango de 5.08Hz a 7.81Hz. Se distinguen fundamentalmente dos regiones. La de frecuencias por debajo de 5.5Hz, color azul oscuro, se sitúa en una pequeña región del lateral derecho del torso y en la parte superior frontal. Por otra parte, la región de frecuencias altas, con color rojo, muestra la región de 7.81Hz ocupando casi la totalidad de la superficie. Esta zona está fundamentalmente condicionada por el BCL (130ms) característico del foco continuo aplicado en el seno coronario.

Finalmente, el valor de la entropía, mostrado también en la Figura 93, presenta un rango de valores entre 0.67 y 1.1. Estos valores son también claramente superiores a una propagación normal y también a arritmias más regulares como pueden ser el flúter o la taquicardia, pero muestran poca diferencia respecto a las fibrilaciones analizadas anteriormente en relación a la amplitud. Sí se puede observar un patrón de distribución de la entropía sobre la superficie del torso distinto a los casos anteriores, delimitando la región superior del torso con valores muy bajos en color azul, una pequeña zona central y frontal del torso con valores muy elevados en color rojo y otra zona con valores de entropía medios y color verde.

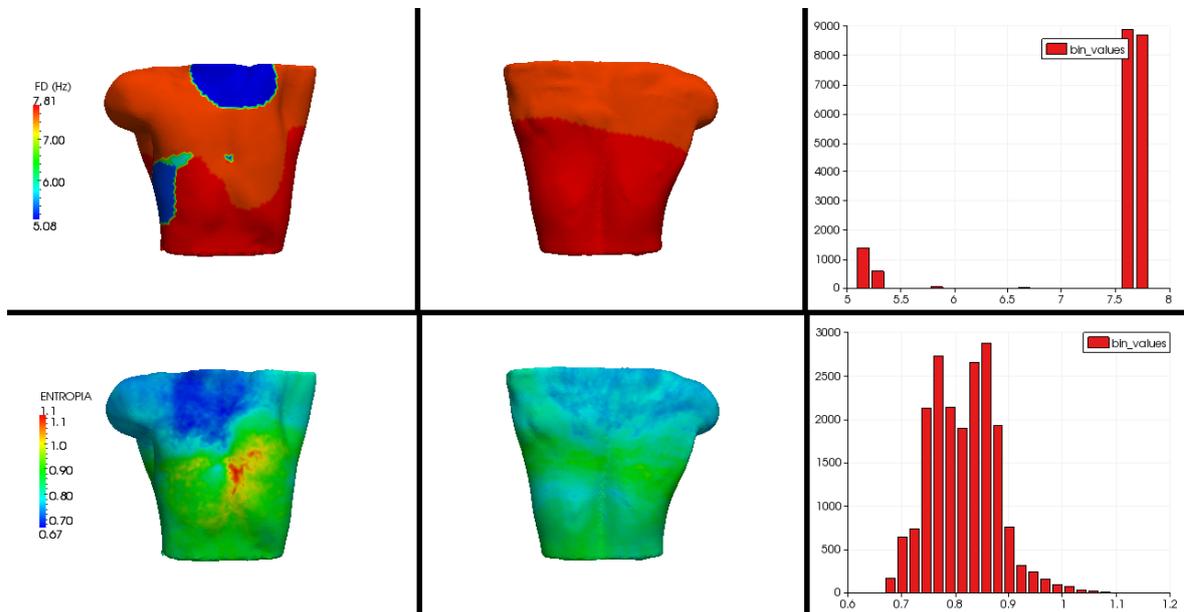


Figura 93: Frecuencia dominante (Hz) correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular desde el seno coronario mediante foco continuo. Min (5.08Hz) – Max (7.81Hz). Entropía. Min (0.67) – Max (1.1)

6 DISCUSIÓN

Modelo de torso

El modelo de torso anatómicamente realista desarrollado en este trabajo ha sido obtenido de imágenes de resonancia magnética e incluye seis regiones con sus respectivas conductividades (pulmones, hígado, costillas, sangre, ventrículo y el torso general). Está formado por un total de 134.600 nodos y 745.394 elementos (tetraedros) con longitud de lado media de 0.6cm lo que permite una gran resolución en el cálculo del potencial instantáneo asociado a cada nodo y por tanto mayor facilidad en la interpretación de la propagación del frente de onda desde la aurícula hasta la superficie del torso.

Otros modelos de torso, como el propuesto por (Weixue and Ling, 1996) y utilizado recientemente por (Aslanidi et al., 2011) y (Colman et al., 2011), utilizan únicamente 412 nodos y 820 elementos (triángulos), incorporando así superficies, en lugar de volúmenes, del torso, pulmones, sangre, músculo esquelético y corazón. Los resultados proporcionados por este modelo, si bien requieren una capacidad de cómputo menor, no permiten analizar con precisión la propagación eléctrica a través de las distintas regiones. Los mismos autores, más centrados en el propio modelo auricular, concluyen que modelos de torso más realistas son necesarios cuando el objetivo es reproducir fielmente la evolución del frente de onda y analizar la señal en la superficie del torso.

Entre los modelos de torso más recientes, está el desarrollado por (Lenkova et al., 2012). Este modelo describe nuevamente un modelo de superficies utilizando 352 nodos para representar la superficie externa del torso, los pulmones y el ventrículo. Este modelo de baja resolución, si bien ha sido desarrollado a partir de técnicas de imagen, no permite un estudio detallado de la propagación a través del torso como ocurre con el modelo de (Weixue and Ling, 1996).

Sólo el modelo propuesto por (Krueger et al., 2012) proporciona una aproximación similar a la desarrollada en este trabajo. Una malla volumétrica compuesta por 370.000 nodos y 2,1 millones de tetraedros define las regiones correspondientes al corazón, los pulmones, la sangre, el hígado, los intestinos, músculo esquelético, espina dorsal y grasa. Esta malla incluye información de la orientación de fibras únicamente del miocardio auricular. La diferencia fundamental con el modelo propuesto en este trabajo es el número y tipo de inhomogeneidades incluidas y el método de resolución de las ecuaciones que describen la propagación desde la aurícula al torso.

Para definir el número y tipo de inhomogeneidades a incluir en el modelo, se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

- En relación a la influencia de las propiedades del material respecto a la generación de la señal electrocardiográfica (ECG o BSPM), estudios realizados por (Bradley et al., 2000) concluyen que las inhomogeneidades del torso afectan fundamentalmente a la magnitud del potencial registrado en superficie y en menor medida a su patrón de distribución. De esta forma, los pulmones, la grasa subcutánea y el músculo esquelético, con sus

respectivas anisotropías, son factores esenciales en un modelo de torso realista.

- Adicionalmente, estudios realizados por (Keller et al., 2009) indican que, en aquellos casos en los que no se dispone de información sobre la orientación de fibras del músculo esquelético, la solución óptima pasa por no incluir su efecto anisotrópico.
- Por otro lado, los potenciales registrados en la superficie del torso son muy sensibles a cambios en la conductividad del corazón, siendo este efecto más significativo que el producido por las otras regiones del torso (Bradley et al., 2000).
- En el análisis sobre la importancia que tiene la conductividad de las distintas inhomogeneidades sobre la señal superficial, (Keller et al., 2010) determinaron que la amplitud de la señal electrocardiográfica asociada a la despolarización auricular (onda P) es mucho más sensible a las conductividades del corazón, la sangre, el músculo esquelético anisotrópico, la grasa y los pulmones. Sin embargo, los cambios morfológicos está fundamentalmente influidos por la grasa. La influencia de otros órganos como el intestino, los riñones o el bazo es significativamente menor.
- Contradictoriamente a esta última afirmación, (Geneser et al., 2005) determinaron que la conductividad de aquellas regiones que ocupan un mayor porcentaje de volumen en el modelo de torso son las que mayormente influyen en las características de la señal registrada en superficie. En este estudio, la grasa, con un 21.6% de volumen respecto al total del modelo de torso utilizado, y con un valor de conductividad inferior al resto de regiones, no tiene efecto aparente sobre la señal eléctrica superficial.

Como resultado del análisis se optó, en primer lugar, por incluir aquellas inhomogeneidades que tienen un claro efecto sobre la morfología y el patrón de distribución del potencial en su propagación a través del torso y en el registro a nivel superficial. En segundo lugar, dada la escasa influencia de la grasa sobre la señal superficial, según los trabajos de (Geneser et al., 2005), se considera que este efecto podría ser fácilmente compensado con un factor de escala. Finalmente, y dado que no se dispone de información sobre la orientación de fibras del músculo esquelético en el torso, se ha optado por no incluir su efecto anisotrópico, tal como recomienda (Keller et al., 2009). Tampoco el modelo desarrollado en este trabajo incluye las inhomogeneidades asociadas al intestino, los riñones o el bazo, dada su escasa influencia (Keller et al., 2010), ganando en contrapartida mayor eficiencia computacional.

En relación al método de resolución numérica del sistema de ecuaciones que describen la propagación y al sistema de acoplamiento aurícula-torso, el modelo propuesto por (Krueger et al., 2012) se basa en el *método de marcha rápida* (del inglés, Fast-Marching Method) basado en el cálculo del tiempo de llegada de un frente en dirección normal al conjunto de puntos que describen la superficie del torso a través de la resolución de la ecuación de Eikonal (Sethian, 1996). En el

presente trabajo de investigación se ha optado sin embargo por el método más utilizado en la literatura, esto es, la solución del sistema de ecuaciones descrito por el modelo monodominio, simplificado a la propagación en el torso mediante la ecuación de transferencia de calor.

Una ventaja adicional del modelo aquí desarrollado es la capacidad de analizar de forma individualizada la propagación a nivel auricular y la propagación a través del torso. Ha sido necesario para ello garantizar un buen acoplamiento entre ambas escalas teniendo cuenta el estudio realizado por (Bradley et al., 2000). Estos autores determinaron que el efecto producido por el acoplamiento geométrico entre la aurícula y el torso tiene un efecto muy importante tanto en la amplitud como en la morfología del potencial superficial, más importante incluso que el efecto producido por un cambio de conductividad en las inhomogeneidades. Por ello, se optado por un modelo desacoplado aurícula-torso en el que se han tenido en cuenta tanto la información que ha de ser transferida necesariamente de una escala a otra como los principios que han de ser satisfechos durante el proceso de transferencia.

Simulación de la propagación eléctrica

Se han realizado siete simulaciones diferentes, correspondientes a dos propagaciones distintas del ritmo sinusal y otras cinco de varios tipos de arritmia auricular.

La primera simulación con ritmo sinusal ha sido realizada mediante un posproceso directo de la señal auricular en las coordenadas (x,y,z) que definirían el contorno exterior del torso. La segunda, sin embargo, incluye el efecto de la propagación a través de la malla volumétrica con todas las inhomogeneidades.

Las ondas P registradas en los electrodos precordiales de ambas simulaciones son coherentes con los valores experimentales tanto en morfología como en duración (Sachse, 2004). La V1, ubicada en la parte superior de la aurícula izquierda, presenta deflexiones negativas indicando un alejamiento del potencial, mientras que las deflexiones pasan a ser positivas en los electrodos V3 a V6. La V2 es la derivación que mayor variabilidad puede presentar. Existen dos posibles causas. Por un lado, la propia anatomía del modelo en la región de la orejuela izquierda. Por otro, la posición de la aurícula en el interior del torso. Ambas razones fuerzan a que las derivaciones cercanas a la V2 registren fundamentalmente la despolarización-repolarización sobre la orejuela generándose pequeños alejamientos y acercamientos del frente de onda. Estos movimientos se traducen en rápidas subidas y bajadas de potencial y, en consecuencia, en frecuencias más altas.

Ambas simulaciones muestran valores coherentes de frecuencia en las seis derivaciones, con un pico en 2.34Hz la primera y en 1.56Hz la segunda. También los valores de frecuencia dominante y entropía en toda la superficie del torso son esperables, y muy similares en ambas simulaciones (Figura 56y Figura 62). En el caso de la frecuencia dominante, casi la totalidad de ambos torsos se encuentran a una frecuencia cercana a 1Hz, generada por el propio ritmo sinusal, excepto una

pequeña franja diagonal en el frontal del torso con un valor cercano en ambas simulaciones a los 9Hz. La región del torso con estos valores de frecuencia es notablemente más pequeña en la propagación con el modelo de torso gracias a la presencia de la malla de volumen y al cambio en el patrón de propagación producido por las distintas inhomogeneidades del modelo.

En relación a la entropía, los valores son cercanos a cero, con máximos en 0.0057 la primera y en 0.042 para la segunda. Estos valores son esperables dada la regularidad de la señal registrada en superficie a partir de un ritmo sinusal.

También los diagramas de fase son muy similares en ambas simulaciones. La trayectoria descrita en cada diagrama podría interpretarse como una transición entre los distintos estados de un sistema dinámico no lineal. Solo cuando la transición es determinista y hay relación entre muestras presentes y pasadas, la trayectoria descrita está bien definida y condensada en el espacio alrededor del punto de "atracción" (del inglés, attractor). En caso contrario, el diagrama es disperso y sin una forma específica. Se observan por tanto en estas dos simulaciones trayectorias claras y bien definidas alrededor de un único punto de atracción, confirmando la regularidad de la señal superficial.

A continuación, se simuló propagaciones de distintos tipos de arritmias. Del análisis temporal comparativo entre la propagación sinusal y los nuevos resultados obtenidos, se pone de manifiesto que en una propagación normal, el dipolo eléctrico parte de una posición cráneo-caudal y describe un pequeño radio de circunferencia en sentido anti-horario a medida que la propagación auricular avanza sincronizadamente de izquierda a derecha y de arriba abajo. En el caso de arritmias regulares, como pueden ser el flúter, y en menor medida la taquicardia, se produce un giro completo, también en sentido de giro anti-horario, del dipolo eléctrico en superficie con un patrón que, en el caso de la taquicardia, es menos definido que el flúter. Sin embargo, en el caso de fibrilaciones auriculares, el patrón se hace mucho más complejo con un giro aparente del dipolo en sentido horario y con una evolución difícil de predecir en determinados intervalos temporales. Este tipo de señales es consecuencia de los diferentes mecanismos reentrantes producidos durante la activación auricular, en la que los electrogramas son habitualmente complejos irregulares y polimorfos, generando múltiples frentes de onda que se fragmentan y chocan entre sí. El grado de regularidad e irregularidad de cada arritmia se puede comprobar de forma rápida con la señal registrada en la precordial V1 correspondiente, Figura 94.

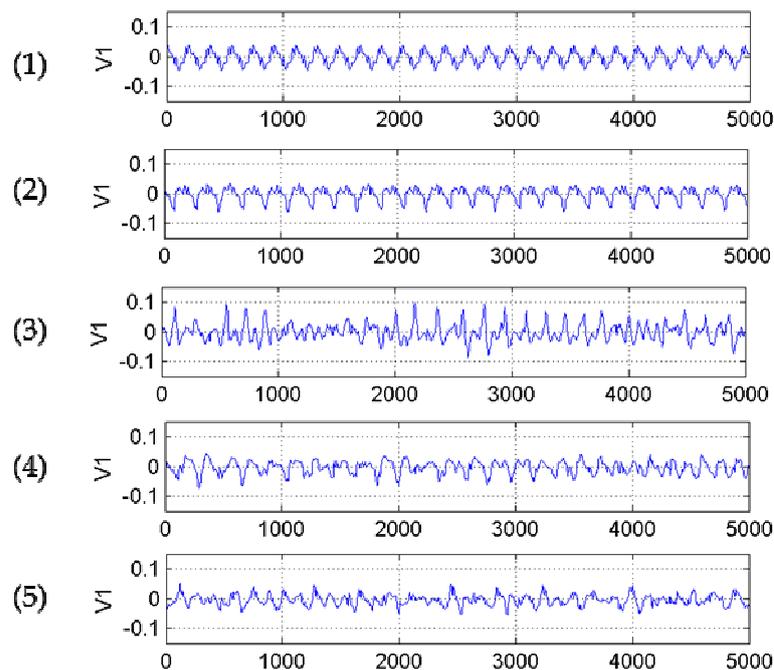


Figura 94: Precordial V1 registrada en: (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3

En el dominio espectral, se analizaron las frecuencias dominantes en varios puntos de la superficie y se compararon con valores calculados sobre registros experimentales, (Rieta et al., 2002, Millet-Roig et al., 2002), a excepción de la taquicardia de la que no se han encontrado valores de referencia. Se puede afirmar viendo los resultados mostrados en la Tabla 11, que los valores mínimos y máximos de frecuencia obtenidos con las simulaciones son coherentes con los experimentales. Las pequeñas diferencias entre ambos se deben fundamentalmente al método de pre-procesamiento que han utilizado los autores sobre los registros experimentales, basado en un filtrado pasa banda entre 0.5 y 60Hz y un posterior filtrado de la frecuencia de red.

Frecuencia dominante	Simulación		Resultados experimentales		Referencia
	min	max	max	media	
Ritmo sinusal	0.78	8.59	7.20	4.50±2.25	(Millet-Roig et al., 2002, Rieta et al., 2002)
Flúter	5.47	5.47	4.03	4.27±0.29	(Millet-Roig et al., 2002, Rieta et al., 2002)
Taquicardia	5.08	10.2			
Fibrilación tipo 1	5.27	11.9	7.45	6.32±0.9	(Millet-Roig et al., 2002, Rieta et al., 2002)
Fibrilación tipo 2	5.47	7.81			
Fibrilación tipo 3	5.08	7.81			

Tabla 11: Valores de frecuencia dominante obtenidos en cada simulación

Una de las principales ventajas del modelo desarrollado y la simulación realizada es la posibilidad de analizar, no sólo un conjunto de electrodos asociado al sistema

de derivaciones estándar o al BSPM, sino toda la superficie del torso y asociar los valores de frecuencia dominante a mapas de color que permiten una rápida caracterización de las patologías. Se contribuye así al establecimiento de patrones de frecuencia característicos como los mostrados en la Figura 95 (A). Para facilitar la interpretación, se ha ajustado el rango de colores con un margen de 1.00Hz a 8Hz, suficiente para establecer claras diferencias entre los resultados de las simulaciones. De esta forma, colores azulados representan una situación fisiológica normal dada por un ritmo sinusal normal mientras que colores verdes son indicadores de situación patológica. En base a los resultados obtenidos, y a expensas de poder ser contrastados con resultados experimentales, pareciera posible diferenciar los distintos tipos de arritmias en función del patrón de frecuencias del torso y concluir que:

- un torso homogéneo con frecuencias cercanas a 5Hz sería característico de flúter (1)
- un torso con dos frecuencias fundamentales, una cercana de 5Hz en la parte superior del torso y otra muy por encima de 8Hz en la parte inferior podría indicar una taquicardia (2)
- un torso con dos componentes fundamentales de frecuencia centradas en 5Hz y 6.25Hz en la parte frontal y una tercera componente muy superior a 8 Hz en la parte dorsal podría indicar la presencia de una fibrilación originada con focos ectópicos transitorios en las venas pulmonares derechas (3)
- un torso con dos frecuencias fundamentales, una centrada en 5Hz ocupando el lateral derecho del torso y otra centrada en 8Hz en el lateral izquierda podría representar una fibrilación originada y mantenida con un foco continuo en las venas pulmonares derechas (4)
- un torso con una frecuencia dominante centrada en 8Hz en la práctica totalidad del torso podría ser representativo de una fibrilación originada y mantenida con un foco continuo en el seno coronario (5)

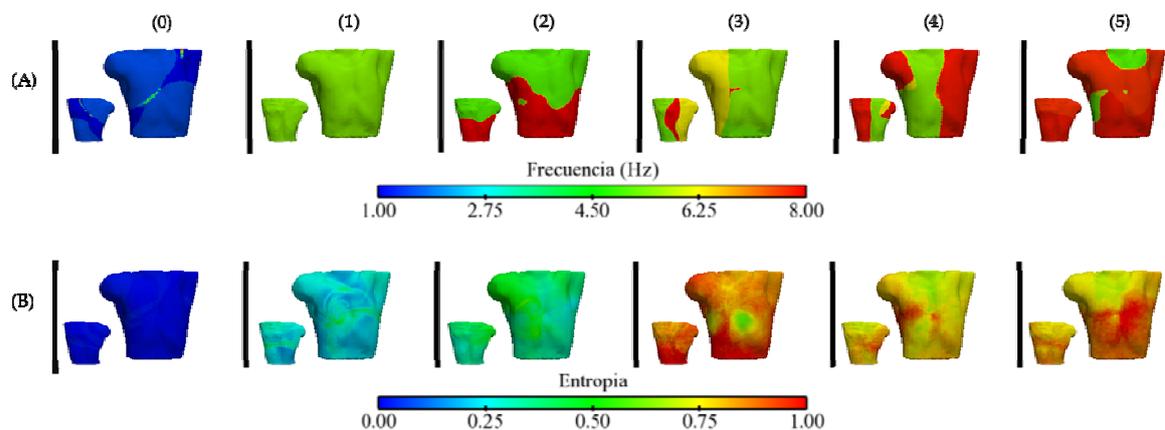


Figura 95: (A) Frecuencia dominante; (B) Entropía; (0) Ritmo sinusal, (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3

En este trabajo se ha utilizado adicionalmente el valor de la entropía para la caracterización de las arritmias y, al igual que la frecuencia dominante, se ha

calculado el mapa de color con el valor de entropía de toda la superficie del modelo de torso, Figura 95 (B). Este indicador es un índice no lineal de la regularidad de la serie temporal que intenta cuantificar la complejidad o ratio de generación de nueva información. De esta forma, valores próximos a cero son indicativos de regularidad, como ocurre en una propagación sinusal normal y así queda de manifiesto en la Figura 95 (B) columna (0) con todo el torso en color azul. El aumento del valor medio de entropía puede considerarse un indicativo directo de patología auricular. De esta forma, valores medios en torno a 0.25 repartidos de forma casi homogénea por todo el torso podrían ser un indicativo de flúter (1). Si este valor medio aumenta hasta 0.50, podría clasificarse como taquicardia (2). Finalmente, si este valor llega a 1 observándose un color rojizo dominando en la superficie del torso, podría ser un indicativo de fibrilación auricular (3-5).

Entropía	Simulación	
	min	max
Ritmo sinusal	0.000	0.042
Flúter	0.150	0.520
Taquicardia	0.150	0.520
Fibrilación tipo 1	0.580	1.100
Fibrilación tipo 2	0.630	1.000
Fibrilación tipo 3	0.670	1.100

Tabla 12: Valores de entropía obtenidos en cada simulación

Para la cuantificación de la entropía, son varias las combinaciones posibles de los parámetros m y r relativos a la ecuación (94) que pueden ser efectivos y precisos. En el presente trabajo se ajustaron estos parámetros a $m = 5$ y $r = 0.20$. Todas las combinaciones probadas en este trabajo muestran consistencia tanto del algoritmo como de los resultados obtenidos. De esta forma, independientemente de los parámetros, los valores altos de entropía han sido altos para todas las simulaciones y de igual forma ocurre con los valores más bajos.

Finalmente, los resultados obtenidos con el cálculo del diagrama de fase ponen de manifiesto las diferencias registradas en los electrodos precordiales para cada una de las simulaciones. Propagaciones como la del ritmo sinusal o arritmias regulares como el flúter o la taquicardia generan diagramas de fase bien definidos indicando elevada organización espacio-temporal y por tanto correlación temporal entre muestras presentes y pasadas. Sin embargo, una fibrilación perfila una trayectoria sin forma definida y distribuida por todo el plano, coherente con lo mostrado en (Umapathy et al., 2010)

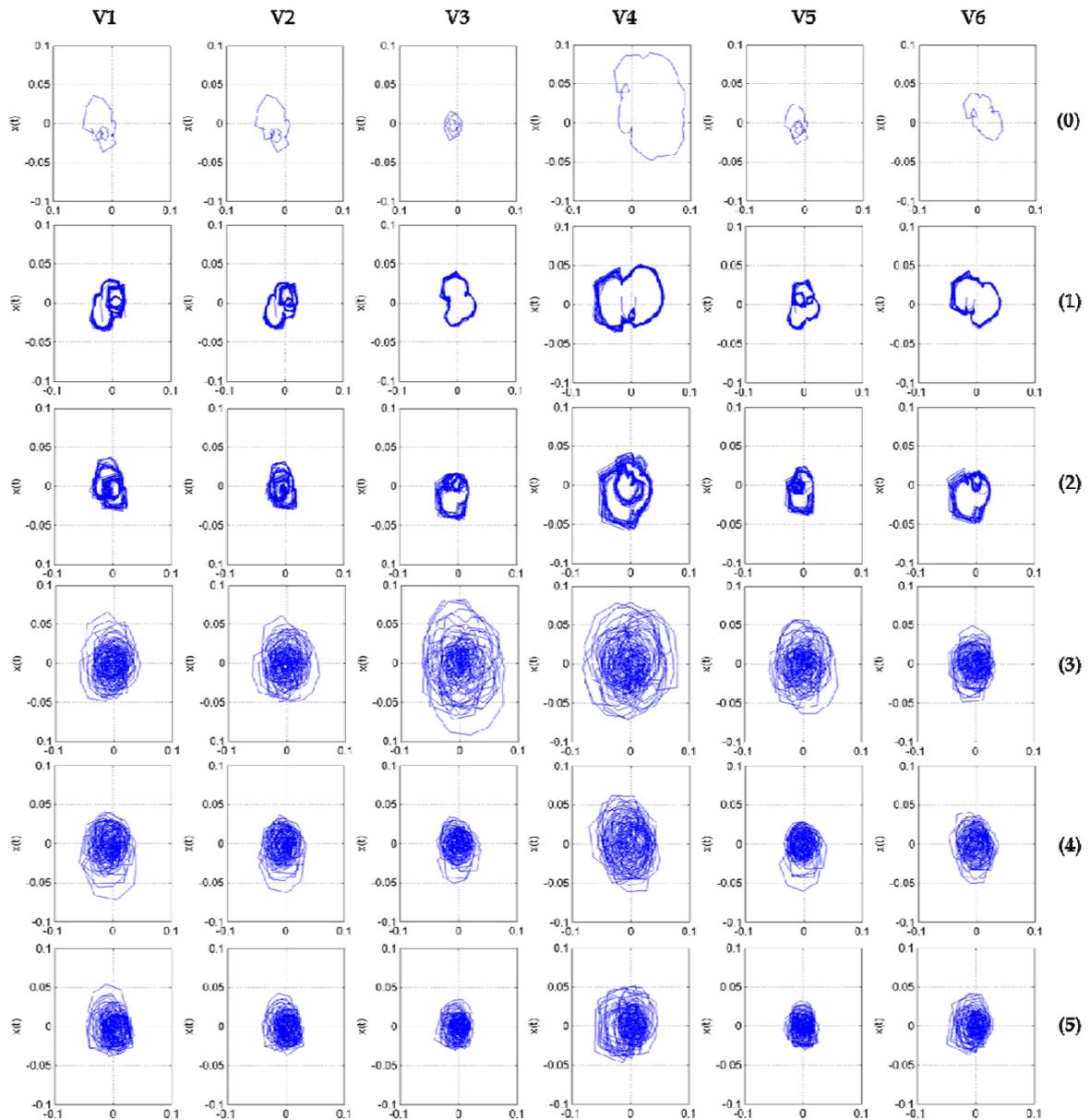


Figura 96: Diagramas de fase en las precordiales V1 a V6 de: (0) Ritmo sinusal, (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3

Como puede observarse en la Figura 96, es posible también distinguir entre flúter (1) y taquicardia (2) ya que esta última aumenta el grado de dispersión del lazo. También se ponen de manifiesto diferencias en los diagramas de las distintas fibrilaciones. Sin embargo, un estudio más detallado de estos diagramas y el análisis posterior de la fase instantánea se hace necesario para poder establecer diferencias entre ellas y correlaciones con la propagación a nivel auricular.

7 CONCLUSIONES

El nuevo modelo de torso desarrollado en el presente trabajo de investigación y su integración en un modelo multiescala puede ser considerado como una aproximación completa y realista para entender y dar solución al problema directo en electrofisiología. Con los resultados obtenidos, puede concluirse que el modelo es válido para simular propagaciones tanto de un ritmo sinusal generado en el NSA como distintos tipos de arritmias originadas en puntos conocidos de la aurícula.

Las características anatómicas y electrofisiológicas del modelo han sido cuidadosamente definidas para reproducir los valores experimentales de forma que el modelo en su conjunto y los distintos órganos que lo componen son una fiel representación de un torso humano. No obstante, la inclusión de otras inhomogeneidades y de los efectos anisotrópicos de las fibras musculares es un aspecto a tener en cuenta para posteriores versiones del modelo.

Por otra parte, los resultados del proceso de simulación muestran caminos de propagación coherentes así como amplitudes y morfologías de la señal eléctrica en superficie similares a valores experimentales. La simulación de los distintos tipos de arritmias muestra unos resultados típicos de un flúter, una taquicardia y una fibrilación. Los dos primeros tipos de arritmias son muy regulares permitiendo identificar tanto en tiempo como en frecuencia sus características básicas. En el caso de fibrilación auricular, si bien es una arritmia significativamente distinta a las anteriores, no describe aparentemente patrones diferenciales dependientes del lugar y forma de origen. Así, y en base a parámetros como frecuencia dominante, entropía o diagrama de fase, resulta difícil poder distinguir, por ejemplo, entre una fibrilación generada aplicando un foco transitorio en la base de las venas pulmonares derechas o mediante un foco continuo en el mismo punto. En este aspecto, se requiere de un análisis más exhaustivo y detallado de los resultados obtenidos y una comparación directa con las mismas variables a nivel auricular con el objetivo de poder establecer patrones de correlación entre ambas escalas. Es previsible que en un análisis más avanzado de la fase instantánea del potencial pueda establecerse una correlación clara entre valores de frecuencia, entropía y fase de forma que la caracterización de las diferencias entre tipos de fibrilación pueda esclarecerse.

El nuevo modelo de torso, y la aproximación multiescala presentada, pueden facilitar la simulación de otros tipos de arritmias auriculares no consideradas en este trabajo así como los efectos producidos por alteraciones genéticas sin necesidad del paciente, mejorando de esa manera la comprensión que a día de hoy se tiene de las patologías auriculares.

8 PROPUESTA DE ACTIVIDADES FUTURAS

El presente trabajo ha sido planteado, desde el comienzo, como el inicio del proceso de investigación que conduce a la tesis doctoral. De esta forma, y a partir de la extensa revisión bibliográfica y de los resultados obtenidos, se plantea como trabajo futuro, el siguiente:

- Finalización de un artículo científico de revista con el objetivo de presentar los resultados obtenidos.
- Optimización del modelo auricular mediante la inclusión de volumen en la pared del miocardio. De esta forma se podrán incorporar las características que definen nuevas patologías como la fibrosis quística para simular el efecto sobre la propagación eléctrica hasta la superficie del torso.
- Optimización del modelo de torso mediante la inclusión de las inhomogeneidades correspondientes al músculo esquelético y la grasa, así como la anisotropía asociada a las fibras musculares. De esta forma se podría analizar el efecto que cada uno de ellos ejerce sobre la señal superficial.
- Extensión de las técnicas de análisis utilizadas a simulaciones realizadas con el ventrículo aislado y con el corazón completo con el objetivo de caracterizar los patrones de propagación asociados a las distintas fases de despolarización y repolarización cardíaca.
- Utilización de nuevas técnicas de análisis como wavelets, tiempo-frecuencia, entropía espectral y análisis de fase instantánea sobre los resultados obtenidos en la superficie del torso.

9 ANEXOS

9.1 Software utilizado para el desarrollo del modelo

- (1) Seg3D v2.1.4 (<http://www.sci.utah.edu/cibc/software/42-seg3d.html>): herramienta de procesamiento y segmentación de imágenes médicas desarrollada por el Centro de Biomedicina Computacional de la Universidad de Utah, Instituto de imagen y computación científica (SCI). Combina una interfaz flexible para la segmentación manual con una batería de algoritmos de segmentación en base a librerías ITK (Insight Toolkit).
- (2) CardioViz3D v1.5.0 (<http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/CardioViz3D>): software dedicado a la visualización y posproceso de imágenes médicas dinámicas almacenadas con el protocolo DICOM, especialmente imágenes del corazón. Está desarrollado en base a las librerías VTK (Visualization Toolkit).
- (3) Remesh v2.1 (<http://remesh.sourceforge.net>): software dedicado al posproceso de mallas poligonales obtenidas a partir de la digitalización de imágenes tridimensionales. Permite insertar elementos superficiales y vértices así como eliminar huecos y artefactos para dar uniformidad al contorno de la malla.
- (4) ParaView v3.12.0 (<http://www.paraview.org>): aplicación interactiva orientada a visualizar y analizar grandes volúmenes de datos multi-plataforma a través de técnicas cuantitativas y cualitativas tridimensionales.
- (5) NetGen v4.9.13 (<http://www.hpfem.jku.at/netgen>): herramienta para la generación, optimización y refinamiento de mallas tridimensionales de tetraedros distribuido con licencia LGPL (Lesser Gnu Public Licence).

9.2 Software utilizado para la simulación biofísica y procesamiento de señal

- (6) EMOS: software de simulación de propagación del PA en tejidos cardiacos multidimensionales monodominio, desarrollado por el grupo de materiales de la Universidad de Zaragoza (Heidenreich, 2009). Este software implementa el método de elementos finitos (MEF) y emplea los algoritmos iterativos de las librerías PSBLAS. Adicionalmente, el software permite a partir de los valores del potencial de nodos seleccionados, calcular los pseudo-EGMs asociados. El software es implementado en FORTRAN 95 en versión Linux red hat. Emplea computación de altas prestaciones.
- (7) MATLAB R2011b: entorno de programación para el desarrollo de algoritmos, análisis de datos, visualización y cálculo numérico. Este lenguaje de programación ha sido utilizado para el desarrollo de algoritmos que permiten la transformación y adaptación de los formatos de fichero entre las distintas etapas de simulación. En este entorno se han programado también las técnicas de procesamiento de señal utilizadas para analizar los electrocardiogramas y los mapas de potencial superficial del torso.
- (8) ABAQUS 6.9: herramienta para resolver problemas basados en el método de los elementos finitos. Posee una extensa librería de elementos finitos que permite modelar virtualmente cualquier geometría, así como una amplia lista de modelos que simulan el comportamiento de gran cantidad de tipos de materiales y procesos. Este software ha sido utilizado fundamentalmente para resolver la propagación del potencial eléctrico a través del torso utilizando para ello la ecuación de transferencia de calor incorporada en el propio solver.

- (9) Ensign 10.0: software comercial de visualización con potentes herramientas de post-procesamiento. Este software permite, mediante mapas de falso color, mostrar la evolución del potencial de acción a nivel auricular o la del frente de onda propagándose a través del torso.
- (10) El clúster de PCs utilizado contiene 31 nodos en paralelo, cada uno con 2 procesadores dual core AMD opteron 2218. Cada core posee una velocidad de procesamiento de 2.6 GHz. Los datos del problema son divididos entre los procesadores siguiendo una distribución de bloques de filas consecutivas, de manera que cada uno de ellos almacena un subconjunto de todos los datos y se encarga de procesarlos.

10 ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Cavidades cardíacas y ubicación de los nodos SA y AV	11
Figura 2: Potenciales de acción en la membrana de miocitos cardíacos del (a) NSA, (b) aurícula, (c) NAV, (d) haz de His, (e) haz de Tawara, (f) fibras de Purkinje, (g) subendocardio y (h) subepicardio ventricular (Sachse, 2004)	12
Figura 3: ECG superficial generado por una propagación normal en una persona adulta (Sachse, 2004)	12
Figura 4: Ubicación de las cavidades auriculares en relación a los ventrículos y demás estructuras del torso. Superior: imagen TAC del plano frontal del torso; Inferior: imagen TAC del plano transversal inferior (Chandrasekhar and Chandrasekhar, 2012).....	15
Figura 5: Superficie endocárdica de la aurícula izquierda con las principales estructuras: apéndice izquierdo (LAA), venas pulmonares izquierdas superiores (LSPV) e inferiores (LIPV). Las trabéculas musculares aparecen indicadas con flechas rojas. (Cabrera et al., 2008).....	16
Figura 6: Interior de la aurícula derecha con las principales estructuras: músculos pectíneos (pectinate muscles), cresta terminal (terminal crest), fosa oval (oval fossa), venas cava inferior (inferior caval vein) y superior (SCV) y seno coronario (coronary sinus) entre otras. (Anderson and Cook, 2007)	16
Figura 7: Estructura de la columna vertebral (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)	19
Figura 8: Esternón mostrando la región articular de la parrilla costal (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)	19
Figura 9: Parrilla costal (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)	20
Figura 11: Grandes vasos sanguíneos del sistema circulatorio. Izquierda: aorta ascendente (1), vena cava superior (2), tronco pulmonar (3) y venas pulmonares izquierdas (4). Derecha: ventrículo derecho (5) e izquierdo (6), aorta ascendente (7), arco aórtico (8), aorta descendente (9) (Moeller and Reif, 2007).....	21
Figura 10: Árbol bronquial (izquierda) y anatomía pulmonar (derecha) (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)	21
Figura 12: Estructura anatómica del hígado (www.saludalia.com, www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish)	22
Figura 13: Canales iónicos: canales de potasio K^+ (verde), canales de sodio Na^+ (morado), canales de calcio Ca^{2+} (naranja), intercambiador electrogénico sodio-potasio Na^+/Ca^{2+} (rojo). A la derecha, en la parte superior, principales corrientes entrantes responsables de la fase de despolarización, en el centro potencial de acción y en la parte inferior, principales corrientes salientes responsables de meseta y fase de repolarización celular (Marban, 2002).....	25
Figura 14: Potenciales de acción generados en las distintas regiones del corazón.....	26
Figura 15: Miocito cardíaco (Kléber et al., 2011).....	27
Figura 16: Construcción del vectorcardiograma. La curva roja en la figura de la derecha muestra la punta del vector moviéndose de forma sincronizada a la despolarización ventricular (Krzyminiewski and Grajek, 2005).....	28
Figura 17: ECG superficial generado por una propagación normal. Las duraciones normales de los distintos segmentos son: onda P, menos de 100ms, intervalo PQ menos de 200ms y complejo QRS menos de 100ms (Sachse, 2004).....	29
Figura 18: Triángulo de Einthoven con las derivaciones estándar I (lead I), II (lead II) y III (lead III) y las derivaciones aumentadas aVR, aVL y aVF. Las derivaciones I, aVR y aVL tienen una orientación derecha-izquierda, mientras que las derivaciones II, III y aVF tienen una orientación superior-inferior (Yanowitz, 2010).....	30
Figura 19: Derivaciones precordiales V1 a V6 (Yanowitz, 2010)	31
Figura 20: ECG normal en el sistema de 12 derivaciones (Yanowitz, 2010).....	32

Figura 21: Posición de los electrodos de registro (Guillem et al., 2009) y mapa de potencial superficial asociado a una propagación sinusal real proporcionado por la Dra. Guillem (grupo de investigación en Bioingeniería de ITACA, UPV).....	32
Figura 22: Representación de la membrana celular (izquierda) y circuito equivalente (derecha). Modelo original de (Hodgkin and Huxley, 1952).....	35
Figura 23: Representación esquemática de una compuerta según la teoría de (Hodgkin and Huxley, 1952).....	36
Figura 24: Modelo de torso propuesto por (Frank, 1955).....	42
Figura 25: Modelo de torso propuesto por (Rudy and Plonsey, 1980).....	42
Figura 26: Modelo de torso propuesto por (Weixue and Ling, 1996).....	43
Figura 27: Modelo de torso propuesto por (Bradley et al., 2000).....	44
Figura 28: Modelo de torso y electrodos superficiales propuesto por (Bauer et al., 2010, Keller et al., 2010).....	44
Figura 29: Modelos de torso específicos de 8 pacientes con diversas configuraciones de electrodos superficiales propuestos por (Krueger et al., 2012).....	44
Figura 30: Modelos de torso específicos de un único paciente con distintas configuraciones de electrodos propuesto por (Lenkova et al., 2012).....	44
Figura 31: Flúter auricular en derivaciones II, III y V1 (Yanowitz, 2010).....	46
Figura 32: Taquicardia auricular multifocal. (Yanowitz, 2010).....	47
Figura 33: Fibrilación auricular (Yanowitz, 2010).....	48
Figura 34: Proceso de desarrollo del modelo de torso 3D.....	51
Figura 35: Mallas de superficie. A la izquierda, cada región es mostrada con distintos colores. A la derecha, corte transversal de las superficies internas. Las zonas en gris muestran la parte interna de las superficies.....	53
Figura 36: Malla tetraédrica del torso delimitada por el hueco que envuelve la aurícula y la superficie exterior del torso. En color azul, la aurícula a modo de referencia.....	54
Figura 37: Malla de volumen con las distintas regiones. Los elementos que componen la malla son tetraedros.....	54
Figura 38: Modelo anatómico de la aurícula humana y sus diferentes regiones. (A) Parte superior. (B) Parte inferior (Ruiz-Villa, 2010).....	55
Figura 39: Direccionamiento de fibras asociadas a los elementos de la malla (Ruiz-Villa, 2010).....	56
Figura 40: Modelo celular propuesto por (Nygren et al., 1998).....	57
Figura 41: Cuerpo sujeto a un flujo de calor y fuentes de calor externas.....	64
Figura 42: Relación entre aurícula (en azul oscuro) y superficie interfaz aurícula-torso (transparente).....	70
Figura 43: Visualización de la propagación eléctrica en la superficie del torso.....	71
Figura 44: Gráfico espacio-fase para 3 señales diferentes: A. senoide; B. segmento de fibrilación ventricular; C. ruido aleatorio. Los gráficos D y E muestran el cálculo de fase usando un gráfico espacio-fase de la senoide y del segmento de fibrilación ventricular (Umapathy et al., 2010). 72	72
Figura 45: Espectro de la ventana rectangular (SINC).....	75
Figura 46: Goteo espectral y discriminación de frecuencias con ventana rectangular y diferente resolución. Izquierda mayor resolución, lo que permite discriminar las dos frecuencias.....	76
Figura 47: Goteo espectral y discriminación de frecuencias usando la ventana de Hamming.....	77
Figura 48: Goteo espectral y discriminación de frecuencias usando Welch.....	78
Figura 49: Serie temporal simulada del algoritmo de la Entropía muestreada (Costa et al., 2002, Costa et al., 2005, Goldberger et al., 2000).....	80
Figura 50: Malla de torso. Lateral izquierdo, frontal y lateral derecho.....	81
Figura 51: Forma típica de los tetraedros.....	82
Figura 52: Distribución espacial de los electrodos de medida sobre la superficie del modelo 3D.....	84
Figura 53: Posproceso directo sobre superficie de torso. Potencial en electrodos precordiales V1 a V6. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz).....	86

Figura 54: Posproceso directo sobre superficie de torso. Potencial (mV/ms) en electrodos N1 a N9	87
Figura 55: Posproceso directo sobre superficie de torso. Diagrama de fase en electrodos precordiales	88
Figura 56: Posproceso directo sobre superficie de torso. Arriba: Frecuencia dominante (Hz). Min (0.98Hz) – Max (8.99Hz); Abajo: Entropía. Min (0.009) – Max (0.0057)	89
Figura 57: Propagación de potencial eléctrico con aurícula en ritmo sinusal. En cada instante de tiempo, se observa el modelo de torso con un corte axial a la altura de la parte inferior de la aurícula	90
Figura 58: Líneas isopotenciales generadas por la activación auricular en ritmo sinusal	91
Figura 59: Propagación de un ritmo sinusal normal. Potencial en electrodos precordiales V1 a V6. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)	92
Figura 60: Propagación de un ritmo sinusal normal. Potencial en electrodos N1 a N9	93
Figura 61: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de un ritmo sinusal normal	93
Figura 62: Frecuencia dominante (Hz). Min (0.781Hz) – Max (8.59Hz). Entropía. Min (0.00) – Max (0.042) correspondiente a la propagación de un ritmo sinusal normal	94
Figura 63: Punto de generación del flúter típico auricular	95
Figura 64: Propagación de potencial eléctrico generado por un flúter típico a través del torso	96
Figura 65: Potencial eléctrico de un flúter típico propagado en cortes axiales del torso	97
Figura 66: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)	98
Figura 67: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario	99
Figura 68: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario	100
Figura 69: Frecuencia dominante (Hz). Min (5.47Hz) – Max (5.47Hz). Entropía. Min (0.15) – Max (0.52), correspondientes a la propagación de un flúter originado en el seno coronario	101
Figura 70: Punto de generación de la taquicardia	101
Figura 71: Propagación de potencial eléctrico generado por una taquicardia auricular	102
Figura 72: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una taquicardia. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)	103
Figura 73: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de una taquicardia	104
Figura 74: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de una taquicardia	104
Figura 75: Frecuencia dominante (Hz) correspondiente a la propagación de una taquicardia. Min (5.08Hz) – Max (10.2Hz). Entropía. Min (0.25) – Max (0.59)	105
Figura 76: Punto de generación de la fibrilación auricular con focos transitorios	106
Figura 77: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en la base de las venas pulmonares derechas con 6 focos transitorios	106
Figura 78: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 1. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)	107
Figura 79: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1	108
Figura 80: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1	109
Figura 81: Frecuencia dominante (Hz) y entropía correspondientes a una propagación de una fibrilación auricular tipo 1. Frecuencia: Min (5.27Hz)–Max (11.9Hz). Entropía: Min (0.58)–Max (1.1)	110
Figura 82: Punto de generación de la fibrilación auricular con foco continuo	110

Figura 83: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en la base de las venas pulmonares derechas con 1 foco continuo.....	111
Figura 84: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz).....	112
Figura 85: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2	112
Figura 86: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2	113
Figura 87: Frecuencia dominante (Hz) y entropía correspondientes a la propagación de una fibrilación auricular tipo 2. Frecuencia: Min (5.47Hz)–Max (7.81Hz). Entropía. Min (0.63)–Max (1.0)	114
Figura 88: Punto de generación de la fibrilación auricular mediante 1 foco continuo	115
Figura 89: Propagación de potencial eléctrico generado por una fibrilación auricular en el seno coronario con 1 foco continuo	116
Figura 90: Potencial en electrodos precordiales V1 a V6 correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3. Izquierda: Señal (mV/ms); Derecha: Densidad espectral de potencia (W/Hz)	117
Figura 91: Potencial en electrodos N1 a N9 correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3	118
Figura 92: Diagrama de fase en electrodos precordiales correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular tipo 3	118
Figura 93: Frecuencia dominante (Hz) correspondiente a la propagación de una fibrilación auricular desde el seno coronario mediante foco continuo. Min (5.08Hz) – Max (7.81Hz). Entropía. Min (0.67) – Max (1.1).....	119
Figura 94: Precordial V1 registrada en: (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3	125
Figura 95: (A) Frecuencia dominante; (B) Entropía; (0) Ritmo sinusal, (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3	126
Figura 96: Diagramas de fase en las precordiales V1 a V6 de: (0) Ritmo sinusal, (1) flúter, (2) taquicardia, (3) fibrilación tipo 1, (4) fibrilación tipo 2, (5) fibrilación tipo 3	128
Tabla 1: Dimensiones anatómicas en cm de las distintas regiones auriculares	18
Tabla 2: Dimensiones anatómicas en cm de las distintas regiones de la cavidad torácica	23
Tabla 3: Niveles del modelo cardiaco multiescala	34
Tabla 4: Dimensiones anatómicas de las distintas regiones del modelo auricular	56
Tabla 5: Valores de conductividad y anisotropía en las diferentes zonas del modelo (Tobón, 2010).....	59
Tabla 6: Conductancia máxima de las corrientes I_t , I_{CaL} e I_{Kr} modificadas para simular heterogeneidad electrofisiológica (Tobón, 2010)	59
Tabla 7: Valores de conductividad de las seis regiones del modelo comparados con los procedentes de estudios experimentales	60
Tabla 8: Estadísticos de calidad de la malla de volumen	82
Tabla 9: Regiones conformantes del modelo de torso	84
Tabla 10: Identificación de derivaciones analizadas sobre la superficie del torso.....	85
Tabla 11: Valores de frecuencia dominante obtenidos en cada simulación	125
Tabla 12: Valores de entropía obtenidos en cada simulación	127

11 BIBLIOGRAFÍA

- ABBOUD, S., BERENFELD, O. & SADEH, D. 1991. Simulation of high-resolution QRS complex using a ventricular model with a fractal conduction system. Effects of ischemia on high-frequency QRS potentials. *Circ Res*, 68, 1751-1760.
- AKCAY, M., BILEN, E. S., BILGE, M., DURMAZ, T. & KURT, M. 2007. Prominent Crista Terminalis: As An Anatomic Structure Leading to Atrial Arrhythmias and Mimicking Right Atrial Mass. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 20, 197.e9-197.e10.
- ALMENDRAL, J. 2001. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. In: CARDIOL, R. E. (ed.). Sociedad Española de Cardiología.
- ANDERSON, R. H. & COOK, A. C. 2007. The structure and components of the atrial chambers. *Europace*, 9, vi3-vi9.
- ARDEKANI, S., WEISS, R., LARDO, A., GEORGE, R., LIMA, J., WU, K., MILLER, M., WINSLOW, R. & YOUNES, L. 2009. Computational Method for Identifying and Quantifying Shape Features of Human Left Ventricular Remodeling. *Ann Biomed Eng*, 37, 1043-1054.
- ASLANIDI, O. V., COLMAN, M. A., STOTT, J., DOBRZYNSKI, H., BOYETT, M. R., HOLDEN, A. V. & ZHANG, H. 2011. 3D virtual human atria: A computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 107, 156-68.
- ATIENZA, F. A. 2008. *Estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas mediante modelado y procesado robusto digital de señal*. Universidad Carlos III de Madrid.
- BACHMANN, G. 1916. The inter-auricular time interval. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, 41, 309-320.
- BARR, R. C. & PLONSEY, R. 1984. Propagation of excitation in idealized anisotropic two-dimensional tissue. *Biophys J*, 45, 1191-202.
- BAUER, S., KELLER, D., WEBER, F. M., DUNG, P. T., SEEMANN, G. & DÖSSEL, O. 2010. How Do Tissue Conductivities Impact on Forward-calculated ECGs? An Efficient Prediction Based on Principal Component Analysis World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. In: DÖSSEL, O. & SCHLEGEL, W. C. (eds.). Springer Berlin Heidelberg.
- BEELER, G. W. & REUTER, H. 1977. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268, 177-210.
- BELLEMARE, F., JEANNERET, A. & COUTURE, J. 2003. Sex differences in thoracic dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 305-12.
- BELLEMARE, J.-F. B., CORDEAU, M.-P. M., LEBLANC, P. M. & BELLEMARE, F. P. 2001. Thoracic Dimensions at Maximum Lung Inflation in Normal Subjects and in Patients With Obstructive and Restrictive Lung Diseases. *CHEST*, 19:376-386.

- BENARDEAU, A., HATEM, S. N., RUCKER-MARTIN, C., LE GRAND, B., MACE, L., DERVANIAN, P., MERCADIER, J. J. & CORABOEUF, E. 1996. Contribution of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange to action potential of human atrial myocytes. *Am J Physiol*, 271, H1151-61.
- BOMMER, W., WEINERT, L., NEUMANN, A., NEEF, J., MASON, D. T. & DEMARIA, A. 1979. Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 60, 91-100.
- BOSCH, R. F., ZENG, X., GRAMMER, J. B., POPOVIC, K., MEWIS, C. & KUHLKAMP, V. 1999. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 44, 121-31.
- BOULAKIA, M., CAZEAU, S., FERNANDEZ, M. A., GERBEAU, J. F. & ZEMZEMI, N. 2010. Mathematical modeling of electrocardiograms: a numerical study. *Ann Biomed Eng*, 38, 1071-97.
- BRADLEY, C. P., PULLAN, A. J. & HUNTER, P. J. 2000. Effects of material properties and geometry on electrocardiographic forward simulations. *Ann Biomed Eng*, 28, 721-741.
- BRAY, M. A. & WIKSWO, J. P. 2002. Considerations in phase plane analysis for nonstationary reentrant cardiac behavior. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 65, 051902.
- BURTON, B. M., TATE, J. D., EREM, B., SWENSON, D. J., WANG, D. F., STEFFEN, M., BROOKS, D. H., VAN DAM, P. M. & MACLEOD, R. S. 2011. A toolkit for forward/inverse problems in electrocardiography within the SCIRun problem solving environment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 267-70.
- BUSSCHER, I., PLOEGMAKERS, J. J., VERKERKE, G. J. & VELDHIJZEN, A. G. 2010. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine. *Eur Spine J*, 19, 1104-14.
- CABRERA, J. A., HO, S. Y., CLIMENT, V. & SANCHEZ-QUINTANA, D. 2008. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 29, 356-62.
- CABRERA, J. A., SANCHEZ-QUINTANA, D., YEN HO, S., MEDINA, A. & ANDERSON, R. H. 1998. The Architecture of the Atrial Musculature Between the Orifice of the Inferior Caval Vein and the Tricuspid Valve: The Anatomy of the Isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9, 1186-1195.
- CARLEY, S. D. 2003. Beyond the 12 lead: review of the use of additional leads for the early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med (Fremantle)*, 15, 143-54.
- CASSOLA, V. F., MILIAN, F. M., KRAMER, R., DE OLIVEIRA LIRA, C. A. & KHOURY, H. J. 2011. Standing adult human phantoms based on 10th, 50th and 90th mass and height percentiles of male and female Caucasian populations. *Phys Med Biol*, 56, 3749-72.
- CLAYTON, R. & TAGGART, P. 2005. Regional differences in APD restitution can initiate wavebreak and re-entry in cardiac tissue: A computational study. *Biomed Eng Online*, 4, 54.

- COFFEY, J. L., CRISTY, M. & WARNER, G. G. 1981. Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in the Heart Chambers and Heart Wall of a Heterogeneous Phantom. *Journal of Nuclear Medicine*, 22, 65-71.
- COHEN, G. I., WHITE, M., SOCHOWSKI, R. A., KLEIN, A. L., BRIDGE, P. D., STEWART, W. J. & CHAN, K. L. 1995. Reference values for normal adult transesophageal echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr*, 8, 221-30.
- COLE, W. C., MCPHERSON, C. D. & SONTAG, D. 1991. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res*, 69, 571-81.
- COLMAN, M. A., ASLANIDI, O. V., STOTT, J., HOLDEN, A. V. & ZHANG, H. 2011. Correlation between P-wave morphology and origin of atrial focal tachycardia--insights from realistic models of the human atria and torso. *IEEE Trans Biomed Eng*, 58, 2952-2955.
- COSTA, M., GOLDBERGER, A. L. & PENG, C. K. 2002. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*, 89, 068102.
- COSTA, M., GOLDBERGER, A. L. & PENG, C. K. 2005. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 71, 021906.
- COURTEMANCHE, M., RAMIREZ, R. J. & NATTEL, S. 1998. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 275, H301-21.
- CHANDRASEKHAR, H. V. M. D. & CHANDRASEKHAR, A. J. M. D. 2012. *Radiological Anatomy of Heart and Vessels in Thorax* [Online]. Loyola University Chicago. Stritch School of Medicine. Available: <http://www.meddean.luc.edu>.
- CHENG, L. K., SANDS, G. B., FRENCH, R. L., WITHY, S. J., WONG, S. P., LEGGET, M. E., SMITH, W. M. & PULLAN, A. J. 2005. Rapid construction of a patient-specific torso model from 3D ultrasound for non-invasive imaging of cardiac electrophysiology. *Med Biol Eng Comput*, 43, 325-30.
- DAVID M. HARRILD, C. S. H. 2000. A Computer Model of Normal Conduction in the Human Atria. *Circulation Research*, 87, e25-e36.
- DAWODU, A. A., MONTE, F., IWASHIRO, K., SCHIARITI, M., CHIAVARELLI, R. & PUDDU, P. E. 1996. The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro. *Int J Cardiol*, 54, 237-49.
- DE CRAENE, M., PIELLA, G., CAMARA, O., DUCHATEAU, N., SILVA, E., DOLTRA, A., D'HOOGE, J., BRUGADA, J., SITGES, M. & FRANGI, A. F. 2012. Temporal diffeomorphic free-form deformation: application to motion and strain estimation from 3D echocardiography. *Med Image Anal*, 16, 427-50.
- DELAND, F. H. & NORTH, W. A. 1968. Relationship Between Liver Size and Body Size. *Radiology*, 91, 1195-1198.

- DEMIR, S. S., CLARK, J. W., MURPHEY, C. R. & GILES, W. R. 1994. A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am J Physiol*, 266, C832-52.
- EARM, Y. E. & NOBLE, D. 1990. A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 240, 83-96.
- ECABERT, O., PETERS, J., SCHRAMM, H., LORENZ, C., VON BERG, J., WALKER, M. J., VEMBAR, M., OLSZEWSKI, M. E., SUBRAMANYAN, K., LAVI, G. & WEESE, J. 2008. Automatic model-based segmentation of the heart in CT images. *IEEE Trans Med Imaging*, 27, 1189-201.
- EINTHOVEN, W., FAHR, G. & DE WAART, A. 1950. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram. *Am Heart J*, 40, 163-211.
- FENG, J., YUE, L., WANG, Z. & NATTEL, S. 1998. Ionic Mechanisms of Regional Action Potential Heterogeneity in the Canine Right Atrium. *Circulation Research*, 83, 541-551.
- FERRERO, J. M. 1994. *Bioelectrónica. Señales bioeléctricas*.
- FINK, M. & NOBLE, D. 2009. Markov models for ion channels: versatility versus identifiability and speed. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367, 2161-79.
- FINLAY, D. D., NUGENT, C. D., MCCULLAGH, P. J. & BLACK, N. D. 2005. Mining for diagnostic information in body surface potential maps: a comparison of feature selection techniques. *Biomed Eng Online*, 4, 51.
- FISH, J. 2009. *Multiscale Techniques: Bridging the Scales in Science and Engineering*, Oxford University Press.
- FRANK, E. 1955. Absolute quantitative comparison of instantaneous QRS equipotentials on a normal subject with dipole potentials on a homogeneous torso model. *Circ Res*, 3, 243-51.
- FURBERG, C. D., PSATY, B. M., MANOLIO, T. A., GARDIN, J. M., SMITH, V. E. & RAUTAHARJU, P. M. 1994. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 74, 236-41.
- GABOR, D. & NELSON, C. V. 1954. Determination of the Resultant Dipole of the Heart from Measurements on the Body Surface *Journal of Applied Physics* 25, 4.
- GABRIEL, C., GABRIEL, S. & CORTHOUT, E. 1996a. The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Phys Med Biol*, 41, 2231-49.
- GABRIEL, S., LAU, R. W. & GABRIEL, C. 1996b. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys Med Biol*, 41, 2271-93.
- GENESER, S., CHOE, S., KIRBY, R. & MACLEOD, R. 2005. The Influence of Stochastic Organ Conductivity in 2D ECG Forward Modeling: A Stochastic Finite Element Study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 5, 5528-31.
- GESELOWITZ, D. B. & MILLER, W. T., 3RD 1983. A bidomain model for anisotropic cardiac muscle. *Ann Biomed Eng*, 11, 191-206.

- GLOSCHAT, C., CATES, J., WALKER, B. & MACLEOD, R. 2011. Statistical shape modeling of the left atrium from MRI of patients with atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13, 1-1.
- GOLDBERGER, A. L., AMARAL, L. A., GLASS, L., HAUSDORFF, J. M., IVANOV, P. C., MARK, R. G., MIETUS, J. E., MOODY, G. B., PENG, C. K. & STANLEY, H. E. 2000. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101, E215-20.
- GRANADA, J., URIBE, W., CHYOU, P. H., MAASSEN, K., VIERKANT, R., SMITH, P. N., HAYES, J., EAKER, E. & VIDAILLET, H. 2000. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 36, 2242-6.
- GRANDI, E., PANDIT, S. V., VOIGT, N., WORKMAN, A. J., DOBREV, D., JALIFE, J. & BERS, D. M. 2011. Human atrial action potential and Ca²⁺ model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circ Res*, 109, 1055-66.
- GRANDI, E., PASQUALINI, F. S. & BERS, D. M. 2010. A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *J Mol Cell Cardiol*, 48, 112-21.
- GRAY, R. A., PERTSOV, A. M. & JALIFE, J. 1998. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 392, 75-78.
- GUERRA, J. M. & CINCA, J. 2007. Ritmo sinusal normal. Nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nódulo sinusal. Corriente If. *Revista Española de Cardiología*, 7, 26-31.
- GUILLEM, M. S., MILLET, J. & CHORRO, F. J. 2008. *Dispositivo portaelectrodos para la aplicación de una pluralidad de electrodos al torso de una persona, y conjunto que comprende la pluralidad de tales dispositivos*. España patent application.
- GUILLEM, M. S., QUESADA, A., DONIS, V., CLIMENT, A. M., MIHI, N., MILLET, J. & CASTELLS, F. 2009. Surface Wavefront Propagation Maps: Non-invasive characterization of atrial flutter circuit. *International Journal of Bioelectromagnetism*, Vol. 11, No. 1, pp.22-26.
- GULRAJANI, R. M. 1998. The forward and inverse problems of electrocardiography. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 17, 84-101, 122.
- GUYTON, A. C. 1979. *Physiology of the human body*, Philadelphia, Saunders.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIQU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HAMILL, O. P., MARTY, A., NEHER, E., SAKMANN, B. & SIGWORTH, F. J. 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch*, 391, 85-100.
- HANSSON, A., HOLM, M., BLOMSTROM, P., JOHANSSON, R., LUHRS, C., BRANDT, J. & OLSSON, S. B. 1998. Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *Eur Heart J*, 19, 293-300.
- HARADA, A., SASAKI, K., FUKUSHIMA, T., IKESHITA, M., ASANO, T., YAMAUCHI, S., TANAKA, S. & SHOJI, T. 1996. Atrial activation during

- chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*, 61, 104-11; discussion 111-2.
- HARRELL, E. M., 2ND & HEROD, J. V. 1996. Linear Methods of Applied Mathematics. Derivation of Heat Equation.
- HEIDENREICH, E. A. 2009. *Algoritmos para ecuaciones de Reacción-Difusión aplicados a electrofisiología*. Universidad de Zaragoza.
- HENRIQUEZ, C. S. 1993. Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model. *Crit Rev Biomed Eng*, 21, 1-77.
- HENRIQUEZ, C. S. & PAPAOGLOU, A. A. 1996. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *#IEEE_J_PROC#*, 84, 334-354.
- HILGEMANN, D. W. & NOBLE, D. 1987. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 230, 163-205.
- HIRAOKA, A., KARAKAWA, S., YAMAGATA, T., MATSUURA, H. & KAJIYAMA, G. 1998. Structural characteristics of Koch's triangle in patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *Hiroshima J Med Sci*, 47, 7-15.
- HO, S. Y., CABRERA, J. A. & SANCHEZ-QUINTANA, D. 2012. Left Atrial Anatomy Revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5, 220-228.
- HO, S. Y., SANCHEZ-QUINTANA, D., CABRERA, J. A. & ANDERSON, R. H. 1999. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10, 1525-33.
- HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. 1952. A quantitative Description of Membrane Currents and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *Journal of Physiology*, 117, 500-544.
- HOEKEMA, R., UIJEN, G. & VAN OOSTEROM, A. 1999a. The number of independent signals in body surface maps. *Methods Inf Med*, 38, 119-24.
- HOEKEMA, R., UIJEN, G. J. & VAN OOSTEROM, A. 1999b. On selecting a body surface mapping procedure. *J Electrocardiol*, 32, 93-101.
- ILNICKI, T. 1987. *Electrophysiological and Mechanical Measurements in Human and Rabbit Atria [microform]*, Thesis (M.Sc.)--University of Calgary.
- IYER, V., MAZHARI, R. & WINSLOW, R. L. 2004. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophys J*, 87, 1507-25.
- JACQUEMET, V. 2004. *A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms - formulation, validation and applications*. EPFL.
- JACQUEMET, V., VIRAG, N., IHARA, Z., DANG, L., BLANC, O., ZOZOR, S., VESIN, J. M., KAPPENBERGER, L. & HENRIQUEZ, C. 2003. Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, S172-9.
- JAFRI, M. S. 2012. Models of excitation-contraction coupling in cardiac ventricular myocytes. *Methods Mol Biol*, 910, 309-35.
- JAFRI, M. S., RICE, J. J. & WINSLOW, R. L. 1998. Cardiac Ca²⁺ dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load. *Biophys J*, 74, 1149-68.

- JALIFE, J. 2003. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 776-80.
- JUANES MÉNDEZ, J. A., PROF. DR 2010. Anatomía del Aparato Locomotor. Departamento de Anatomía e Histología Humanas. Área de Anatomía y Embriología Humana. Universidad de Salamanca (OCW).
- KANNEL, W. B., ABBOTT, R. D., SAVAGE, D. D. & MCNAMARA, P. M. 1982. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 306, 1018-22.
- KARIM, R., ARUJUNA, A., BRAZIER, A., GILL, J., RINALDI, C. A., COOKLIN, M., O'NEILL, M., RAZAVI, R., SCHAEFFTER, T., RUECKERT, D. & RHODE, K. 2012. Validation of a Novel Method for the Automatic Segmentation of Left Atrial Scar from Delayed-Enhancement Magnetic Resonance. In: CAMARA, O., KONUKOGLU, E., POP, M., RHODE, K., SERMESANT, M. & YOUNG, A. (eds.) *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Imaging and Modelling Challenges*. Springer Berlin Heidelberg.
- KELLER, D. U., SEEMANN, G., WEISS, D. L., FARINA, D., ZEHELEIN, J. & DOSSEL, O. 2007. Computer based modeling of the congenital long-QT 2 syndrome in the Visible Man torso: from genes to ECG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007, 1410-3.
- KELLER, D. U., WEBER, F. M., SEEMANN, G. & DOSSEL, O. 2010. Ranking the influence of tissue conductivities on forward-calculated ECGs. *IEEE Trans Biomed Eng*, 57, 1568-76.
- KELLER, D. U. J., DOSSEL, O. & SEEMANN, G. Evaluation of rule-based approaches for the incorporation of skeletal muscle fiber orientation in patient-specific anatomies. *Computers in Cardiology*, 2009, 13-16 Sept. 2009 2009. 181-184.
- KITZMAN, D. W., SCHOLZ, D. G., HAGEN, P. T., ILSTRUP, D. M. & EDWARDS, W. D. 1988. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc*, 63, 137-46.
- KLÉBER, A. G., JANSE, M. J. & FAST, V. G. 2011. Normal and Abnormal Conduction in the Heart. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.
- KLEPFER, R. N., JOHNSON, C. R. & MACLEOD, R. S. 1997. The effects of inhomogeneities and anisotropies on electrocardiographic fields: a 3-D finite-element study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44, 706-19.
- KNELLER, J., ZOU, R., VIGMOND, E. J., WANG, Z., LEON, L. J. & NATTEL, S. 2002. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res*, 90, E73-87.
- KOIVUMAKI, J. T., KORHONEN, T. & TAVI, P. 2011. Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: a computational study. *PLoS Comput Biol*, 7, e1001067.

- KOURA, T., HARA, M., TAKEUCHI, S., OTA, K., OKADA, Y., MIYOSHI, S., WATANABE, A., SHIRAIWA, K., MITAMURA, H., KODAMA, I. & OGAWA, S. 2002. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation*, 105, 2092-8.
- KOWEY, P. R. 2011. Novel Therapeutic Targets for Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*, 123, e241-e242.
- KRAMER, G. H., CAPELLO, K., BEARRS, B., LAUZON, A. & NORMANDEAU, L. 2012. Linear dimensions and volumes of human lungs obtained from CT images. *Health Physics*. g2h, 2985093r, 102(4):378-383.
- KRASSOWSKA, W. & NEU, J. C. 1994. Effective boundary conditions for syncytial tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41, 143-50.
- KRATZER, W., FRITZ, V., MASON, R. A., HAENLE, M. M., KAECHHELE, V. & ROEMERSTEIN STUDY, G. 2003. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med*, 22, 1155-61.
- KRUEGER, M., SCHMIDT, V., TOBÓN, C., WEBER, F., LORENZ, C., KELLER, D., BARSCHDORF, H., BURDUMY, M., NEHER, P., PLANK, G., RHODE, K., SEEMANN, G., SANCHEZ-QUINTANA, D., SAIZ, J., RAZAVI, R. & DÖSSEL, O. 2011. Modeling Atrial Fiber Orientation in Patient-Specific Geometries: A Semi-automatic Rule-Based Approach
- Functional Imaging and Modeling of the Heart. *In*: METAXAS, D. & AXEL, L. (eds.). Springer Berlin / Heidelberg.
- KRUEGER, M., SEEMANN, G., RHODE, K., KELLER, D. U. J., SCHILLING, C., ARUJUNA, A., GILL, J., O'NEILL, M., RAZAVI, R. & DÖSSEL, O. 2012. Personalization of Atrial Anatomy and Electrophysiology as a Basis for Clinical Modeling of Radio-Frequency-Ablation of Atrial Fibrillation. *IEEE Transactions on Medical Imaging (Artículo aceptado pero no publicado)*, VOL. 31.
- KRZYMINIEWSKI, R. & GRAJEK, M. Numerical enlargement of signal resolution of records ECG. Medical Physics Proceedings of the jointly held Congresses ICMP 2005 14th International Conference of Medical Physics of the International Organization for Medical Physics (IOMP), European Federation of Organizations in Medical Physics (EFOMP) and the German Society of Medical Physics (DGMP) and BMT 2005 39th Annual Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT) within VDE, 14th-17th September 2005 2005 Nuremberg, Germany, Biomedizinische Technik. pp. 275-276.
- LAKE, D. E., RICHMAN, J. S., GRIFFIN, M. P. & MOORMAN, J. R. 2002. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283, R789-R797.
- LEMERY, R., BIRNIE, D., TANG, A. S., GREEN, M., GOLLOB, M., HENDRY, M. & LAU, E. 2007. Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: an endocardial and epicardial mapping study in

- patients with a history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 402-8.
- LEMERY, R., GUIRAUDON, G. & VEINOT, J. P. 2003. Anatomic description of Bachmann's Bundle and its relation to the atrial septum. *Am J Cardiol*, 91, 1482-1485.
- LENKOVA, J., SVEHLIKOVA, J. & TYSLER, M. 2012. Individualized model of torso surface for the inverse problem of electrocardiology. *J Electrocardiol*, 45, 231-6.
- LEON, L. J. & HORACEK, B. M. 1991. Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. II. Excitation in the simplified left ventricle. *J Electrocardiol*, 24, 17-31.
- LESH, M. D., KALMAN, J. M., OLGIN, J. E. & ELLIS, W. S. 1996. The role of atrial anatomy in clinical atrial arrhythmias. *J Electrocardiol*, 29 Suppl, 101-13.
- LINDBLAD, D. S., MURPHEY, C. R., CLARK, J. W. & GILES, W. R. 1996. A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol*, 271, H1666-96.
- LINES, G. T., BUIST, M. L., GROTTUM, P., PULLAN, A. J., SUNDNES, J. & TVEITO, A. 2003. Mathematical models and numerical methods for the forward problem in cardiac electrophysiology. *Computing and Visualization in Science*, 5, 215-239.
- LUO, C. H. & RUDY, Y. 1994a. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, 74, 1071-96.
- LUO, C. H. & RUDY, Y. 1994b. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ Res*, 74, 1097-113.
- LUX, R. L., SMITH, C. R., WYATT, R. F. & ABILDSKOV, J. A. 1978. Limited lead selection for estimation of body surface potential maps in electrocardiography. *IEEE Trans Biomed Eng*, 25, 270-6.
- MACLEOD, R. S., JOHNSON, C. R. & ERSHLER, P. R. 1991. Construction of an Inhomogeneous Model of the Human Torso for Use in Computational Electrocardiography. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 13th Annual International Conference*. IEEE Press.
- MALECKAR, M. M., GREENSTEIN, J. L., GILES, W. R. & TRAYANOVA, N. A. 2009. K⁺ current changes account for the rate dependence of the action potential in the human atrial myocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297, H1398-410.
- MALMIVUO, J. 1995. *Bioelectromagnetism : principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*, New York :, Oxford University Press.
- MARBAN, E. 2002. Cardiac channelopathies. *Nature*, 415, 213-218.
- MATSUYAMA, T. A., INOUE, S., KOBAYASHI, Y., SAKAI, T., SAITO, T., KATAGIRI, T. & OTA, H. 2004. Anatomical diversity and age-related histological changes in the human right atrial posterolateral wall. *Europace*, 6, 307-15.

- MEEK, S. & MORRIS, F. 2002. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*, 324, 415-8.
- MIKLAVČIČ, D., PAVŠELJ, N. & HART, F. X. 2006. Electric Properties of Tissues. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, Inc.
- MILLER JM, Z. D. 2011. *Diagnosis of cardiac arrhythmias*.
- MILLET-ROIG, J., RIETA, J. J., ZARZOSO, V., CEBRIAN, A., CASTELLS, F., SANCHEZ, C. & GARCIA-CIVERA, R. Surface-ECG atrial activity extraction via blind source separation: spectral validation. *Computers in Cardiology*, 2002, 22-25 Sept. 2002. 605-608.
- MOE, G. K. 1962. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch.Int.Pharmacodyn*, 140:183-188.
- MOELLER, T. B. & REIF, E. 2007. *Pocket Atlas of Sectional Anatomy. Volume II: Thorax, Heart, Abdomen and Pelvis. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*, Germany.
- NASH, M. P., MOURAD, A., CLAYTON, R. H., SUTTON, P. M., BRADLEY, C. P., HAYWARD, M., PATERSON, D. J. & TAGGART, P. 2006. Evidence for multiple mechanisms in human ventricular fibrillation. *Circulation*, 114, 536-42.
- NEGOESCU, R. M. Shift Of Sinoatrial True Pacemaker Under Autonomic Drive In Man. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 1991. Vol.13: 1991., Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE, 31 Oct-3 Nov 1991. 2321-2322.
- NOBLE, D. 1960. Cardiac Action and Pacemaker Potentials based on the Hodgkin-Huxley Equations. *Nature*, 188, 495-497.
- NYGREN, A., FISET, C., FIREK, L., CLARK, J. W., LINDBLAD, D. S., CLARK, R. B. & GILES, W. R. 1998. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res*, 82, 63-81.
- OAKES, R. S., BADGER, T. J., KHOLMOVSKI, E. G., AKOUM, N., BURGON, N. S., FISH, E. N., BLAUER, J. J. E., RAO, S. N., DIBELLA, E. V. R., SEGERSON, N. M., DACCARETT, M., WINDFELDER, J., MCGANN, C. J., PARKER, D., MACLEOD, R. S. & MARROUCHE, N. F. 2009. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 119, 1758-1767.
- ONUNDARSON, P. T., THORGEIRSSON, G., JONMUNDSSON, E., SIGFUSSON, N. & HARDARSON, T. 1987. Chronic atrial fibrillation--epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study. *Eur Heart J*, 8, 521-7.
- OREJARENA, L. A., VIDAILLET, H., JR., DESTEFANO, F., NORDSTROM, D. L., VIERKANT, R. A., SMITH, P. N. & HAYES, J. J. 1998. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 31, 150-7.
- PANDIT, S. V., BERENFELD, O., ANUMONWO, J. M., ZARITSKI, R. M., KNELLER, J., NATTEL, S. & JALIFE, J. 2005. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J*, 88, 3806-21.

- PEDRON-TORRECILLA, J. 2010. *Implementación y estudio de métodos numéricos para la resolución del problema directo e inverso de la electrocardiografía: modelado de la actividad eléctrica en la superficie del torso*. Máster en Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Valencia.
- PLONSEY, R. & BARR, R. C. 1984. Current flow patterns in two-dimensional anisotropic bisyncytia with normal and extreme conductivities. *Biophysical Journal*, 45, 557-571.
- PLONSEY, R. & BARR, R. C. 1987. Mathematical modeling of electrical activity of the heart. *J Electrocardiol*, 20, 219-26.
- POTSE, M., DUBE, B., RICHER, J., VINET, A. & GULRAJANI, R. M. 2006a. A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53, 2425-35.
- POTSE, M., DUBÉ, B. & VINET, A. 2009. Cardiac anisotropy in boundary-element models for the electrocardiogram. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 47, 719-729.
- POTSE, M., DUBE, B., VINET, A. & CARDINAL, R. 2006b. A comparison of monodomain and bidomain propagation models for the human heart. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 3895-8.
- POTSE, M., DUBE, B. & GULRAJANI, M. ECG simulations with realistic human membrane, heart, and torso models. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2003. pp. 70-73.
- PRIEBE, L. & BEUCKELMANN, D. J. 1998. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*, 82, 1206-23.
- PULLAN, A., BUIST, M. & CHENG, L. K. 2005. *Mathematically modelling the electrical activity of the heart: from cell to body surface and back again*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- QU, Z. & GARFINKEL, A. 1999. An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46, 1166-8.
- RASMUSSEN, R. L., CLARK, J. W., GILES, W. R., SHIBATA, E. F. & CAMPBELL, D. L. 1990. A mathematical model of a bullfrog cardiac pacemaker cell. *Am J Physiol*, 259, H352-69.
- REIG, J., MIRAPEIX, R., JORNET, A. & PETIT, M. 1997. Morphologic characteristics of the fossa ovalis as an anatomic basis for transseptal catheterization. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 19, 279-282.
- RICHMAN, J. S. & MOORMAN, J. R. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 278, H2039-H2049.
- RIETA, J. J., MILLET-ROIG, J., ZARZOSO, V., CASTELLS, F., SANCHEZ, C., GARCIA-CIVERA, R. & MORELL, S. Atrial fibrillation, atrial flutter and normal sinus rhythm discrimination by means of blind source separation and spectral parameters extraction. *Computers in Cardiology*, 2002, 22-25 Sept. 2002. 25-28.

- RUDY, Y. & PLONSEY, R. 1980. A comparison of volume conductor and source geometry effects on body surface and epicardial potentials. *Circ Res*, 46, 283-91.
- RUIZ-VILLA, C. 2010. *Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana* Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia.
- SACHSE, F. B. 2004. *Computational Cardiology. Modeling of Anatomy, Electrophysiology, and Mechanics*, University of Utah.
- SACHSE, F. B., WERNER, C. D., MEYER-WAARDEN, K. & DOSSEL, O. 2000. Development of a human body model for numerical calculation of electrical fields. *Comput Med Imaging Graph*, 24, 165-71.
- SANCHEZ-QUINTANA, D., ANDERSON, R. H., CABRERA, J. A., CLIMENT, V., MARTIN, R., FARRE, J. & HO, S. Y. 2002. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*, 88, 406-11.
- SCHMITT, O. H. 1969. *Biological information processing using the concept of interpenetrating domains*, Springer-Verlag New York
- SEEMANN, G., HOPER, C., SACHSE, F. B., DOSSEL, O., HOLDEN, A. V. & ZHANG, H. 2006. Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of human atria. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 364, 1465-81.
- SELTHOFER, R., NIKOLIC, V., MRCELA, T., RADIC, R., LEKSAN, I., RUDEZ, I. & SELTHOFER, K. 2006. Morphometric analysis of the sternum. *Coll Antropol*, 30, 43-7.
- SETHIAN, J. A. 1996. A fast marching level set method for monotonically advancing fronts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 1591-5.
- SHAHIDI, A. V., SAVARD, P. & NADEAU, R. 1994. Forward and inverse problems of electrocardiography: modeling and recovery of epicardial potentials in humans. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41, 249-56.
- SPACH, M. S., DOLBER, P. C. & SOMMER, J. R. 1985. Discontinuous propagation: an hypothesis based on known cardiac structural complexities. *Int J Cardiol*, 7, 167-74.
- SPACH, M. S., MILLER, W. T., 3RD, MILLER-JONES, E., WARREN, R. B. & BARR, R. C. 1979. Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circ Res*, 45, 188-204.
- SPACH, M. S., MILLER, W. T., DOLBER, P. C., KOOTSEY, J. M., SOMMER, J. R. & MOSHER, C. E. 1982. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circulation Research*, 50, 175-91.
- SPITZER, V., ACKERMAN, M. J., SCHERZINGER, A. L. & WHITLOCK, D. 1996. The visible human male: a technical report. *J Am Med Inform Assoc*, 3, 118-30.
- STRANG, G. 1968. On the Construction and Comparison of Difference Schemes. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 5, 506-517.

- SUNDERMAN, F. W. & BOERNER, F. 1950. Normal Values in Clinical Medicine. *Academic Medicine*, 25, 159.
- SUNDNES, J., LINES, G. T., CAI, X., NIELSEN, B. F., MARDAL, K.-A. & TVEITO, A. 2006. *Computing the Electrical Activity in the Heart* Springer-Verlag.
- TEN TUSSCHER, K. H., NOBLE, D., NOBLE, P. J. & PANFILOV, A. V. 2004. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286, H1573-89.
- THIBODEAU, G. A. & PATTON, K. T. 2007. *Anatomía y Fisiología*, University of Wisconsin - River Falls
- St. Charles Community College.
- TOBÓN, C. 2010. *Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación*. Tesis Doctoral Universidad Politécnica de Valencia.
- TRUDEL, M. C., DUBE, B., POTSE, M., GULRAJANI, R. M. & LEON, L. J. 2004. Simulation of QRST integral maps with a membrane-based computer heart model employing parallel processing. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51, 1319-29.
- TSUJIMAE, K., SUZUKI, S., MURAKAMI, S. & KURACHI, Y. 2007. Frequency-dependent effects of various IKr blockers on cardiac action potential duration in a human atrial model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, H660-9.
- TUNG, L. 1978. *A bi-domain model for describing ischemic myocardial DC potentials*. PhD Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA.
- UMAPATHY, K., NAIR, K., MASSE, S., KRISHNAN, S., ROGERS, J., NASH, M. P. & NANTHAKUMAR, K. 2010. Phase mapping of cardiac fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 105-14.
- VIGMOND, E. J., TSOI, V., KUO, S., AREVALO, H., KNELLER, J., NATTEL, S. & TRAYANOVA, N. 2004. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, 1, 334-44.
- VIRAG, N., JACQUEMET, V., HENRIQUEZ, C. S., ZOZOR, S., BLANC, O., VESIN, J. M., PRUVOT, E. & KAPPENBERGER, L. 2002. Study of atrial arrhythmias in a computer model based on magnetic resonance images of human atria. *Chaos*, 12, 754-763.
- WALDO, A. L., MACLEAN, W. A., KARP, R. B., KOUCHOUKOS, N. T. & JAMES, T. N. 1977. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing: studies in man following open heart surgery. *Circulation*, 56, 737-45.
- WALKER, H., HALL, W. & HURST, J. 1990. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*.
- WALLER, A. 1889. On the Electromotive Changes Connected with the Beat of the Mammalian Heart, and of the Human Heart in Particular. *Proceedings of the Royal Society of London (1854-1905)*, 44, 164-194.
- WANG, K., HO, S. Y., GIBSON, D. G. & ANDERSON, R. H. 1995. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*, 73, 559-65.
- WANG, Z., FERMINI, B. & NATTEL, S. 1993. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed

- rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circulation Research*, 73, 1061-76.
- WEBER, F. M., KELLER, D. U., BAUER, S., SEEMANN, G., LORENZ, C. & DOSSEL, O. 2011. Predicting tissue conductivity influences on body surface potentials-an efficient approach based on principal component analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 58, 265-73.
- WEIGNER, M. J., KATZ, S. E., DOUGLAS, P. S. & MANNING, W. J. 1999. Left atrial appendage anatomy and function: short term response to sustained atrial fibrillation. *Heart*, 82, 555-8.
- WEIXUE, L. & LING, X. 1996. Computer simulation of epicardial potentials using a heart-torso model with realistic geometry. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43, 211-7.
- WELCH, P. 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *Audio and Electroacoustics, IEEE Transactions on*, 15, 70-73.
- WILLIAMS, G. S., SMITH, G. D., SOBIE, E. A. & JAFRI, M. S. 2010. Models of cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes. *Math Biosci*, 226, 1-15.
- WORKMAN, A. J., KANE, K. A. & RANKIN, A. C. 2001. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 52, 226-35.
- WU, T. J., YASHIMA, M., XIE, F., ATHILL, C. A., KIM, Y. H., FISHBEIN, M. C., QU, Z., GARFINKEL, A., WEISS, J. N., KARAGUEUZIAN, H. S. & CHEN, P. S. 1998. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res*, 83, 448-62.
- XIE, F., QU, Z., GARFINKEL, A. & WEISS, J. N. 2002. Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, H448-60.
- YANOWITZ, F. G. 2010. *Introduction to ECG interpretation V7.0* [Online]. University of Utah School of Medicine. Available: <http://library.med.utah.edu/kw/ecg/AELOutlineJuly2010.pdf>.
- YASUURA, K. 1981. A relation between forward and inverse problems on electrocardiography. *Jpn Circ J*, 45, 1310-1.
- ZHANG, H., LIU, J. H., GARRATT, C. J. & HOLDEN, A. V. 2005. Competitive interactions between ectopic foci and reentry in virtual human atrium. *Computers in Cardiology Congress*, 32:73-76.
- ZHAO, J., BUTTERS, T. D., ZHANG, H., PULLAN, A. J., LEGRICE, I. J., SANDS, G. B. & SMAILL, B. H. 2012. An image-based model of atrial muscular architecture: effects of structural anisotropy on electrical activation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 361-70.
- ZIPES, D. & JALIFE, J. 2009. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, Saunders.