



Casa abierta al tiempo  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD IZTAPALAPA**

---

**“ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA SINCRONÍA  
DE CONTRACCIÓN CARDIACA CON  
IMÁGENES DE VENTRICULOGRAFÍA  
RADIOISOTÓPICA EN EQUILIBRIO”.**

**TESIS QUE PRESENTA:  
M. EN C. LUIS JIMÉNEZ ÁNGELES.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS  
(INGENIERÍA BIOMÉDICA)  
Junio 2009**

**POSGRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. VERÓNICA MEDINA BAÑUELOS**

**MÉXICO, D.F.**

**JUNIO DE 2009**

**“ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA SINCRONÍA DE  
CONTRACCIÓN CARDIACA CON IMÁGENES DE  
VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN EQUILIBRIO.”**

**El presente trabajo se realizó en el marco de un convenio interinstitucional entre el Laboratorio de Neuroimagenología del Departamento de Ingeniería Eléctrica de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa y el Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, bajo la dirección de la Dra. Verónica Medina Bañuelos.**

## RECONOCIMIENTOS

Al jurado que evaluó el contenido de esta tesis, el cuál estuvo formado por:

Dra. Verónica Medina Bañuelos.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM–Iztapalapa

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM–Iztapalapa

Dr. Boris Escalante Ramírez  
Facultad de Ingeniería, UNAM

Dr. Mariano Rivera Meraz.  
Centro de Investigación en Matemáticas A.C.

Dr. Emilio Sacristán Rock.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM–Iztapalapa

A la Dra. Raquel Valdés Cristerna del Departamento de Ingeniería Eléctrica de la UAM–Iztapalapa, por su amplia asesoría, conocimientos y apoyo.

Al Dr. Enrique Vallejo Venegas del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por su asesoría y colaboración en la realización de este trabajo.

Al M. en C. Oscar Yañez Suárez y la M. en C. Mercedes Jatziri Gaitán González, por la colaboración y asesoría a este proyecto.

Al CONACYT, por la beca otorgada (registro 157137) durante mis estudios como alumno del Posgrado en Ingeniería Biomédica en nivel doctorado.

Al Fondo Sectorial de Ciencia Básica SEP-CONACYT por el financiamiento otorgado para el desarrollo de este proyecto con número CB-2006-01-0061657.

## **A G R A D E C I M I E N T O S**

### **A la Dra. Raquel Valdés Cristerna y a la Dra. Verónica Medina Bañuelos.**

Por permitirme ser parte de su equipo de trabajo, por la confianza al proyecto, por sus enseñanzas y amistad, pero sobre todo por su invaluable apoyo.

### **Al Dr. Enrique Vallejo y al Dr. David Bialostozky.**

Por sus invaluable conocimientos, consejos, apoyo y amistad.

### **Al personal Médico, Técnico y Administrativo del Departamento de Cardiología Nuclear.**

Dr. Fernando Roffe, Dr. Salvador Hernández, QFI Irma Martínez, Enf. Lourdes García, Enf. Jaqueline Ortíz, TMN Teresa Bustamante, TMN Gerardo Plancarte, TMN Rene Vázquez, TMN Guillermo San Vicente, TMN Gabriel Osorio, Srita. Graciela Villanueva y Srita. Maribel Borja; por compartir conmigo este esfuerzo con su trabajo, tiempo y amistad.

### **A mis compañeros del Posgrado en Ingeniería Biomédica.**

En especial al Ing. Oscar Ruíz y Ing. Diana Rojas, por darle continuidad a este proyecto.

### **A la compañía General Electric Healthcare México.**

Al Ing. Miguel Cabrera y a la compañía, por las sugerencias y la donación del robot cardíaco dinámico.

### **Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.**

**Al Departamento de Cardiología Nuclear.**

### **A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.**

**Al Departamento de Ingeniería Eléctrica.**

## DEDICATORIAS.

### **A Erika y Luis.**

Por su amor, paciencia y apoyo.  
Gracias por ser mi equipo.  
Esto es gracias a ustedes.

### **A mis padres, a mi abuelita y a mis hermanos**

Por impulsar mis deseos de superación,  
por alentarme, quererme y cuidarme  
...por aguantarme.

**Análisis Cuantitativo de la Sincronía de Contracción  
Cardiaca con Imágenes de Ventriculografía  
Radioisotópica en Equilibrio.**

Tesis que presenta el  
M. en C. Luis Jiménez Ángeles  
Para obtener el grado de  
**Doctor en Ciencias**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD IZTAPALAPA

Directora: Dra. Verónica Medina Bañuelos

Junio 2009

## Resumen

La evaluación de la sincronía de contracción cardíaca es uno de los elementos clave en la estratificación del riesgo y pronóstico del paciente en terapia de resincronización. Diversas modalidades de imagen han propuesto índices para su cuantificación; sin embargo, están limitadas en aspectos como reproducibilidad, disponibilidad, seguridad y baja sensibilidad en la identificación de pacientes que serán beneficiados con esta terapia. En este proyecto analizamos la contribución del tercer factor ( $F_3$ ) más representativo derivado del análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) utilizando imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE). Incorporamos la información de  $F_3$  para proponer un método (FaPI<sub>m</sub>) que represente, con mayor detalle que los métodos tradicionales de análisis (FoPI y FaPI), la secuencia de contracción ventricular. FaPI<sub>m</sub> se validó usando un conjunto de imágenes simuladas numéricamente y con un conjunto de imágenes adquiridas a través de un robot cardíaco dinámico. Además, FaPI<sub>m</sub> fue probado en un grupo de 23 sujetos control, en un grupo de 15 pacientes con función ventricular normal pero con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH); y en un grupo de 15 pacientes con miocardiopatía dilatada de origen primario (MCD) que cumplen los criterios clínicos para ser sometidos a una terapia de resincronización cardíaca. Derivado del AFED de las poblaciones de estudio, se propone un índice que evalúa el grado de anormalidad en el patrón de contracción mediante el cálculo de la verosimilitud entre un modelo que representa el patrón de contracción normal y los 3 factores más representativos de los sujetos con MCD y con BCRIHH.

Los resultados del análisis de los 3 factores más representativos mostraron que, en presencia de anomalías en el patrón de contracción, la magnitud y contribución del tercer factor son significativamente mayores a los calculados para el patrón de contracción normal. Además, los diagramas de dispersión de los factores obtenidos para un patrón de contracción normal muestran que la información del ventrículo izquierdo (VI) y del ventrículo derecho (VD) se traslapa. Sin embargo, cuando existe asincronía entre el VD y el VI, es necesario incorporar la información correspondiente al tercer factor para alcanzar una clara separación entre las regiones.

Respecto a las imágenes de fase se observó que, mientras que el método tradicional de análisis (FoPI) sintetiza la contracción ventricular normal asumiendo que es homogénea e instantánea, la imagen construida con los 2 y 3 factores más significativos derivados del AFED (FaPI y FaPI<sub>m</sub> respectivamente), contienen información más detallada sobre la progresión de la contracción. Sin embargo, en presencia de un retraso en la contracción entre el VD y el VI, únicamente FoPI y FaPI<sub>m</sub> distinguen dicha anomalía.

El valor de verosimilitud de las poblaciones anormales respecto al modelo de contracción normal fue significativamente diferente, resaltando que es la MCD la patología con mayor anomalía en el patrón de contracción. Esto sugiere que la verosimilitud es un índice que permite evaluar el grado de anomalía en el patrón de contracción.

Los resultados obtenidos en este proyecto sugieren que el método propuesto puede ser utilizado como una herramienta para analizar el comportamiento dinámico de los ventrículos; como un método de seguimiento, control y estratificación

del pronóstico de los sujetos que se encuentren bajo una terapia de resincronización cardíaca; y como una herramienta que permita aumentar la sensibilidad en la detección de sujetos que serán beneficiados de un tratamiento que intente compensar los efectos de la insuficiencia cardíaca.

# Abreviaturas

**AD** Aurícula derecha

**AFED** Análisis de factores de estructuras dinámicas

**AI** Aurícula izquierda

**A-V** Aurículo-Ventricular

**BCRIHH** Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His

**CAT** Curva de actividad-tiempo

**ECG** Señal electrocardiográfica

**FaPI** Imagen factorial de fase

**FaPI<sub>m</sub>** Imagen factorial de fase propuesta

**FCG** Señal fonocardiográfica

**FEVI** Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

**FoAI** Imagen de amplitud por Fourier

**FoPI** Imagen de fase por Fourier

**IC** Insuficiencia cardíaca

**IDT** Imagen de Doppler tisular

**IST** Imagen de *speckle tracking*

**MCD** Miocardiopatía dilatada primaria

**NYHA** *New York Heart Assosiation*

**OAI** Oblicua anterior izquierda

**RCD** Robot cardiaco dinámico

**RMC** resonancia magnética cardiovascular

**ROI** Región de interés

**SA** sinusal

***strain rate*** velocidad de deformación

**SVD** Descomposición en valores singulares

**Tc-99m** Tecnecio 99 metaestable

**TRC** Terapia de resincronización cardiaca

**VD** Ventrículo derecho

**VI** Ventrículo izquierdo

**VRIE** Ventriculografía radioisotópica en equilibrio

# Índice

<b>Resumen</b>	<b>II</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>V</b>
<b>Índice</b>	<b>VII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>6</b>
2.1. Fisiología cardiovascular. . . . .	6
2.1.1. Ciclo cardíaco . . . . .	7
2.1.1.1. Señal electrocardiográfica . . . . .	9
2.1.1.2. Función auricular . . . . .	9
2.1.1.3. Función ventricular . . . . .	10
2.1.1.4. Presión aórtica . . . . .	11
2.1.1.5. Señal fonocardiográfica . . . . .	12
2.1.2. Sistema de estimulación y conducción cardíaca. . . . .	13
2.1.3. El BCRIHH y la MCD primaria. . . . .	16
2.2. Insuficiencia cardíaca . . . . .	17

2.3.	La sincronía de contracción cardíaca como índice pronóstico de respuesta a la TRC . . . . .	21
2.4.	Modalidades de imagen para la evaluación de la sincronía de contracción cardíaca. . . . .	22
2.4.1.	Ecocardiografía. . . . .	22
2.4.2.	Resonancia magnética cardiovascular. . . . .	25
2.4.3.	Ventriculografía radioisotópica en equilibrio. . . . .	27
2.4.3.1.	Radiofármaco . . . . .	29
2.4.3.2.	Adquisición. . . . .	31
2.4.3.3.	Procesamiento. . . . .	35
2.4.3.4.	Evaluación de la sincronía de contracción ventricular. . . . .	36
2.5.	Limitaciones de las técnicas de análisis. . . . .	40
<b>3.</b>	<b>Justificación</b>	<b>43</b>
<b>4.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>44</b>
4.1.	Objetivo general. . . . .	44
4.2.	Objetivos específicos. . . . .	44
<b>5.</b>	<b>Metodología</b>	<b>46</b>
5.1.	Análisis de las imágenes de VRIE . . . . .	46
5.2.	Métodos de análisis . . . . .	48
5.2.1.	Análisis de fase por Fourier. . . . .	48
5.2.2.	Método propuesto . . . . .	50
5.2.2.1.	Imagen de fase. . . . .	50

5.2.2.2.	Análisis de la función de distribución de probabilidad de los factores . . . . .	55
5.2.2.3.	Índice de cuantificación. . . . .	56
5.3.	Poblaciones de estudio . . . . .	57
5.3.1.	Imágenes simuladas. . . . .	58
5.3.2.	Robot cardíaco dinámico. . . . .	60
5.3.3.	Sujetos control. . . . .	61
5.3.4.	Sujetos con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His. . . . .	61
5.3.5.	Sujetos con miocardiopatía dilatada primaria. . . . .	62
5.4.	Adquisición de imágenes. . . . .	63
5.4.1.	Robot cardíaco dinámico. . . . .	63
5.4.2.	Sujetos de estudio. . . . .	64
5.5.	Definición de índices de las imágenes de fase . . . . .	65
5.6.	Análisis estadístico . . . . .	66
<b>6.</b>	<b>Resultados</b>	<b>67</b>
6.1.	Análisis de factores . . . . .	67
6.1.1.	Imágenes simuladas. . . . .	69
6.1.2.	Población de sujetos Control, con BCRIHH y con MCD. . . . .	72
6.2.	Análisis de las imágenes de fase. . . . .	76
6.2.1.	Robot cardíaco dinámico. . . . .	76
6.2.2.	Imágenes simuladas. . . . .	78
6.2.3.	Población de sujetos Control, con BCRIHH y con MCD. . . . .	81

6.3. Modelo de la función de distribución de probabilidad de los factores mediante una mezcla de funciones gaussianas. . . . .	86
<b>7. Discusión</b>	<b>93</b>
<b>8. Conclusión</b>	<b>101</b>
<b>A. Estimación de los parámetros del modelo.</b>	<b>104</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>107</b>

# Capítulo 1

## Introducción

El ritmo en la contracción cardíaca está controlado por impulsos eléctricos que sincronizan la contracción mecánica de las aurículas y los ventrículos. Sin embargo, existen diversas enfermedades que pueden provocar trastornos en la secuencia de activación eléctrica y originar anormalidades en la contracción mecánica, llevando al sujeto hacia la insuficiencia cardíaca.

La terapia de resincronización cardíaca con dispositivos quirúrgicamente implantados (TRC) ha demostrado tener beneficios clínicos y mejorar la supervivencia de los sujetos con falla cardíaca [1]; sin embargo, entre el 20% y 30% de estos sujetos no presentan mejoría y actualmente no existe una explicación adecuada del porqué en la falla terapéutica [2, 3].

Se ha demostrado que los criterios clínicos establecidos para la elección de los candidatos a la TRC son insuficientes [4], lo que ha tenido como consecuencia el desarrollo y propuesta de nuevos métodos que permitan evaluar con mayor precisión y reproducibilidad la sincronía de contracción ventricular, así como identificar

a los sujetos que responderán de manera positiva a este tratamiento.

Diversas modalidades de imagen, tales como la ecocardiografía, la resonancia magnética cardiovascular y la ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE), han desarrollado técnicas específicas y han propuesto índices que permiten evaluar la sincronía de la contracción ventricular. Estas modalidades de imagen basan sus técnicas esencialmente en el análisis de la contracción mecánica de las cavidades ventriculares. Sin embargo, el uso y aplicación de la ecocardiografía y la resonancia magnética está comprometido por su reproducibilidad, su valor práctico clínico, su disponibilidad y su factibilidad del estudio en los pacientes con diferentes tipos de marcapasos y/o resincronizadores.

La VRIE consiste de un conjunto de imágenes que representan la distribución de un radiotrazador en un tiempo específico del ciclo cardiaco. La intensidad de las imágenes reflejan la concentración del radiotrazador en las cavidades ventriculares, esto permite la cuantificación de la función ventricular con una elevada reproducibilidad y con baja relación costo-beneficio; convirtiendo a la VRIE en una herramienta óptima para la evaluación de la función y de la sincronía de contracción ventricular [5].

Sin embargo, las técnicas actuales para la evaluación de la sincronía de contracción ventricular con imágenes de VRIE tienen sus particulares limitaciones al asumir que la contracción es instantánea y homogénea (análisis de fase por Fourier), o que el análisis sea altamente dependiente de la relación señal/ruido (análisis de factores de estructuras dinámicas), la cual está intrínsecamente relacionada con la técnica de marcado de los eritrocitos. Por lo tanto, la valoración e interpretación de la sincronía de contracción ventricular con imágenes de VRIE dependen en gran

medida del método de análisis y de la técnica de adquisición.

Por lo tanto, debido a la necesidad de proponer métodos que representen el patrón de contracción ventricular en sujetos que sean candidatos a una TRC, y la búsqueda de índices que permitan identificar a los que tendrán una respuesta positiva de dicha terapia, aunado a las limitaciones que tienen las técnicas de cuantificación actuales; consideramos justificado diseñar y validar un método que reconstruya un mapa de la secuencia de contracción ventricular y que permita cuantificar y distinguir a poblaciones de sujetos con diferentes anormalidades en el patrón de contracción, utilizando una modalidad de imagen práctica y reproducible como lo es la VRIE.

Dentro de las metas obtenidas en este proyecto se encuentra la propuesta de un método que reconstruye un mapa de la progresión de la contracción ventricular con mayor detalle que los métodos actuales, basado en una técnica que no asume un comportamiento específico de la contracción ventricular y que considera toda la información relevante de la VRIE extraída mediante el análisis de factores de estructuras dinámicas. Además, se propone un índice que permite evaluar la severidad de la anormalidad en la contracción, basado en la caracterización una población de sujetos control.

El método propuesto se validó utilizando un conjunto de 26 imágenes de VRIE simuladas y 3 adquiridas mediante un robot cardíaco dinámico. Además, se construyó un banco de imágenes de VRIE clínicamente documentado de 31 sujetos considerados normales, 15 sujetos con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His, y 15 sujetos con miocardiopatía dilatada de origen primario (ver secciones 5.3.3, 5.3.4 y 5.3.5); estos últimos pacientes cumplen los requisitos clínicos

para ser sometidos a una terapia de resincronización cardíaca.

El método propuesto permitió analizar de forma cualitativa y cuantitativa la dinámica de la contracción ventricular en diferentes poblaciones de estudio; ofreciendo una herramienta para dar seguimiento y proponer alternativas que permitan aumentar las proporciones de los sujetos que serán beneficiados con una TRC.

El contenido de este informe de tesis está constituido de 8 capítulos con diferentes secciones. En la sección 2.1 se aborda una descripción general de los eventos fisiológicos que describen el ciclo de la contracción ventricular normal, así como de una descripción básica del sistema de estimulación y conducción cardíaca. En la sección 2.2 se expone la incidencia y las características generales de la insuficiencia cardíaca, así como de la terapia de resincronización cardíaca como opción de tratamiento. En la sección 2.3 se plantean los problemas inherentes en la elección de sujetos candidatos a una terapia de resincronización cardíaca. En la sección 2.4 se describen las técnicas específicas de algunas modalidades de imagen como la ecocardiografía, la resonancia magnética y la ventriculografía radioisotópica en equilibrio; para la evaluación de la sincronía de contracción ventricular. En la sección 2.5 se plantean las limitaciones de cada una de las modalidades de imagen descritas en la sección previa, en la evaluación de la sincronía de contracción ventricular.

En el capítulo 3 se plantea la justificación de proponer métodos, como el descrito en este trabajo, que provean de una mejor representación de la secuencia de contracción ventricular.

El capítulo 4 describe los objetivos generales y específicos de este trabajo.

En el capítulo 5 se expone la metodología empleada en este proyecto, donde se

describe con detalle la construcción de la imagen de fase por los métodos actuales, así como del método propuesto (ver sección 5.2). Además, se especifica el tipo de poblaciones estudiadas para la validación y la prueba del método propuesto (ver sección 5.3). En la sección 5.4 se explica el proceso de adquisición de imágenes de VRIE; mientras que en la sección 5.5 se plantean los índices que se evaluarán para caracterizar las imágenes de fase.

En el capítulo 6 se describen detalladamente los resultados de este proyecto, comenzando con un análisis de la distribución espacial y de la contribución de los factores más significativos de las diferentes poblaciones de estudio (ver sección 6.1). Además, se exponen en detalle los resultados del análisis de las imágenes de fase reconstruidas por los métodos actuales y el propuesto (ver sección 6.2). En la sección 6.3 se describen los resultados de la comparación de las poblaciones de sujetos estudiados mediante un índice derivado del método propuesto, que permite evaluar la anormalidad del patrón de contracción.

En el capítulo 7 se discuten los resultados derivados de este proyecto y en el capítulo 8 se describen los principales aportes y las futuras líneas de investigación que se pueden originar.

# Capítulo 2

## Antecedentes

### 2.1. Fisiología cardiovascular.

El corazón (figura 2.1), está constituido de cuatro cámaras, dos constituyen el corazón derecho (aurícula y ventrículo derecho) y dos el corazón izquierdo (aurícula y ventrículo izquierdo)<sup>1</sup>. Además, cuenta con cuatro válvulas principales (mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar). Las aurículas son generalmente de paredes delgadas y reciben sangre del sistema circulatorio (resto del cuerpo) en el caso del corazón derecho, y de los pulmones en el caso del corazón izquierdo. Los ventrículos son cámaras con mayor tejido muscular, que bombean la sangre hacia los pulmones y hacia el sistema circulatorio. La sangre pasa normalmente de las aurículas a los ventrículos. Cuando las válvulas mitral y tricúspide se abren permiten el llenado de los ventrículos con sangre que estaba acumulada en las aurículas. Una vez que los ventrículos se han llenado, éstos se contraen y expulsan la sangre

---

<sup>1</sup>El contenido de la sección 2.1 y sus subsecciones fue extraído de los libros citados en las referencias [6] y [7]

hacia los pulmones y hacia el resto del cuerpo [6].

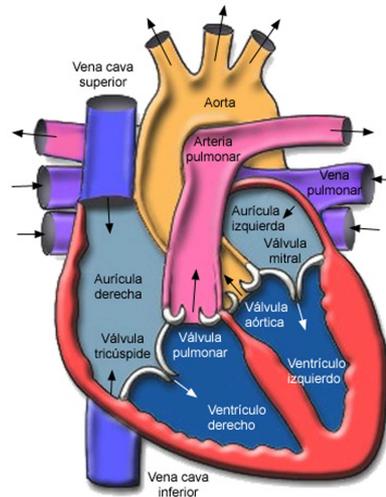


Figura 2.1: Esquema de la anatomía cardíaca. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas, en las venas y en las principales arterias.

El ritmo de contracción está controlado por impulsos eléctricos que coordinan y sincronizan la contracción mecánica de las aurículas y los ventrículos.

### 2.1.1. Ciclo cardíaco

Al conjunto de eventos que ocurren desde el comienzo de la contracción hasta el comienzo de la siguiente contracción se denomina ciclo cardíaco. Cada ciclo cardíaco se inicia por la generación espontánea de un potencial de acción en el nódulo sinusal y que viaja rápidamente a través de ambas aurículas y de ahí, a través del fascículo Aurículo-Ventricular (A-V), hacia los ventrículos. Debido a la disposición especial del sistema de conducción desde las aurículas a los ventrículos, existe un retraso superior a una décima de segundo en el paso del estímulo cardíaco de las

aurículas a los ventrículos. Esto permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos, bombeando así la sangre al interior de los ventrículos antes de que comience la contracción mecánica ventricular.

El ciclo cardíaco consta de un período de relajación, denominado diástole, durante el cual el corazón se llena de sangre, seguido de un período de contracción llamado sístole. La figura 2.2 ilustra los diferentes acontecimientos del ciclo cardíaco en la mitad izquierda del corazón. Las tres curvas superiores muestran las variaciones de presión en la aorta, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, respectivamente. La cuarta curva muestra las variaciones del volumen ventricular, la quinta la señal electrocardiográfica (ECG, registro de la actividad eléctrica) y la sexta la señal del fonocardiograma (FCG, registro de la actividad acústica).

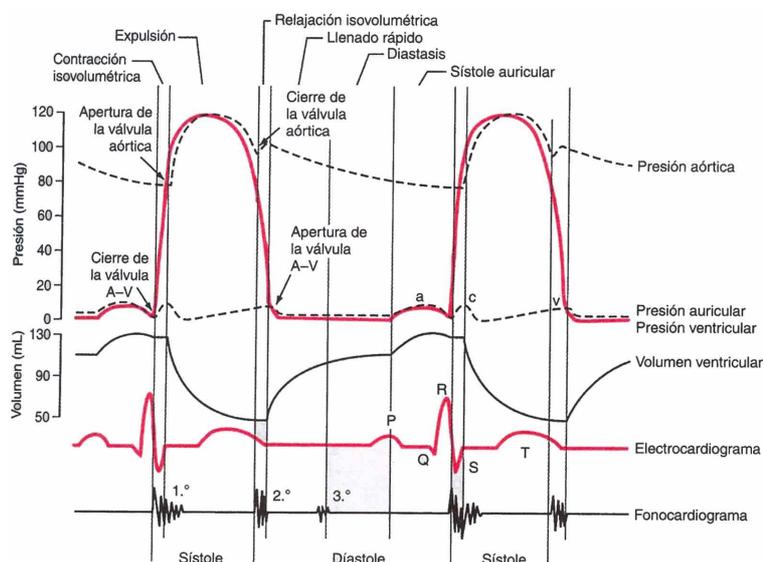


Figura 2.2: Secuencia de eventos, en el ventrículo izquierdo, durante un ciclo cardíaco normal. Se ilustran las variaciones de la presión en la aurícula izquierda, en el ventrículo izquierdo, en la aorta y del volumen ventricular; además se muestran la señal del ECG y del FCG. Figura extraída de [6].

#### **2.1.1.1. Señal electrocardiográfica**

La onda **P** de la señal electrocardiográfica (ECG) de la figura 2.2, se produce por la propagación de la despolarización a través de las aurículas, y va seguida de la contracción auricular que causa un ligero incremento de la curva de presión auricular inmediatamente después de la onda **P**. Aproximadamente 0.16 segundos después del comienzo de la onda **P** aparecen las ondas **QRS**, como consecuencia de la despolarización de los ventrículos que inicia la contracción de los ventrículos y hace que comience a elevarse la presión ventricular. Por lo tanto, el complejo **QRS** comienza un poco antes del comienzo de la sístole ventricular. La onda **T** representa la fase de repolarización de los ventrículos, en la cual las fibras musculares ventriculares comienzan a relajarse. Por lo tanto, la onda **T** aparece ligeramente antes de que termine la contracción ventricular [6].

#### **2.1.1.2. Función auricular**

En la curva de presión auricular de la figura 2.2, pueden observarse tres elevaciones importantes de la presión denominadas ondas de presión auricular **a**, **c** y **v**. La onda **a** es producida por la contracción auricular. Normalmente, la presión de la aurícula derecha se eleva entre 4 y 6 mm Hg durante la contracción auricular, mientras que la presión auricular izquierda se eleva entre 7 y 8 mm Hg, aproximadamente. La onda **c** se produce cuando los ventrículos comienzan a contraerse; es causada en parte por un ligero flujo retrógrado de la sangre al comienzo de la contracción ventricular, así como a un aumento de presión en los ventrículos. La onda **v** aparece hacia el final de la contracción ventricular y se debe al flujo lento

de sangre hacia las aurículas procedentes de las venas, mientras las válvulas A-V permanecen cerradas durante la contracción ventricular. Cuando la contracción ventricular ha terminado, las válvulas A-V se abren permitiendo que la sangre fluya rápidamente a los ventrículos y haciendo que la onda v desaparezca.

### **2.1.1.3. Función ventricular**

Durante la sístole ventricular, se acumulan grandes cantidades de sangre en las aurículas, debido a que las válvulas A-V permanecen cerradas. Por lo tanto, en cuanto la sístole ha terminado y las presiones ventriculares disminuyen a los valores diastólicos, la presión auricular moderadamente elevada abre inmediatamente las válvulas A-V y permite que la sangre fluya rápidamente a los ventrículos, como lo ilustra el rápido incremento del volumen ventricular de la figura 2.2. Esto se denomina *fase de llenado rápido ventricular*. El período de llenado rápido dura aproximadamente una tercera parte de la duración de la diástole. Durante el tercio medio de la diástole, normalmente fluye una pequeña cantidad de sangre hacia los ventrículos; esta es la sangre que continúa llegando a las aurículas procedente de las venas, y que pasa directamente a los ventrículos a través de las aurículas.

Inmediatamente después del comienzo de la contracción ventricular, la presión ventricular crece bruscamente, provocando el cierre de las válvulas A-V. Después, es preciso que transcurran de 0.02 a 0.03 segundos más para que la presión se eleve lo suficiente como para abrir las válvulas sigmoideas (aórtica y pulmonar) contra las presiones de la aorta y de la arteria pulmonar. Por lo tanto, durante este período, se está produciendo contracción en los ventrículos pero no existe vaciamiento. Este lapso de tiempo se conoce como *contracción isovolumétrica o isométrica*.

Cuando la presión del ventrículo izquierdo se eleva ligeramente por encima de los 80 mm Hg (y la presión ventricular derecha por arriba de los 8 mm Hg), las presiones ventriculares impulsan la apertura de las válvulas sigmoideas. Inmediatamente comienza a salir la sangre de los ventrículos; el 70 % del vaciamiento se produce durante el primer tercio del período de expulsión, y el 30 % restante durante los dos tercios siguientes. Por lo tanto, el primer tercio se denomina *período de expulsión rápida* y los últimos dos tercios *período de expulsión lenta*.

Al final de la sístole, comienza bruscamente la relajación ventricular, permitiendo que disminuyan rápidamente las presiones intraventriculares. Las elevadas presiones de las grandes arterias distendidas empujan inmediatamente a la sangre retrógradamente hacia los ventrículos, lo que hace que se cierren las válvulas aórtica y pulmonar. Durante otros 0.03 a 0.06 segundos, el músculo ventricular continúa relajándose sin que varíe el volumen ventricular, lo que da lugar al *período de relajación isovolumétrica*. Durante este período, las presiones intraventriculares vuelven rápidamente a sus bajos valores diastólicos. A continuación, se abren las válvulas A-V para comenzar el nuevo ciclo de bombeo ventricular.

#### **2.1.1.4. Presión aórtica**

Cuando se contrae el ventrículo izquierdo, la presión ventricular se eleva rápidamente hasta que se abre la válvula aórtica. Posteriormente, la presión ventricular aumenta con menor rapidez, debido a que la sangre fluye inmediatamente del ventrículo a la aorta, y de ella a las arterias de distribución del organismo. La entrada de sangre a las arterias hace que las paredes de las mismas se distiendan, y que se eleve la presión aproximadamente a 120 mm Hg. Después, al final de la sístole, una

vez que el ventrículo izquierdo deja de vaciar sangre y se cierra la válvula aórtica, el retroceso elástico de las arterias mantiene una presión elevada de las arterias incluso durante la diástole. En la curva de presión aórtica se produce la denominada incisura cuando se cierra la válvula aórtica; y es causada por un breve lapso de flujo de sangre retrógrado inmediatamente antes del cierre de la válvula, seguido de un cese abrupto del flujo retrógrado. Una vez cerrada la válvula aórtica, la presión en la aorta disminuye lentamente a lo largo de toda la diástole debido, a que la sangre almacenada en las arterias elásticas distendidas fluye de forma continua a través de los vasos periféricos hacia las venas. Antes de que el ventrículo vuelva a contraerse, la presión aórtica disminuye aproximadamente a 80 mm Hg (presión diastólica), lo que supone dos tercios de la presión máxima de 120 mm Hg (presión sistólica) que existe en la aorta durante la contracción ventricular.

La curva de presión en la arteria pulmonar es similar a la de la aorta, excepto en que las presiones son de sólo una sexta parte como máximo [6].

#### **2.1.1.5. Señal fonocardiográfica**

Cuando se ausculta el corazón con un estetoscopio, no se escucha la apertura de las válvulas debido a que es un proceso relativamente lento, que no hace ruido. Sin embargo, cuando se cierran las válvulas, los bordes de las mismas y los líquidos de alrededor vibran debido a las diferencias de presión que se crean, lo que produce ruidos que se transmiten en todas direcciones por el tórax. Cuando los ventrículos se contraen, se escucha primero un sonido producido por el cierre de las válvulas A-V. La vibración es de tono bajo y relativamente prolongada, y se conoce como *primer tono cardíaco*. Cuando las válvulas aórtica y pulmonar se cie-

rran al final de la sístole, se puede escuchar un ruido relativamente rápido debido a que estas válvulas se cierran rápidamente, y los alrededores vibran durante un corto período. Este sonido se conoce como *segundo tono cardíaco*.

### 2.1.2. Sistema de estimulación y conducción cardíaca.

El corazón está dotado de un sistema electrogénico especializado para generar rítmicamente impulsos que producen la contracción rítmica del músculo cardíaco, y conducir estos impulsos con rapidez por todo el corazón y así permitir una contracción casi simultánea, lo que resulta esencial para una generación eficaz de presión en las cavidades ventriculares. En la figura 2.3 se ilustra el sistema de estimulación y conducción cardíaca.

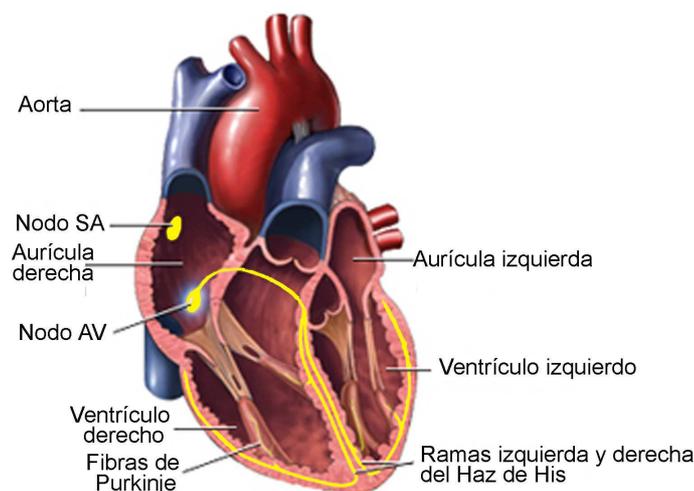


Figura 2.3: Esquema del sistema de estimulación y conducción cardíaca. Se ilustra esencialmente la localización anatómica del nódulo sinusal (SA), el nódulo A-V y el sistema de Purkinje. (Figura extraída de [6])

Las células del nódulo sinusal tiene la capacidad de generar espontáneamente

potenciales de acción derivados de cambios en las conductancias de los iones de calcio, potasio y sodio a nivel de la membrana celular; por lo que puede causar una descarga y contracción rítmica de forma automática [7]. Debido a esto, el nódulo sinusal habitualmente controla el latido de todo el corazón. Los extremos del nódulo sinusal conectan directamente con las fibras del músculo auricular, por lo que los potenciales de acción que se originan en el nódulo sinusal viajan hacia fuera, dentro de estas fibras del músculo auricular. De esta forma, el potencial de acción se disemina por toda la masa muscular auricular y, finalmente, al nodo A-V.

El sistema de conducción está organizado de forma que el estímulo cardíaco no pase de las aurículas a los ventrículos con demasiada rapidez; este retraso permite el tiempo necesario para que las aurículas vacíen su contenido a los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. Son primordialmente el nódulo A-V y las fibras de conducción adyacentes quienes retrasan esta propagación del impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos. La causa de esta conducción extremadamente lenta en los haces de transición, nodales y penetrantes, es, en parte, que sus tamaños son considerablemente menores que las fibras musculares auriculares normales. Sin embargo, casi toda la lentitud de la conducción se debe a que existen pocas uniones intercelulares comunicantes entre las sucesivas células musculares de la vía; por lo tanto, existe una elevada resistencia a la conducción de los iones estimuladores desde una célula a la siguiente.

Las fibras de Purkinje conducen el impulso a los ventrículos desde el nodo A-V a través del haz A-V, o también denominado haz de His. Dichas fibras tienen características funcionales opuestas a las de las fibras nodales A-V. Son fibras muy grandes, y transmiten potenciales de acción a una velocidad de 1.5 a 4 m/s, la

cual es una velocidad 6 veces superior a la del músculo ventricular habitual. Esto permite que la transmisión del impulso cardíaco por todo el músculo restante ventricular sea casi inmediata. Una característica especial del haz de His es su incapacidad de conducir potenciales de acción retrógradamente, es decir, desde los ventrículos a las aurículas. Tras atravesar el tejido fibroso situado entre el músculo auricular y el ventricular, la porción distal del haz de His se dirige hacia abajo, en el septum interventricular a lo largo de unos 5 a 15 milímetros, hacia la punta del corazón. Después, el haz se divide en las ramas derecha e izquierda, situadas bajo el endocardio en las paredes de septum interventricular. Cada rama se extiende hacia abajo, hacia la punta del ventrículo, dividiéndose progresivamente en ramas más pequeñas que rodean la cavidad ventricular y giran hacia la base del corazón. Los extremos de las fibras de Purkinje penetran aproximadamente un tercio del espesor de la masa muscular, y se ponen en contacto con las fibras del músculo cardíaco.

Una vez que el impulso alcanza las terminaciones de las fibras de Purkinje, se transmite a través de la masa muscular ventricular por las propias fibras musculares ventriculares. La velocidad de transmisión es ahora de tan sólo 0.3 a 0.5 m/s, un sexto de las fibras de Purkinje.

El músculo cardíaco envuelve al corazón en una doble espiral con tabiques fibrosos entre las capas en espiral; por lo tanto, el impulso cardíaco no viaja necesariamente de forma directa hacia la superficie del corazón, sino que se dirige en ángulo hacia la superficie siguiendo las direcciones de las espirales. Por lo tanto, el tiempo total de transmisión del impulso cardíaco desde las ramas iniciales del haz de His hasta la última fibra muscular ventricular en el corazón normal es de 0.06

segundos.

### **2.1.3. El BCRIHH y la MCD primaria.**

De la descripción del sistema de conducción se desprende con claridad que el impulso cardíaco alcanza casi todas las partes de los ventrículos en lapsos de tiempo cortos y diferentes. Esto hace que todas las porciones del músculo ventricular comiencen a contraerse de manera progresiva, por lo que el bombeo por las dos cavidades ventriculares requiere que la contracción mecánica de los ventrículos sea eficaz [8]. Sin embargo, diversas enfermedades pueden provocar una distorsión de la contracción mecánica del corazón y/o en la secuencia de activación eléctrica. Además, la sincronía de contracción de los ventrículos puede estar comprometida por distintas patologías; entre ellas el bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH) y la miocardiopatía dilatada. Ambas patologías conducen al sujeto a la insuficiencia cardíaca.

El BCRIHH ocurre cuando se interrumpe el impulso eléctrico que viaja de las aurículas a los ventrículos, originando una duración del complejo QRS del electrocardiograma mayor a 120 milisegundos. Esto ocasiona que los ventrículos no tengan una contracción homogénea, por lo que disminuye la fuerza para expulsar la sangre y por lo tanto disminuye el aporte de nutrientes y de sangre oxigenada al resto del cuerpo, incluyendo al propio músculo cardíaco. En consecuencia, el corazón tiende a dilatarse y a disminuir el grosor del músculo cardíaco [9]. Es decir, se tiene una progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

La miocardiopatía dilatada primaria (MCD) está caracterizada por una dilata-

ción, de causa desconocida, de la cavidad ventricular izquierda (VI) o de ambos ventrículos; además de una contractilidad anormal, un aumento en el peso, indicando hipertrofia, pero con las paredes lateral y septal con grosor normal o ligeramente disminuido. La manifestación inicial de la MCD es la insuficiencia cardíaca, la cual se presenta en el 75 % al 85 % de los casos y generalmente tienen un pobre pronóstico [10]. Dentro de las características clínicas asociadas con el pobre pronóstico del paciente se encuentra la ocurrencia de síncope, falla cardíaca derecha y la presencia de bloqueo A-V y/o de BCRIHH [11]. Los sujetos con MCD primaria, con un complejo QRS mayor de 120 ms y en insuficiencia cardíaca; son candidatos a una terapia específica de resincronización cardíaca [12].

## **2.2. Insuficiencia cardíaca**

De las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, es la insuficiencia cardíaca (IC) la principal causa de morbilidad, mortalidad y hospitalización en la población mayor de 55 años. De acuerdo con la American Heart Association [13], en Estados Unidos, aproximadamente 5 millones de pacientes tienen el diagnóstico de IC, y se diagnostican aproximadamente 550,000 nuevos casos anualmente, de los cuales el 10% mueren dentro del primer año y el 50% mueren dentro de los primeros 5 años. Todo esto conlleva como consecuencia entre el 1% al 2% del gasto global en salud [14, 15]. En México, las enfermedades cardiovasculares representan la segunda causa de mortalidad, precedida de la diabetes mellitus [16]; y dentro de las principales enfermedades cardiovasculares se encuentran la isquemia cardíaca, los trastornos de la conducción, los trastornos del ritmo, las cardiomiopatías y las

enfermedades cardiovasculares [17]. Todas ellas derivando en IC.

La IC es un síndrome principalmente caracterizado por la disminución en el rendimiento del corazón como bomba, lo cual inicialmente lleva al sujeto a un detrimento en la tolerancia al ejercicio y progresivamente puede desencadenar en enfermedad pulmonar congestiva y sistémica.

La deficiencia de IC es amplia y toma en cuenta múltiples aspectos de un mecanismo fisiopatológico muy complejo como el que se describe en la figura 2.4.

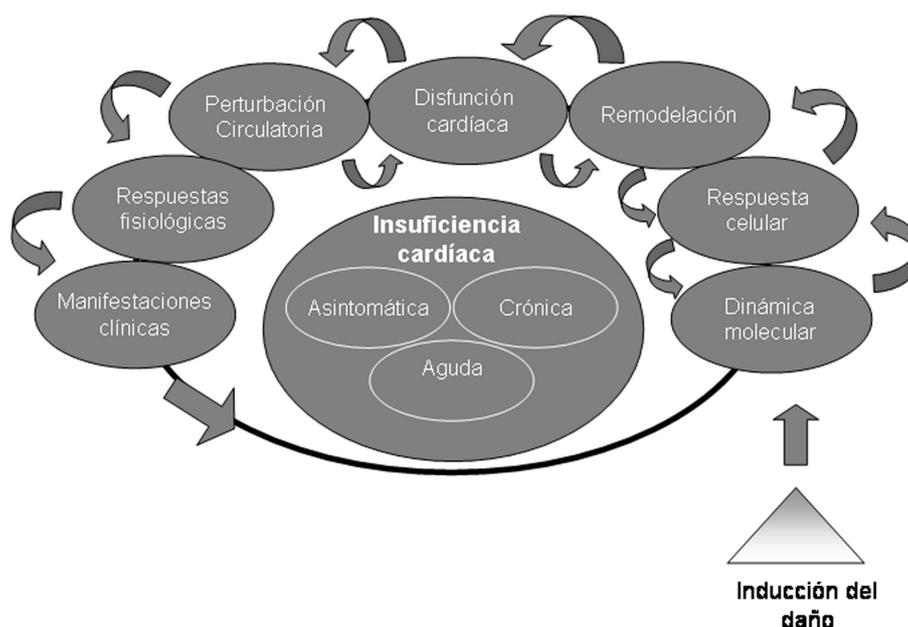


Figura 2.4: Esquema de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Se ilustra la complejidad de varios mecanismos fisiopatológicos a nivel molecular, celular, anatómicos y fisiológicos; que se derivan en insuficiencia cardíaca la cual puede ser asintomática, crónica o aguda (Figura extraída de [18])

La inducción del daño miocárdico, independiente de su etiología, es el evento

precursor del síndrome de insuficiencia cardíaca que desencadena una sucesión de eventos a nivel molecular, los cuales a su vez traducen en respuestas a nivel celular y culminan en transformaciones anatómicas del corazón. A todo esto se le denomina remodelación. Esta serie de eventos no ocurren de manera sucesiva, sino que están además relacionados con un conjunto de eventos y respuestas cuya consecuencia directa es la progresión a la IC [18].

Durante la progresión remodelación celular se tienen a un deterioro progresivo del corazón en su estructura y función, así como a la aparición de arritmias, las cuales son la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos sujetos [19]. Se ha demostrado que en el 30% de los enfermos con IC grave se presentan trastornos de la conducción eléctrica que ocasionan una asincronía de la contracción ventricular, lo cual incrementa la disfunción ventricular izquierda [20].

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) [21] valora la actividad física del paciente con IC, definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea.

Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.

Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento [14].

Existen diversas terapias farmacológicas específicas para disminuir la progresión de la IC; sin embargo, una vez que los síntomas se han desarrollado, es necesario combinar distintos tratamientos y/o terapias para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Las terapias de resincronización cardíaca (TRC) que han tenido mayor desarrollo en los últimos años, utilizan dispositivos eléctricos implantables denominados resincronizadores cardíacos [22]. En sujetos con IC avanzada la TRC ha demostrado ser benéfica [1] y tener una mejoría de la clasificación funcional del paciente; además de presentar una disminución de la frecuencia de internamientos hospitalarios, un incremento en la tolerancia al ejercicio, una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo, disminución la insuficiencia mitral y mejoría de la sobrevida [1, 4, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Sin embargo, entre el 20% y 30% de estos sujetos, no presentan mejoría con la TRC, y hoy día no existe una explicación adecuada del porqué en la falla terapéutica [2, 3]. A la par del desarrollo de los dispositivos implantables, se han propuesto varias técnicas de imagen que pueden ser aplicadas para evaluar el efecto de la TRC así como para ayudar en la selección de pacientes que potencialmente serán beneficiados.

## **2.3. La sincronía de contracción cardíaca como índice pronóstico de respuesta a la TRC**

Los criterios de selección actuales para que un sujeto sea candidato a una TRC son: IC severa (clasificación funcional clínica del sujeto III o IV, de acuerdo con la NYHA [21], ver sección 2.2), fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 35% y una duración del complejo QRS del electrocardiograma mayor de 120 ms [30]. Sin embargo, se ha demostrado que, cuando se aplica este criterio de selección, entre el 20% y 30% de sujetos no responden a la TRC [1]. Además, se ha encontrado que para tener una respuesta favorable es necesario tomar en cuenta la disincronía de contracción mecánica, la cual puede presentarse como: disincronía aurículo-ventricular (es decir, disincronía entre aurículas y ventrículos), disincronía interventricular (disincronía entre ventrículo izquierdo y ventrículo derecho) y disincronía intraventricular (disincronía intrínseca del ventrículo derecho o izquierdo). Sin embargo, actualmente no se conoce cuál de estos tipos de disincronía es más importante para una respuesta favorable a la TRC. Se ha sugerido que la duración del complejo QRS refleja la disincronía interventricular en lugar de la disincronía intraventricular del ventrículo izquierdo (VI) [31]; esto hace a este parámetro menos sensible para predecir la respuesta a la TRC. Existen reportes que demuestran que en aproximadamente el 30% de pacientes con una duración del complejo QRS mayor de 120 ms no existió disincronía del VI, mientras que la tercera parte de pacientes con QRS menor de 120 ms tuvieron disincronía del VI [32].

## **2.4. Modalidades de imagen para la evaluación de la sincronía de contracción cardíaca.**

Se han propuesto diversas técnicas de imagen para evaluar la sincronía de contracción ventricular con el objetivo de identificar a los sujetos que serán beneficiados con la terapia de resincronización cardíaca. Dentro de las técnicas de análisis se encuentra la ecocardiografía, la resonancia magnética y la ventriculografía radioisotópica en equilibrio.

### **2.4.1. Ecocardiografía.**

En ecocardiografía han surgido las modalidades de imagen de Doppler tisular (IDT) y la imagen de *speckle tracking* (IST) para la solución y aplicación clínica de problemas específicos, como es la evaluación de la sincronía de contracción cardíaca en pacientes con falla cardíaca crónica. La IDT permite medir y visualizar las velocidades de movimiento de las paredes cardíacas, las cuales son relativamente independientes de la calidad de la imagen [33]. En la figura 2.5 se ilustran la velocidades de las curvas obtenidas por IDT para la pared lateral del VI en los tercios apical, medio y basal.

En la figura 2.5 se observa una curva positiva que representa la sístole ventricular y 2 curvas correspondientes a la fase de llenado temprano y la contracción auricular. Las velocidades calculadas por IDT son afectadas por la contracción mecánica del VI así como por los eventos de rotación y traslación del corazón. Debido a que el VI tiene una estructura en espiral, donde las fibras miocárdicas varían

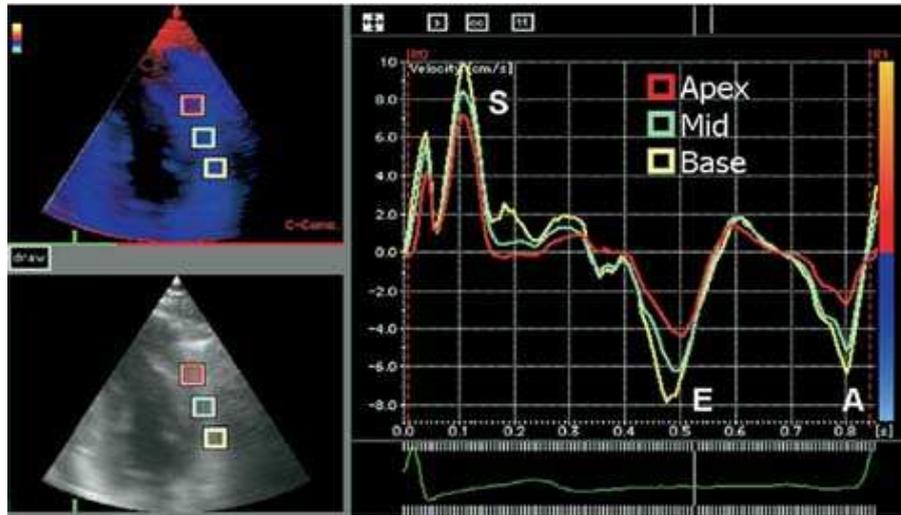


Figura 2.5: Despliegue de la imagen Doppler tisular. Se observa la gráfica de las velocidades obtenidas en la pared lateral del VI a nivel basal (Base), medio (Mid) y apical (Apex), durante la sístole ventricular (S), la diástole (E) y la contracción auricular (A). Imagen extraída de [33]

en su orientación dependiendo de su localización en el miocardio, la dirección de las fibras es predominantemente longitudinal en el endocardio, en transición de longitudinal a circunferencial en el miocardio y se convierten nuevamente a longitudinal en el epicardio. Conforme el VI se contrae, las fibras musculares se acortan en la dirección longitudinal y circunferencial y se engruesan en la dirección radial. La velocidad de deformación (*strain rate*, por su nomenclatura en inglés) representa un cambio en la deformidad miocárdica en un segmento determinado y puede ser derivado de las velocidades calculadas por la IDT. El índice de deformación calculado con la IDT se ha utilizado en la evaluación de la sincronía de contracción cardíaca en sujetos bajo TRC. Dichos estudios sugieren que los sujetos con disincronía del VI tuvieron mayor probabilidad de responder a la TRC [34]. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que los índices propuestos por IDT para la eva-

luación de la sincronía de contracción interventricular e intraventricular necesitan una validación clínica más amplia para tener la precisión ideal en la identificación de sujetos que serán beneficiados con la TRC [35] .

Una de las características de la modalidad en modo B, es la aparición de patrones de marcas o motes (*speckle*, por su nomenclatura en inglés), dentro del tejido; las cuales son resultado de interferencias constructivas y destructivas de ondas ultrasónicas provenientes de estructuras menores que la longitud de onda del ultrasonido [36]. Dicho patrón de motes es único para cada región del miocardio y relativamente estable para todo el ciclo cardíaco. El movimiento cardíaco puede ser analizado al realizar un seguimiento de dichos motes. La figura 2.6 ilustra las curvas que se obtienen al realizar un seguimiento de los motes en la cavidad ventricular izquierda.

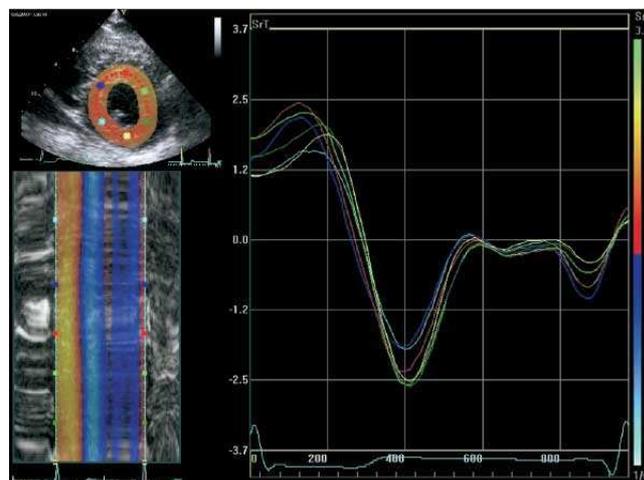


Figura 2.6: Imagen obtenida por al dar seguimiento de las marcas, o motes, de las cavidades ventriculares (IST). Fueron seleccionadas 6 regiones de interés para dar seguimiento de la evolución temporal de la movilidad del VI; dando como resultado 6 curvas que demuestran una contracción y relajación radial ordenada en las fases sistólica y diastólica. Imagen extraída de [33]

Un algoritmo automático permite evaluar el cambio en la posición espacial de las marcas en una región específica en cada imagen, o *frame*, y calcula su desplazamiento, velocidad y el índice de deformidad de un segmento miocárdico determinado. Esta modalidad, la cual se encuentra como una línea activa de investigación y desarrollo, se ha utilizado en el seguimiento de pacientes sujetos a TRC. Sin embargo, actualmente no existe un consenso de un método ecocardiográfico para evaluar la asincronía y predecir la respuesta a dicha TRC, indicando la necesidad de mayor investigación al respecto [35].

#### **2.4.2. Resonancia magnética cardiovascular.**

Las imágenes de resonancia magnética cardiovascular (RMC) también han sido utilizadas para evaluar la sincronía de contracción ventricular y predecir la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a una TRC [37]. En RMC se ha propuesto una modalidad de adquisición que utiliza etiquetas (*tagging*) no físicas dentro del miocardio al manipular la magnetización del tejido utilizando una codificación de pulsos especiales [38]. Estas marcas aparecen en las imágenes adquiridas como líneas negras que se mueven junto con el segmento miocárdico al que se encuentran ligadas. La figura 2.7.A ilustra la serie de imágenes durante la sístole y la diástole con las marcas que permiten seguir el movimiento de los segmentos miocárdicos. La figura 2.7.B ilustra las direcciones principales de la deformación miocárdica (circunferencial, radial y longitudinal) que permiten cuantificar la deformidad de los segmentos miocárdicos. En la figura 2.7.C Se ilustra la evolución temporal, mediante mapas tridimensionales, de la activación electromecánica.

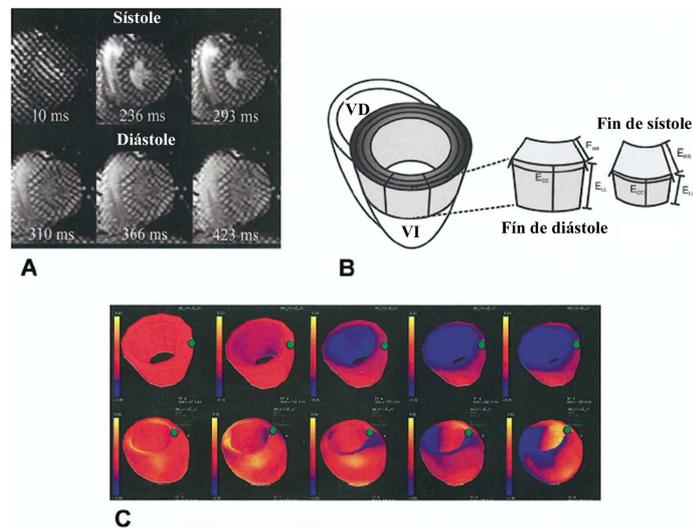


Figura 2.7: Conjunto de imágenes durante la sístole y la diástole con las marcas que permiten seguir el movimiento de los segmentos miocárdicos (A). Principales direcciones de la deformación miocárdica: circunferencial ( $E_{cc}$ ), radial ( $E_{rc}$ ) y longitudinal ( $E_{rl}$ ) (B). Mapas de la evolución temporal de la activación electromecánica (C) en donde el color indica el tiempo de contracción. Imagen extraída de [39]

El análisis del movimiento relativo de estas marcas en todo el ciclo cardíaco es utilizado para evaluar la deformidad miocárdica. Esta técnica de análisis permiten generar mapas de la activación eléctrica y mecánica en 4 dimensiones como el que se ilustra en la figura 2.7.C. Esta modalidad de imagen ha sugerido nuevos criterios para detectar la presencia de disfunción ventricular y monitorear su progresión y tratamiento. Sin embargo, el procesamiento de las imágenes consume una gran cantidad de tiempo en la rutina práctica clínica; además de que se encuentra limitada la disponibilidad de un método completamente automático. Así también, el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de marcapasos y/o resincronizadores no es del todo factible debido a las potenciales consecuencias adversas surgidas del uso de estos dispositivos en un campo magnético, por lo

que sólo se recomienda en determinadas circunstancias [40].

### **2.4.3. Ventriculografía radioisotópica en equilibrio.**

Existen diversas modalidades de imagen que permiten evaluar la función ventricular; sin embargo, la modalidad de imagen clínicamente establecida para la evaluación secuencial de la función ventricular en pacientes con falla cardíaca crónica es la ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE) [41]. Además, la VRIE es considerada el estándar de oro para realizar evaluaciones secuenciales de la función ventricular [42]. En un reporte de la Clínica Mayo [43], se considera a la VRIE como una de las modalidades de imagen con el menor costo relativo, entendiendo por costo relativo que: el riesgo que tiene para el paciente es mínimo, tiene un elevado valor diagnóstico y se necesita poco esfuerzo del médico para la adquisición e interpretación de las imágenes. Además, por medio del procesamiento digital de las imágenes de VRIE es posible evaluar de manera objetiva y con mayor reproducibilidad que la ecocardiografía la sincronía de contracción ventricular [44, 45]. Por lo tanto, manteniendo estándares de calidad en la adquisición de las imágenes, aunado a su alta reproducibilidad y su baja relación costo-beneficio, la VRIE puede ser la técnica de imagen óptima para la evaluación de la función ventricular y de la sincronía de la contracción en pacientes con insuficiencia cardíaca [46, 47].

La VRIE es un conjunto de imágenes, o *frames*, que representan la distribución espacial de un radiofármaco (generalmente tecnecio 99 metaestable unido a los eritrocitos del paciente), en un instante específico del ciclo cardíaco, y relaciona

la intensidad de los píxeles con el volumen ventricular. La figura 2.8.A muestra los 16 *frames* por ciclo cardíaco de los que está compuesta la VRIE planar, adquirida en la proyección oblicua anterior izquierda; además, se ilustra la definición de las cavidades ventriculares durante el final de la diástole y de la sístole respectivamente. La figura 2.8.B ilustra una representación esquemática de la anatomía cardíaca normal, y la figura 2.8.C ilustra la nomenclatura para las paredes del VI de acuerdo con [48].

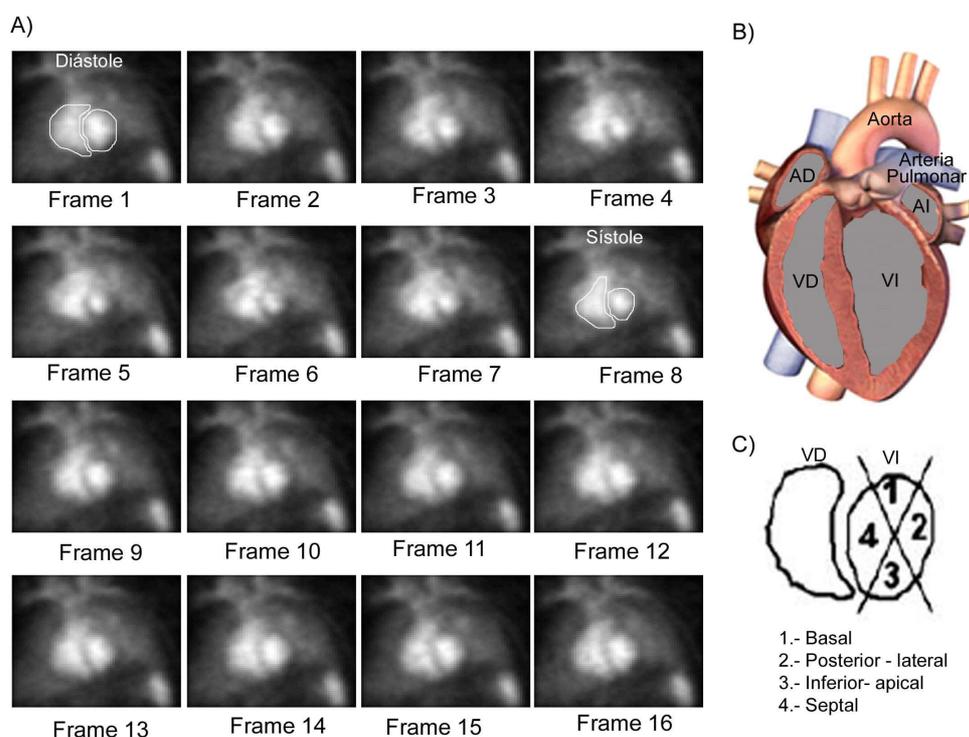


Figura 2.8: A) Ejemplo de un estudio de VRIE planar con 16 *frames* por ciclo cardíaco en la proyección que mejor define las cavidades ventriculares (oblicua anterior izquierda). Se ilustra la segmentación manual de las cavidades ventriculares durante el final de la diástole y de la sístole respectivamente. B) Esquema de la anatomía cardíaca normal (AD= aurícula derecha, AI= aurícula izquierda, VD= ventrículo derecho y VI= ventrículo izquierdo). C) Nomenclatura establecida para las paredes del VI en esta proyección de acuerdo con [48].

La proyección oblicua anterior izquierda es la proyección de adquisición que frecuentemente se utiliza para la evaluación de la función ventricular. Dicha proyección permite una clara definición tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, con una evidente separación de ambas definida por el septum interventricular. Sin embargo, una de las desventajas de esta proyección es que las cavidades auriculares quedan ocultas por las ventriculares, por lo que sólo pueden identificarse de forma parcial. En la práctica clínica las aurículas pueden valorarse y definirse con mayor claridad al desplegar de manera secuencial toda la serie de imágenes y observando los cambios en su intensidad respecto de los ventrículos. Además, se pueden identificar las anomalías en el tracto de salida del ventrículo derecho y de la aorta. Sin embargo, una buena definición de las estructuras y cavidades cardíacas dependerá de la técnica de marcado de los eritrocitos y los parámetros de adquisición de las imágenes.

#### **2.4.3.1. Radiofármaco**

Para la realización del estudio deben utilizarse radiofármacos que no se difundan fuera del espacio vascular. Esta condición la cumplen diferentes radiofármacos como son los hematíes marcados con Tc-99m (pertechnetato de tecnecio-99 meta estable).

El marcaje de eritrocitos se puede realizar mediante las técnicas *in vivo*, *invitro* o *in vivo/in vitro* [48].

1. La técnica *in vivo* consiste en la inyección de pirofosfatos (pirofosfato estañoso) por vía intravenosa, los cuales después de circular en el organismo

durante 30 minutos logra la unión del ion estañoso con los glóbulos rojos del paciente. Posterior a los 30 minutos, los glóbulos rojos son marcados mediante la administración intravenosa de 30 a 35 mili Curies (mCi) de Tc-99m, el cual se distribuye en forma uniforme por todo el volumen sanguíneo. La mayor desventaja de esta técnica es que tiene una eficiencia de marcado generalmente baja y variable, debido a que la incorporación del ion estañoso a la célula es insuficiente, o a una baja concentración de hemoglobina o un hematocrito bajo.

2. La técnica *in vitro* debe ser realizada bajo estrictas condiciones de asepsia y con una unidad de flujo laminar para el marcado de eritrocitos. Se extrae un volumen de 1 a 10 ml de sangre, anticoagulada con heparina, y es incubada con pirofosfato estañoso por 5 a 10 minutos en un vial cerrado para evitar la exposición al oxígeno atmosférico. En la práctica clínica se utiliza un citrato estañoso ya empaquetado denominando kit Ultratag®. Posterior a la incubación, las células son separadas por centrifugación para remover el plasma, y los eritrocitos son incubados con Tc-99m por 5 a 20 minutos. Si se utiliza el kit Ultratag®, el proceso de centrifugación no es necesario. Esta técnica tiene una alta eficiencia y estabilidad en el marcado de los eritrocitos.
3. La técnica *in vivo/in vitro* consiste en administrar vía intravenosa el agente estañoso. Después de transcurridos de 15 a 20 minutos, se extraen de 3 a 10 ml de sangre con una jeringa sellada la cual contiene heparina como medio anticoagulante y la cantidad requerida de Tc-99m. La sangre es incubada con el Tc-99m por un tiempo de 10 a 20 minutos y posteriormente reinyectada

al paciente. Esta técnica también tiene una alta eficiencia y estabilidad en el marcado.

#### **2.4.3.2. Adquisición.**

La relación señal-ruido, definida por la relación establecida entre la actividad cardíaca y la actividad de fondo, depende directamente de la eficiencia del marcado de eritrocitos. Una baja eficiencia es evidenciada por un alto nivel de actividad de fondo, lo que dificulta posicionar en forma correcta el detector de la gama cámara y como consecuencia una adquisición de imágenes de mala calidad; con escasa definición de las estructuras cardíacas, que puede llegar a invalidar la determinación de los parámetros de función ventricular. Una aceptable eficiencia del marcado de eritrocitos, y debido a que la vida media del Tc-99m es de 6 horas, permite que las imágenes de alta calidad se mantengan por tiempo de 3 a 5 horas posteriores al marcado, y analizar la función ventricular en diversas situaciones clínicas.

Para la adquisición de las imágenes se utiliza una gama cámara, la cual permite detectar la radiación gama ( $\gamma$ ) que proviene del radiofármaco inyectado al paciente. La figura 2.9 ilustra el proceso de detección y conversión de la radiación  $\gamma$  proveniente de las cavidades cardíacas.

El detector de la gamacámara está constituido esencialmente de un colimador que permite el paso únicamente de la radiación  $\gamma$  que incide en un ángulo perpendicular al detector, de tal forma que se reduce la contribución de radiación  $\gamma$  dispersa del tejido que no contiene información espacial útil. Posteriormente la radiación  $\gamma$  pasa a un cristal de centelleo el cual se encarga de convertir la ener-

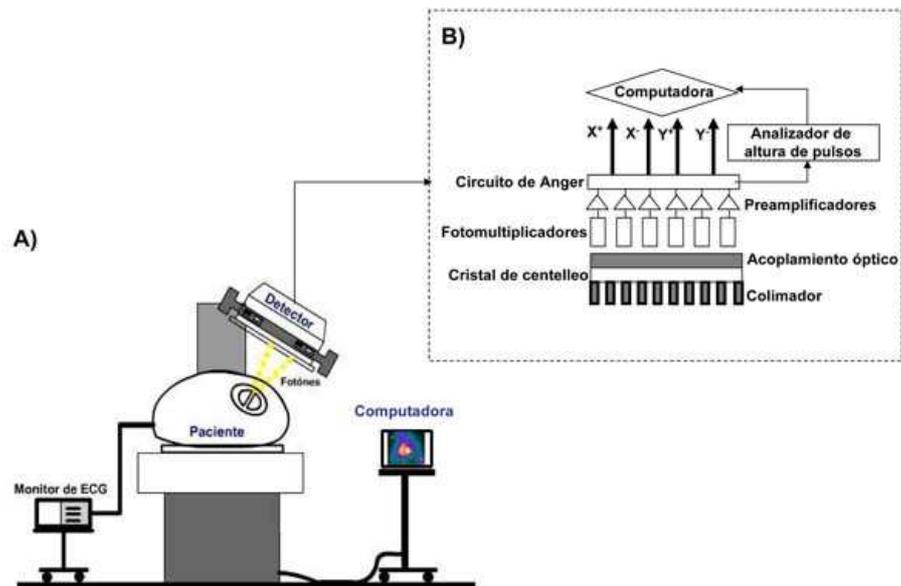


Figura 2.9: Esquema del sistema de adquisición de imágenes de VRIE (A), y componentes básicos del detector (B).

gía de los fotones  $\gamma$  en fotones que tienen definida su energía dentro del espectro visible, los cuales al pasar por una ventana transparente son dirigidos hacia un el fotocátodo de un tubo fotomultiplicador. El tubo fotomultiplicador se encarga de convertir el fotón emitido por el cristal en un pulso de corriente eléctrica con magnitud proporcional a la energía del fotón  $\gamma$  inicialmente detectado.

La adquisición de las imágenes está sincronizada con la onda R del ECG del sujeto, colocando el detector de la gama cámara sobre el área precordial del paciente, en posición oblicua anterior izquierda (OAI), entre  $30^\circ$  y  $45^\circ$  la cual proporciona y facilita una mejor visualización del septum interventricular y una buena separación de ambos ventrículos. La matriz de adquisición comúnmente utilizada es la de  $64 \times 64$  pixeles, con un factor de ampliación de la imagen en la adquisición suficiente para visualizar fácilmente y centrar el corazón en el campo de visión

del detector, que permita aislar el resto de estructuras orgánicas, como hígado y el bazo.

La resolución temporal del estudio está en función del número de imágenes en que se divide el ciclo cardíaco (16 a 32 imágenes); lo que abarca el intervalo de tiempo entre cada onda R de la señal electrocardiográfica. La adquisición de las imágenes sincronizada con la onda R del ECG permite sumar ordenadamente la actividad de un número determinado de ciclos cardíacos y construir el conjunto de imágenes que representan un instante específico del ciclo cardíaco. Como la duración de los ciclos cardíacos no es constante, deben predefinirse los criterios de selección de los latidos en función de la frecuencia cardíaca del sujeto (en general con una ventana de adquisición del promedio de la frecuencia cardíaca con una tolerancia del 10%). En la figura 2.10 se ilustran el principio de adquisición de las imágenes de VRIE y en la tabla 2.1 se resumen los parámetros de adquisición de la VRIE de acuerdo a los lineamientos de la American Society of Nuclear Cardiology [49].

La adquisición de las imágenes sincronizadas con la señal de ECG puede ser realizada en tres diferentes formas [48]: A) La onda R del ECG es la señal que indica el inicio de adquisición de las cuentas, las cuáles son distribuidas en intervalos de tiempo definidos por la duración del ciclo cardíaco promedio dividido por el número de frames requeridos. Los primeros intervalos (correspondientes a la sístole) son relativamente exactos, mientras que los últimos (diástole) pierden su exactitud debido a los cambios en la duración de los ciclos cardíacos. B) La onda R del siguiente ciclo cardíaco es el punto de referencia, mientras que las cuentas son distribuidas en intervalos de manera retrospectiva en el tiempo. En este modo,

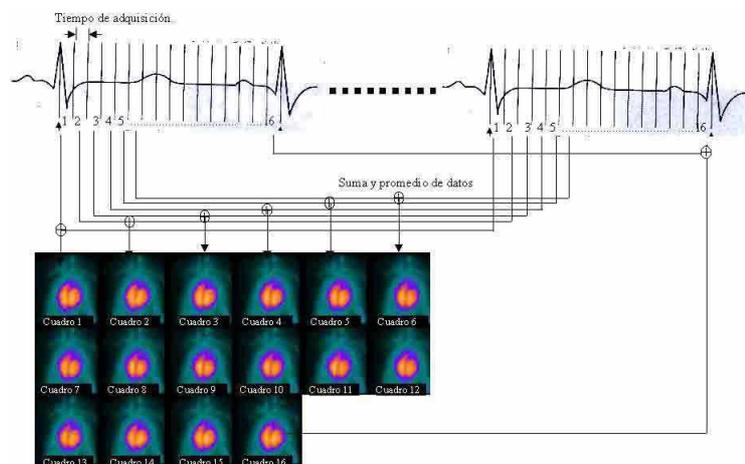


Figura 2.10: Principio de adquisición de la ventriculografía radioisotópica en equilibrio. El intervalo de tiempo entre cada onda R de la señal electrocardiográfica es dividido en 16 segmentos iguales. Los datos de la imagen son adquiridos por cada intervalo de tiempo en múltiples ciclos cardíacos y las 16 imágenes resultantes son la suma y el promedio de todos los datos por cada intervalo de tiempo.

Cuadro 2.1: Parámetros de adquisición para imágenes de VRIE, de acuerdo a las American Society of Nuclear Cardiology [49]. mCi = milicurie, KeV = kiloelectron Volts.

Parámetro	Valor
Radiofármaco	Eritrocitos marcados con Tc-99m
Dosis	20-25 mCi/70 Kg
Método de Marcado	<i>In vivo, In vitro o in vivo/in vitro</i>
Colimador	Hoyos paralelos, baja energía y alta resolución
Tamaño de Píxel	2-3 mm/píxel
Ventana de energía	140 ± 10 % KeV
Ventana de rechazo de latidos	10-15 %
Número de frames	16-32 frames/ciclo
Densidad de cuentas	20,000/cm <sup>2</sup>

los intervalos durante la diástole tienen mayor exactitud que los correspondientes a la sístole. C) En el modo de tiempo variable la longitud de cada intervalo puede ser calculada individualmente por cada ciclo cardíaco. Este esquema de sincronización permite mayor exactitud en las fases de diástole y sístole respectivamente; sin embargo, es raramente accesible en los sistemas comerciales

La finalización de la adquisición puede ser programada por el número de ciclos cardíacos adquiridos, por el número de *cuentas* totales o por tiempo. El criterio que asegura una mejor calidad es el de cuentas totales, con la cual se deben adquirir para la adquisición de una imagen de óptima calidad un total de 250,000 cuentas por imagen; que por 32 imágenes /ciclo da un total de 8 millones de cuentas por estudio [48]. Así mismo, la duración frecuentemente predefinida para un estudio de 32 imágenes/ciclo es de 10 a 15 minutos.

Las aparición de arritmias ventriculares deterioran la calidad del estudio, por lo que no permiten analizar adecuadamente los hallazgos. Lo mismo sucede ante la presencia de frecuentes extrasístoles ventriculares, si estas representan una proporción mayor del 20 %. En estas circunstancias puede suministrarse lidocaína intravenosa para reducir el número de extrasístoles y continuar con el estudio de la VRIE. En presencia de fibrilación auricular con control de la frecuencia cardíaca se pueden obtener resultados adecuados de la función ventricular [49].

#### **2.4.3.3. Procesamiento.**

Con el fin de analizar la función ventricular, se delimitan de manera manual o automática el VI y el VD, para cada uno de los *frames* adquiridos y se construye y analiza la curva de la evolución temporal de la actividad, denominada *curva de*

*actividad-tiempo (CAT)*, para cada una de las cavidades ventriculares.

Dado que el radiofármaco administrado se distribuye uniformemente en la circulación sanguínea, las variaciones en la actividad son proporcionales a las variaciones del volumen. Por lo tanto, la representación gráfica de la actividad contenida en un ventrículo durante el ciclo cardíaco se denomina *curva de volumen ventricular*.

#### **2.4.3.4. Evaluación de la sincronía de contracción ventricular.**

Se han propuesto diversas representaciones paramétricas derivadas del procesamiento digital de las imágenes de VRIE, tales como las imágenes de amplitud y de fase. La imagen de amplitud representa la magnitud de la contracción, mientras que la imagen de fase representa un mapa de la secuencia de contracción ventricular [50]; ambas se han utilizado en la práctica clínica para evaluar la sincronía de contracción. El análisis de fase por Fourier [51], el cual está basado en el ajuste al primer armónico de la transformada de Fourier de la CAT de los píxeles del conjunto de imágenes de la VRIE, ha sido propuesto para la reconstrucción de la imagen de amplitud y de fase. La figura 2.11 ilustra las imágenes de fase y de amplitud, calculadas por el método de Fourier, para un sujeto con patrón de contracción normal y un sujeto con anomalías en el patrón de contracción. Para una mayor descripción del método de Fourier puede referirse a la sección 5.2.1

Como puede observarse en la figura 2.11, la imagen de fase de un patrón de contracción normal está caracterizada por una codificación homogénea de colores tanto en el VI como en el VD. Por lo tanto, el histograma de fase está tiene una distribución de los datos con mínima dispersión alrededor del valor modal. Cuando

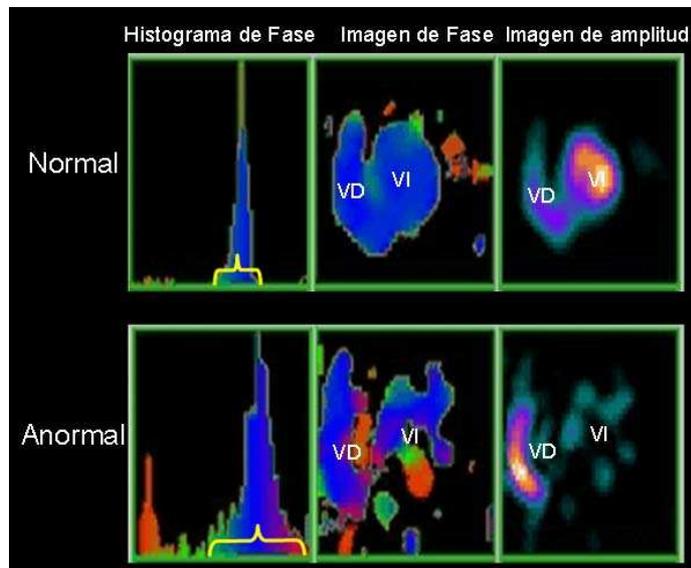


Figura 2.11: Imágenes de fase y de amplitud, calculadas por el método de Fourier, para un sujeto con patrón de contracción normal y un sujeto con anomalías en el patrón de contracción (Ver sección 5.2.1). VI= ventrículo izquierdo, VD= ventrículo derecho.

existe anomalía en el patrón de contracción, la imagen de fase está caracterizada por una distribución heterogénea de los colores en las cavidades ventriculares, lo que indica que distintos segmentos se contraen en diferentes tiempos. Por lo tanto, la distribución de los datos está caracterizada por una elevada dispersión alrededor del valor modal. La imagen de amplitud ilustra poca fuerza de contracción en el VI. Por lo tanto, para el análisis de los patrones de contracción se han utilizado los índices derivados de la distribución estadística de los ángulos de fase, como son: el promedio, la desviación estándar, el valor modal, la kurtosis y el sesgo de dicha distribución [51, 12].

El análisis de fase por Fourier se ha utilizado para detectar y localizar anomalías tanto en el sistema de conducción como en los patrones de contracción ventricular. En consecuencia, ha sido propuesto como una técnica útil en la evaluación

de sujetos bajo una TRC [46, 52]. Sin embargo, dicho análisis presenta limitaciones debido a que asume que las CAT son periódicas y similares en toda la región ventricular, además, asume que la transición es suave entre el último y el primer *frame*. Por lo tanto, el ajuste con el primer armónico de la transformada de Fourier no es suficiente para ajustar las CAT en regiones con severas anormalidades en el patrón de contracción. Además, debido a que la contracción ventricular es un proceso no estacionario queda limitado el uso de la transformada de Fourier para su análisis.

El análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) es otra técnica que se ha propuesto para la evaluación de anormalidades en el movimiento de las cavidades ventriculares [53, 54]. El concepto general del AFED es que, dada una serie dinámica de imágenes, se pueden separar regiones específicas de que tienen diferente comportamiento temporal. El AFED asume que el conjunto de CAT de una serie dinámica de imágenes son una combinación lineal de coeficientes y factores que describen el comportamiento de regiones independientes. Por lo tanto el AFED: a) determina la CAT (coeficiente) de grupos de píxeles que tienen un comportamiento similar y b) determina la geometría y localización espacial (factor) de los dichos grupos de píxeles. Es decir, el AFED asume el modelo de la ecuación 2.1:

$$X_{TAC} = C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_nF_n \quad (2.1)$$

donde:

$X_{TAC}$  = Arreglo bidimensional de las CAT que componen el estudio de VRIE (ver sección 5.1).

$C_n$  = n-ésimo coeficiente asociado al n-ésimo factor.

$F_n$  = n-ésimo factor o eigenimagen.

La figura 2.12 ilustra los 3 factores con sus coeficientes asociados, extraídos mediante el AFED para un conjunto de 15 imágenes de VRIE de un sujeto normal. La

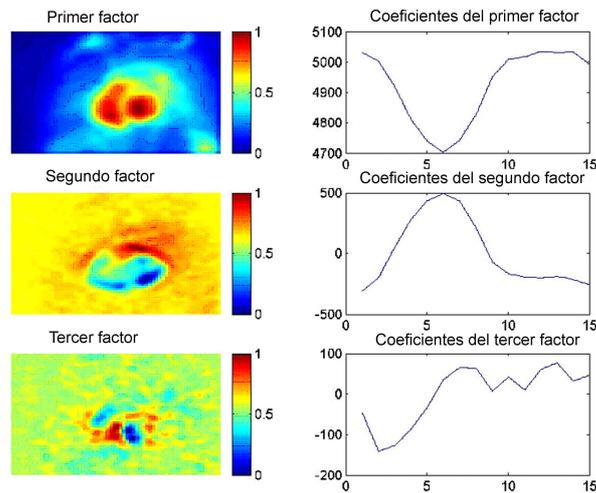


Figura 2.12: Tres principales factores y sus coeficientes asociados, extraídos mediante el AFED para una secuencia de 15 imágenes promediadas, abarcando un ciclo cardiaco, de un estudio de VRIE de un sujeto normal.

correlación entre la distribución espacial de los factores y el comportamiento temporal de los respectivos coeficientes ha sido descrita por Carvailloles *et al.* [55]. En la figura 2.12 se puede observar que en el primer factor o eigenimagen, los valores máximos positivos se encuentran en la región ventricular y su coeficiente asociado tiene un comportamiento similar a la curva de volumen ventricular. En la segunda eigenimagen, los valores máximos positivos se encuentran en la región auricular, mientras que los máximos negativos se localizan en la región ventricular. El coeficiente asociado con la segunda eigenimagen tiene un comportamiento similar a la curva de volumen auricular y opuesto al primer factor. En la tercer eigenimagen, y en las subsecuentes, no existe una correlación espacial con la localización de

los valores máximos de los píxeles con alguna estructura anatómica específica, y sus coeficientes asociados presentan un comportamiento temporal aleatorio. Para el caso de un patrón de contracción normal, la tercer eigenimagen se ha asociado con la actividad de fondo y de las grandes arterias. Sin embargo, se ha descrito que en presencia de un patrón de contracción anormal, la tercer eigenimagen representa información que está relacionada con el patrón de contracción ventricular [56]. Kotzki et al [57], compararon los coeficientes y el análisis por Fourier con imágenes adquiridas de un robot cardíaco dinámico en diferentes condiciones. Carvailloles et al [55], compararon el análisis de Fourier y la forma de los coeficientes en sujetos control y sujetos con enfermedad arterial coronaria. Ambos estudios concluyeron que el AFED fue significativamente mejor que el análisis de Fourier en la detección de anormalidades del movimiento en las paredes ventriculares. La imagen factorial de fase (FaPI) es otra imagen paramétrica, derivada de los 2 factores más representativos del AFED, que también ha sido propuesta para la evaluación de la sincronía de contracción utilizando imágenes de ventriculografía de primer paso [56], las cuáles registran el paso de un bolo radiactivo por el corazón derecho e izquierdo [48].

## **2.5. Limitaciones de las técnicas de análisis.**

Diversas modalidades de imagen han propuesto técnicas específicas para la evaluación de la sincronía de contracción ventricular; tal es el caso de la ecocardiografía, la cual, mediante la imagen de Doppler tisular o el seguimiento de motes (*speckle tracking*) permiten obtener índices que reflejan el grado de deformidad

ventricular y analizar los patrones de contracción. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que los índices propuestos para la evaluación de la sincronía de contracción interventricular e intraventricular mediante técnicas ecocardiográficas necesitan una validación clínica más amplia para tener una sensibilidad aceptable en la identificación de los sujetos que serán beneficiados con una TRC. Concluyendo que actualmente no existe un consenso de las técnicas ecocardiográficas para evaluar la asincronía y predecir la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca, por lo que se necesita mayor investigación y desarrollo con esta modalidad de imagen [35]. .

La resonancia magnética cardiovascular permite, mediante el seguimiento de marcas específicas (*tagging*), generar mapas de la activación eléctrica y mecánica en las 4 dimensiones para la evaluación de la contracción ventricular. Esta modalidad de imagen ha sugerido nuevos criterios para detectar la presencia de disfunción ventricular y evaluar su progresión y tratamiento. Sin embargo, el procesamiento de las imágenes consume una gran cantidad de tiempo en la práctica clínica rutinaria, además de que se encuentra limitada la disponibilidad tanto del equipo, así como de un método completamente automático y accesible. Así también, el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de marcapasos y/o resincronizadores no es del todo factible debido a las potenciales consecuencias adversas surgidas del uso de estos dispositivos en un campo magnético, por lo que sólo se recomienda en determinadas circunstancias clínicas [40].

Una de las mayores ventajas de la evaluación de la función ventricular mediante las imágenes de VRIE es su elevada reproducibilidad y su significativo valor diagnóstico, aunado a una mínima relación costo beneficio del estudio. El proce-

samiento de las imágenes de VRIE para la obtención de imágenes que representan el mapa de la contracción mecánica ventricular, ya sea por el análisis de Fourier o mediante el análisis de factores de estructuras dinámicas, han permitido el análisis cuantitativo de la sincronía de contracción cardíaca de manera semiautomática. Sin embargo, cada una de ellas tiene sus particulares limitaciones.

El método de análisis de fase por Fourier ha sido el método más utilizado y difundido en la práctica clínica; pero presenta limitaciones tales como:

- Asumir que la transición entre el último y el primer cuadro es suave.
- No es suficiente el primer armónico de la transformada de Fourier para aproximar las CAT de regiones acinéticas o discinéticas.
- Queda limitada la expansión en series de Fourier de las CAT debido a que la contracción ventricular es un proceso no estacionario.
- Asume que las CAT en toda el área cardíaca tienen características similares.

El análisis de factores de estructuras dinámicas tiene la ventaja de resumir en los 2 factores principales todo el comportamiento temporal de todas las curvas de actividad-tiempo de la serie de imágenes de VRIE. Sin embargo, el comportamiento temporal de estos factores depende de la relación señal/ruido que presenten las imágenes.

## Capítulo 3

### Justificación

Debido a la necesidad de proponer métodos que representen mejor el patrón de contracción ventricular en sujetos que sean candidatos a una terapia de resincronización cardíaca y la búsqueda de índices que permitan identificar a los que tendrán una respuesta positiva de dicha terapia, aunado a las limitaciones que tienen las técnicas de cuantificación actuales; consideramos justificado el desarrollo de nuevos métodos de análisis utilizando una modalidad de imagen óptima como es la VRIE. En este proyecto se consideraron las ventajas que ha demostrado el AFED en el análisis de la contracción ventricular, al ser un método automático que permite identificar las curvas de actividad-tiempo de las regiones con comportamiento similar. Se analizó la distribución espacial y la contribución de los factores para incorporar la información útil y proponer un método que represente con mayor claridad la progresión de la contracción ventricular. Además, se sugiere un índice que refleja la anormalidad de la contracción ventricular, basado en el análisis de la distribución espacial de los factores.

# Capítulo 4

## Objetivos

### 4.1. Objetivo general.

Diseñar y validar un método que reconstruya un mapa de la secuencia de contracción ventricular, utilizando una modalidad de imagen práctica y reproducible, y que permita cuantificar y distinguir a poblaciones de sujetos con diferentes anomalías en el patrón de contracción.

### 4.2. Objetivos específicos.

1. Proponer un método que reconstruya un mapa de la secuencia de contracción ventricular con imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio, basado en el análisis de factores de estructuras dinámicas.
2. Evaluar el método propuesto y el método tradicional de análisis (análisis de Fourier) utilizando un conjunto de imágenes simuladas y las adquiridas uti-

lizando un robot cardíaco dinámico.

3. Proponer un índice que permita evaluar la anormalidad de la sincronía de contracción ventricular.
4. Construir un banco de imágenes de VRIE, clínicamente documentado, de sujetos normales y con diferentes cardiopatías.
5. Evaluar el método y el índice propuestos con el banco de imágenes constituido.

# Capítulo 5

## Metodología

### 5.1. Análisis de las imágenes de VRIE

La VRIE es un conjunto de imágenes, o *frames*, que representan la distribución espacial de un radiofármaco, el cual está homogéneamente distribuido en las cavidades ventriculares, en un instante específico del ciclo cardíaco y relaciona la intensidad de los píxeles con el volumen ventricular. En la figura 5.1 se representan las imágenes de VRIE y la metodología de análisis.

Sea  $X_{TAC}(p, q) = X[(i, j), k]$  un arreglo bidimensional (ver figura 5.1.C) donde los índices representan el  $(i, j)$ -ésimo valor del pixel del  $k$ -ésimo frame de tamaño  $N \times N$  píxeles ( $p = (i - 1) \times N + j, q = k$ ), de la serie de imágenes adquiridas (ver figura 5.1.A).  $X_{TAC}(p, q)$  representa las series de tiempo, generadas para cada pixel, del conjunto de imágenes, y cada serie es conocida como curva de actividad-tiempo (CAT), como se ilustra en la figura 5.1.B. En este proyecto utilizamos imágenes de VRIE con  $i = 64, j = 64$  y  $k = 16$

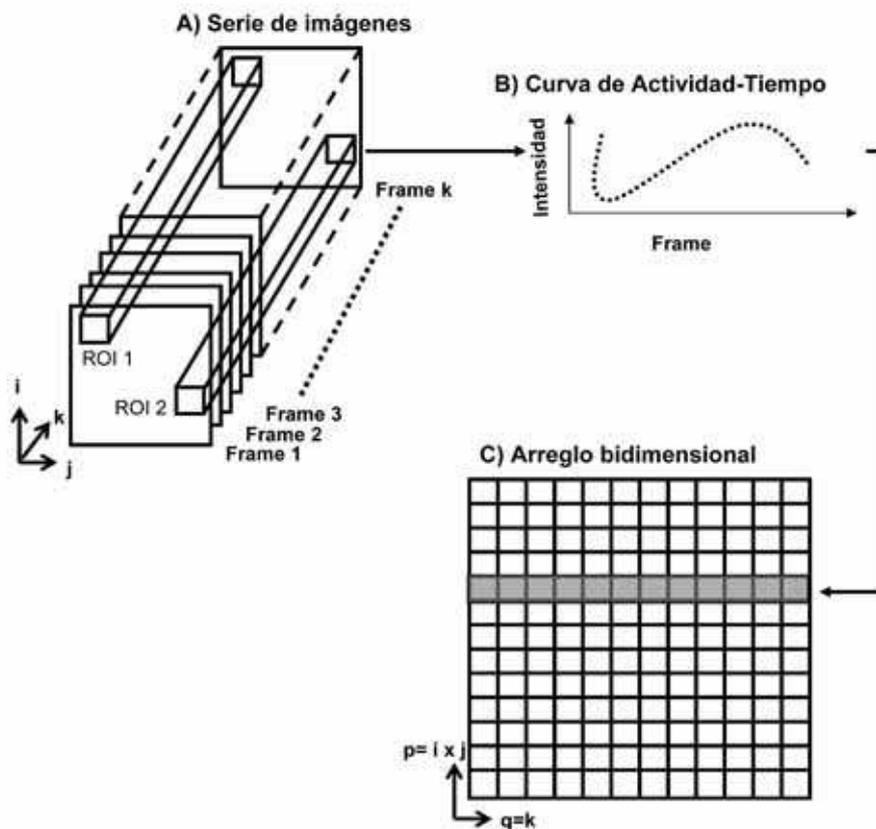


Figura 5.1: A) Esquema de la serie de imágenes de una VRIE, compuesta de  $k$  frames con  $i \times j$  pixeles por frame. B) Curva de Actividad-Tiempo extraída de una región de interés (ROI 1) en particular. C) Arreglo bidimensional representando todas las series de imágenes. Las series de imágenes que utilizamos en este proyecto se definieron con  $i = 64$ ,  $j = 64$  y  $k = 15$

## 5.2. Métodos de análisis

### 5.2.1. Análisis de fase por Fourier.

El análisis de fase por Fourier [51, 58], es el método tradicional de análisis de la sincronía de contracción ventricular con imágenes de VRIE (ver sección 2.4.3.4). Este análisis asume que cada CAT es periódica, por lo que pueden ser aproximadas por el primer armónico de la transformada de Fourier. El objetivo es construir dos imágenes que representen respectivamente la magnitud y el ángulo de fase de la aproximación de todas las CAT que constituyen la VRIE.

Considerando la notación descrita previamente, el componente cosenoidal del primer armónico ( $I_{cos}(i, j)$ ) está representado por la ecuación 5.1 y el componente senoidal ( $I_{sen}(i, j)$ ) está representado por la ecuación 5.2.

$$I_{cos}(i, j) = \sum_{q=1}^k \cos \left[ \frac{2\pi}{k}(q-1) \right] \cdot X_{TAC}(p, q) \quad (5.1)$$

$$I_{sen}(i, j) = \sum_{q=1}^k \sen \left[ \frac{2\pi}{k}(q-1) \right] \cdot X_{TAC}(p, q) \quad (5.2)$$

Por lo tanto, la imagen de fase por Fourier (FoPI) y la imagen de amplitud (FoAI) se calculan por medio de las ecuaciones 5.3 y 5.4 respectivamente:

$$FoPI(i, j) = \arctan \left[ \frac{I_{sen}(i, j)}{I_{cos}(i, j)} \right] \quad (5.3)$$

$$FoAI(i, j) = \sqrt{I_{cos}(i, j)^2 + I_{sen}(i, j)^2} \quad (5.4)$$

Cada valor de la imagen de fase es codificado con un color específico y la información es desplegada en forma de imagen e histograma. La imagen de amplitud refleja la magnitud de la contracción, mientras que la imagen de fase refleja la

secuencia de contracción ventricular codificada en un ciclo de  $0^{\circ}$  a  $360^{\circ}$ . De la distribución estadística (histograma de fase) de los valores de la imagen de fase, se deduce que el promedio de los ángulos de fase representan el tiempo promedio del inicio de la contracción, mientras que la desviación estándar de los ángulos de fase están relacionados con la sincronía de la contracción. La figura 5.2 ilustra el histograma de fase, la imagen de fase y la imagen de amplitud para un sujeto con patrón de contracción normal y otro con patrón de contracción anormal.

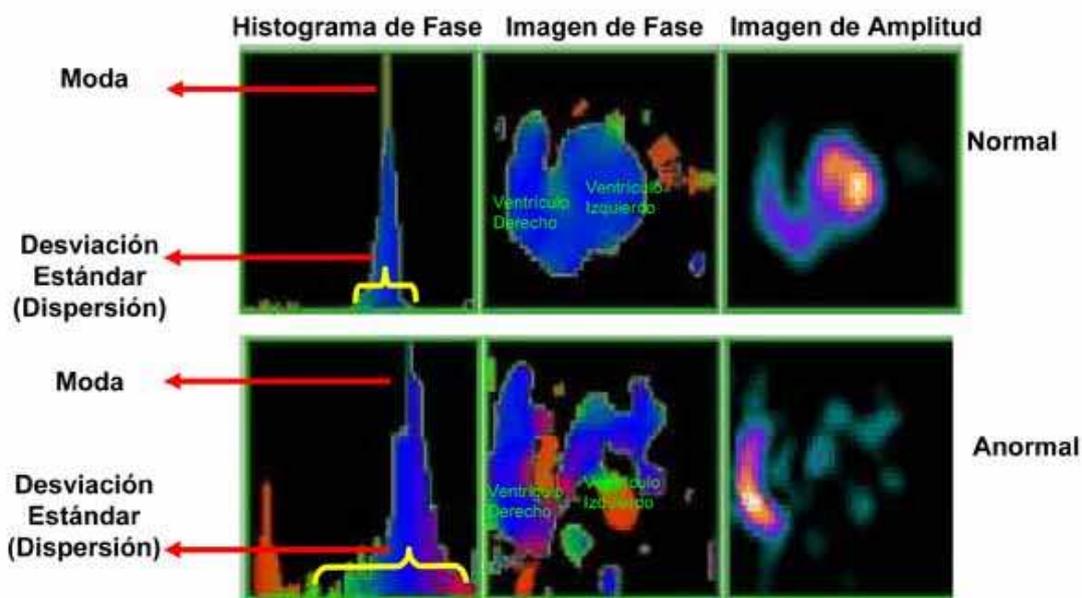


Figura 5.2: Histograma de fase, imagen de fase e imagen de amplitud calculadas para patrones de contracción normal y anormal respectivamente.

El patrón de contracción normal está caracterizado por un histograma de fase con menor dispersión alrededor del valor modal comparado con el anormal. La imagen de fase normal tiene el mismo color en el área ventricular, indicando una sincronía de contracción homogénea, y difiere sustancialmente de la imagen de

fase anormal. La imagen de amplitud normal muestra que la fuerza de contracción máxima es regular en la región del ventrículo izquierdo, mientras que en la anormal dicha fuerza de contracción se encuentra disminuida.

Como puede observarse en la figura 5.2 y deducirse de este análisis, la imagen de fase por Fourier asume que la contracción ventricular normal es homogénea, es decir se realiza en un mismo tiempo, en toda el área ventricular.

## **5.2.2. Método propuesto**

### **5.2.2.1. Imagen de fase.**

La propuesta para la construcción de la imagen de fase se basa en el análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) [59] (*c.f. sección 2.4.3.4*), que es una técnica automática para la extracción de las CAT de una serie de imágenes dinámicas. El concepto general del AFED es que, dada una serie dinámica de imágenes, se pueden obtener regiones independientes que intrínsecamente tienen el mismo comportamiento temporal. El AFED asume que el conjunto de CAT de una serie dinámica de imágenes son una combinación lineal de coeficientes y factores que describen el comportamiento de regiones independientes. Este análisis considera que las CAT son una suma ponderada de un limitado número de evoluciones temporales puras, denominados coeficientes de combinación. Estos coeficientes corresponden a regiones con características temporales similares y tienen asociados factores que han sido utilizados para evaluar anomalías en la movilidad de las paredes ventriculares [60, 55]. Es decir, el AFED determina las CAT (coeficientes) de grupos de píxeles que tienen un comportamiento similar así como la geometría

y localización espacial (factor) de dichos grupos de píxeles.

El AFED asume el modelo de la ecuación 5.5:

$$X_{TAC} = C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_kF_k = CF \quad (5.5)$$

donde:

$X_{TAC}(p, q)$  = arreglo bidimensional de la serie de  $k$  imágenes de la VRIE. (ver figura 5.1)

$C$  = matriz de coeficientes de ponderación.

$F$  = matriz de factores o eigenimágenes.

El objetivo del AFED es obtener  $F$  y  $C$  a partir de los datos de  $X_{TAC}$ , por lo que el primer paso es determinar un sub-espacio, con menor dimensión que el definido por  $X_{TAC}$ , en el cuál estén contenidos los vectores que representan la evolución temporal de los píxeles sin redundancia de información. La dimensión de este sub-espacio es igual al número de imágenes en la serie evaluada. El cálculo de estos vectores no correlacionados son determinados mediante la transformada de Karhunen-Loeve [61]. Es decir, considerando a  $\phi_k$  como el eigenvector correspondiente al  $k$ -ésimo eigenvalor de la matriz de covarianza de  $X$  ( $\Sigma_x$ ), entonces se puede escribir la ecuación 5.6:

$$\Sigma_x \phi_k = \lambda_k \phi_k, (k = 0, \dots, N - 1) \quad (5.6)$$

Como la matriz de covarianza  $\Sigma_x$  es simétrica ( $\Sigma_x = \Sigma_x^T$ ), entonces sus eigenvectores  $\phi_i$  son ortogonales, es decir:

$$(\phi_i, \phi_j) = \phi_i^T \phi_j = \begin{cases} 1, i = j \\ 0, i \neq j \end{cases} \quad (5.7)$$

Por lo tanto se puede construir una matriz ortogonal  $\Phi$ , de tamaño  $k \times k$ , definida como:

$$\Phi \equiv [\phi_0, \dots, \phi_{N-1}] \quad (5.8)$$

la cual satisface:

$$\Phi^T \Phi = I \quad (5.9)$$

es decir

$$\Phi^{-1} = \Phi^T \quad (5.10)$$

por lo tanto, la ecuación 5.6 puede escribirse como:

$$\Sigma_x \Phi = \Sigma \Lambda \quad (5.11)$$

donde  $\Lambda$  es una matriz diagonal de los eigenvalores de  $\Sigma_x$ , es decir,

$$\Lambda = \text{diag}(\lambda_0, \dots, \lambda_{N-1}) \quad (5.12)$$

La transformada Karhunen-Loeve de  $X$  se define como la ecuación 5.13:

$$Y = \Phi^T X = \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \\ \dots \\ y_{N-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \phi_0^T \\ \phi_1^T \\ \dots \\ \phi_{N-1}^T \end{bmatrix} X \quad (5.13)$$

donde el  $i$ -ésimo componente ( $y_i$ ) de  $Y$  es la proyección de  $X$  sobre  $\phi_i$ , es decir

$$y_i = \phi_i^T X$$

Multiplicando en ambos lados de la ecuación 5.13 por  $\Phi = (\Phi^T)^{-1}$ , obtenemos la transformada inversa de Karhunen-Loeve, es decir la ecuación 5.14:

$$X = \Phi Y \quad (5.14)$$

Comparando y haciendo la analogía correspondiente entre las ecuaciones 5.5 y 5.14, se concluye que  $C$  es la matriz de eigenvectores ortogonales de  $\Sigma_X$ , que representa el conjunto de las CAT del estudio de VRIE y  $F$  es la proyección de las imágenes de VRIE sobre un espacio ortogonal, definido por  $C$ , que representa la geometría de regiones con comportamiento temporal similar.

Debido a que la magnitud del eigenvalor determina la significancia del factor asociado, el porcentaje de contribución de los factores en la información total de las imágenes se define por la ecuación 5.15

$$\text{Contribución}(\%) = \frac{\lambda_i}{\sum \text{diag}(\Lambda)} (i = 0, \dots, k) \quad (5.15)$$

Reportes previos han sugerido que los 3 primeros factores contribuyen a más del 95% de la información presente en las imágenes de VRIE [62].

Los dos factores más significativos  $F_1$  y  $F_2$ , que corresponden a los dos eigenvalores con mayor magnitud, se han asociado con el comportamiento ventricular y auricular respectivamente [56]; por lo que se han utilizado para la evaluación de los patrones de contracción cardiaca mediante la imagen factorial de fase definida por la ecuación 5.16 [56]:

$$\text{FaPI}(i, j) = \arctan \frac{F_2(i, j)}{F_1(i, j)} \quad (5.16)$$

Durante el desarrollo de este proyecto observamos que la imagen de fase reconstruida por FaPI no permite identificar las anomalías en el patrón de contracción. Además de que, en presencia de un patrón de contracción anormal, el tercer eigenvalor asociado al tercer factor ( $F_3$ ) tiene una magnitud significativa y un aumento en el porcentaje de contribución para la formación de la serie de imágenes. Así también, de la evaluación cualitativa de los factores, observamos que

cuando existe asincronía ventricular el tercer factor (ver figuras 6.1 y 6.2 de la sección de resultados) muestra valores máximos únicamente en la región ventricular.

Por lo tanto, en este proyecto proponemos una formulación alternativa a la ecuación 5.16, la cual pretende ponderar la actividad ventricular en presencia de asincronía, mediante un modelo aditivo entre  $F_3$  y  $F_1$ , ya que  $F_1$  se ha asociado con el comportamiento ventricular [56]. El método propuesto denominado FaPI $m$  está definido por la ecuación 5.17

$$FaPIm(i, j) = \arctan \frac{F_2(i, j)}{F_1(i, j) + F_3(i, j)} \quad (5.17)$$

Actualmente la cuantificación de los patrones de contracción ventricular con imágenes de fase se ha realizado mediante el análisis de los índices extraídos de la distribución estadística de sus ángulos. Es decir, mediante el valor promedio, la desviación estándar y el valor modal de los histogramas de fase. Sin embargo, en esta cuantificación se asume que la contracción ventricular normal se realiza homogéneamente y en un mismo instante. Dicha argumentación contradice lo que ocurre fisiológicamente, es decir, que la contracción ventricular se lleva a cabo de manera secuencial por las cavidades ventriculares. Por lo tanto, con el objetivo de caracterizar el patrón de contracción ventricular normal sin asumir una contracción homogénea e instantánea, en este proyecto analizamos y modelamos la distribución espacial de los factores de un conjunto de imágenes de VRIE consideradas normales y proponemos un índice que refleja su comportamiento.

### 5.2.2.2. Análisis de la función de distribución de probabilidad de los factores

Debido a que en los 3 factores más significativos se encuentra más del 95% de la información contenida en un estudio de VRIE [62], se analizaron las proyecciones de  $F_1$  vs  $F_2$  vs  $F_3$  de un conjunto de imágenes de VRIE consideradas normales para caracterizar su función de distribución de probabilidad. Dicha distribución espacial fue modelada mediante un modelo de mezcla de funciones Gaussianas.

Utilizando un número ( $k$ ) suficiente de funciones Gaussianas ( $N$ ), y ajustando sus medias ( $\mu$ ) y covarianzas ( $\Sigma$ ), así como sus coeficientes de ponderación ( $\pi$ ); una función de distribución de probabilidad puede ser expresada como:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \quad (5.18)$$

o equivalentemente:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K p(k)p(x; k) \quad (5.19)$$

donde:

$$\sum_{k=1}^K \pi_k = 1; 0 \leq \pi_k \leq 1 \quad (5.20)$$

La función de distribución de probabilidad gaussiana de una variable n-dimensional aleatoria multivariada  $X$  con promedio  $\mu$  y matriz de covarianza  $\Sigma$ , está definida por la ecuación 5.21:

$$N(X; \mu, \Sigma) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} [\det(\Sigma)]^{\frac{1}{2}}} e^{[-\frac{1}{2}(x-\mu)^T \Sigma^{-1}(x-\mu)]} \quad (5.21)$$

Una forma de ajustar los valores de  $\pi$ ,  $\Sigma$  y  $\mu$ ; es calculando la máxima verosimilitud de la ecuación 5.22 mediante el algoritmo *Expectation-Maximization* [63].

Para una mayor descripción del algoritmo ver el apéndice A.

$$Ln(p(X; \pi, \mu, \Sigma)) = - \sum_{n=1}^N Ln \left\{ \left( \sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \right) \right\} \quad (5.22)$$

Se conformaron 6 grupos, con 10 sujetos por grupo, derivados de una selección aleatoria de un total de 23 sujetos control. Se modeló la función de distribución de probabilidad de los 3 factores más representativos para cada uno de los 6 grupos. El número de componentes de cada modelo fue determinado considerando el máximo valor del criterio de información de Bayes (CIB) [59, 64], el cual indica que entre mayor sea el CIB existe mayor confianza para la elección del número de componentes en el modelo.

Se consideró que el modelo que mejor describe la función de distribución de probabilidad de los 3 factores más representativos del grupo de sujetos control estaba definido por el modelo con mayor CIB y con la máxima verosimilitud (definida por 5.22).

Los cálculos de los parámetros de cada modelo, el CIB y la verosimilitud fueron realizados mediante el programa *R* (R©Foundation, <http://www.r-project.org>) [65].

### 5.2.2.3. Índice de cuantificación.

El valor de máxima verosimilitud cuantifica la probabilidad de que las observaciones (factores) puedan ser descritas por el modelo caracterizado con los parámetros  $\pi_M$ ,  $\mu_M$  y  $\Sigma_M$ . En este proyecto se propone el valor de máxima verosimilitud como el índice que permite cuantificar la anormalidad de la sincronía de contracción ventricular.

Una vez establecidos los parámetros del modelo, se calculó el valor de máxima verosimilitud para los 3 factores más significativos de 8 sujetos control, los cuales no fueron considerados para el cálculo del modelo; y se comparó con la verosimilitud calculada de poblaciones de sujetos con diferentes cardiopatías. Es decir, se calcularon y se compararon estadísticamente las verosimilitudes de diferentes poblaciones de sujetos ( $X_p$ ) considerando los parámetros  $\pi_M$ ,  $\mu_M$  y  $\Sigma_M$  mediante la ecuación 5.23:

$$\text{Verosimilitud} = -Ln(p(X_p; \pi_M, \mu_M, \Sigma_M)) \quad (5.23)$$

donde:

$X_p$ = Tres factores más representativos de una determinada población de sujetos.

$\pi_M$ ,  $\mu_M$  y  $\Sigma_M$ = Parámetros que describen el modelo de la población de sujetos control.

El valor de verosimilitud no puede ser negativo, debido a que es el valor negativo del logaritmo de la probabilidad de que los factores sean descritos por el modelo. Además, conforme aumenta el valor de verosimilitud y se hace estadísticamente diferente al calculado para los sujetos control, indica que es menor la probabilidad de que los datos sean explicados por el modelo.

### 5.3. Poblaciones de estudio

Para el análisis bajo condiciones controladas, tanto de la contribución como de la distribución espacial de los factores, se simularon conjuntos de imágenes de

VRIE con patrones de contracción normal y anormal a diferentes fracciones de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).

Para evaluar los posibles cambios de los factores inherentes a la adquisición de las imágenes y a la actividad de fondo, se utilizó un robot cardíaco dinámico (RCD) que, además de simular la contracción ventricular normal con diferente FEVI, simuló la actividad de fondo de los pulmones, hígado y los grandes vasos.

Con el objetivo de validar clínicamente el método propuesto, y debido a que los criterios de elección para la terapia de resincronización cardíaca (TRC) son: la duración del complejo QRS > 0.120 segundos del ECG, FEVI < 35% y la clasificación funcional clínica de los sujetos (III o IV, de acuerdo con la NYHA, *c.f.* sección 2.2); en este proyecto se trabajó con 3 tipos de poblaciones: sujetos Control, sujetos con QRS > 0.120 segundos con FEVI > 50 %, y con sujetos con miocardiopatía dilatada de origen primario (MCD) que cumplen todos los criterios para ser sometidos a una TRC (*c.f.* sección 2.1.3). Todos los sujetos de estudio dieron su consentimiento informado para participar.

### **5.3.1. Imágenes simuladas.**

Para la construcción de las imágenes simuladas, se utilizó un programa computacional para la síntesis de imágenes de VRIE [66]. Dicho programa descompone la serie de imágenes en componentes espaciales y temporales por medio de la transformación SVD [67]. Los componentes temporales están relacionados con las CAT auriculares y ventriculares, por lo que, al parametrizar y modificar la forma de dichos componentes, el programa permite simular imágenes de VRIE con diferente

FEVI, con y sin actividad de fondo, así como con patrones de contracción normal y anormal. En este proyecto se simularon 26 imágenes sintéticas sin actividad de fondo(13 sin anomalías y 13 con anomalías en el patrón de contracción interventricular). Dichas imágenes fueron simuladas con una frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto, ajustando la fracción de expulsión de 20% a 80% con incrementos del 5% respectivamente; con 16 *frames*, una densidad de 300,000 cuentas por cuadro y con un tamaño de 64X64 píxeles. La tabla 5.1 resume los parámetros utilizados para la generación de estas imágenes.

Cuadro 5.1: Parámetros usados para la simulación de 26 imágenes sintéticas de VRIE.

Parámetro	Valor
Frecuencia Cardiaca	80 latidos/minuto
Fraccción de expulsión	20 % a 80 % en incrementos de 5
Número de Frames	16
Densidad de Cuentas	300 KCuentas/frame
Tamaño de imagen	64X64 pixeles

Debido a que el análisis de Fourier asume que la contracción ventricular está desfasada  $180^0$  respecto a la contracción ventricular, y con el objetivo de obtener imágenes de fase apegadas a la realidad en las cuales se pueda identificar claramente la información de todas las cavidades; las imágenes anormales fueron simuladas con un desfase promedio de  $62.77^0$  entre las cavidad ventricular derecha e izquierda evaluada mediante el análisis de Fourier.

### 5.3.2. Robot cardíaco dinámico.

El robot cardíaco dinámico (RCD), modelo DCP-101 de Veenstra Instruments (B.V., Holanda) que se ilustra en la figura 5.3, fué utilizado para la adquisición de imágenes de VRIE con actividad de fondo y con patrón de contracción normal.

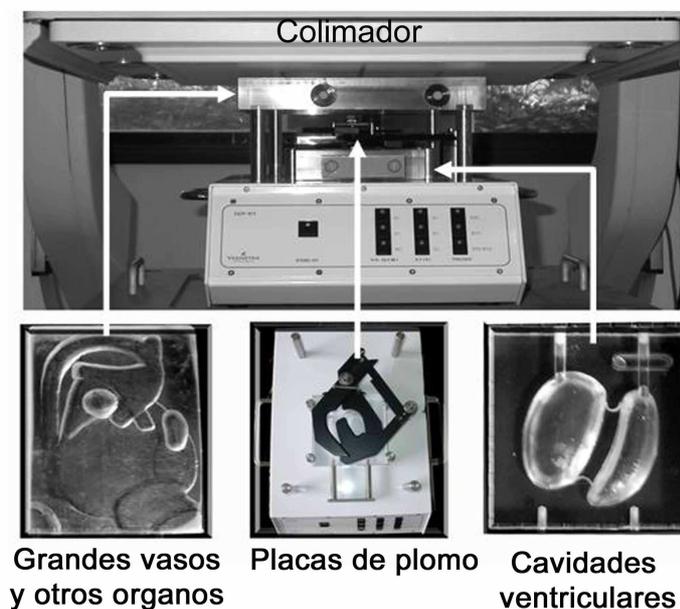


Figura 5.3: Robot cardíaco dinámico durante la adquisición de imágenes de VRIE. La vista superior muestra las placas móviles de plomo, los compartimentos de lucita que simulan las cavidades ventriculares y otros órganos.

El RCD simula el bombeo de sangre de las cavidades ventriculares y consiste de tres partes principales: el motor y dos contenedores de lucita. Uno de los contenedores (100 ml) simula las cavidades ventriculares en las que el ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) tienen su volumen máximo. El otro contenedor (300 ml) simula los grandes vasos, los pulmones, otros órganos y la actividad de fondo que rodea a la región ventricular. La función ventricular es simulada al mo-

ver de manera simultánea y sincrónica unas placas de plomo entre el contenedor ventricular y el detector de la gama cámara. La fracción de expulsión es determinada por la amplitud con la que las placas de plomo se mueven alrededor de la región ventricular y puede ser establecida entre 30% y 80%. La frecuencia cardiaca puede ser establecida en un rango de 40 a 160 latidos por minuto, de acuerdo a las necesidades del usuario.

### **5.3.3. Sujetos control.**

La población de sujetos control consistió de 23 voluntarios, 18 hombres y 5 mujeres; con edad promedio de  $28 \pm 5$  años, FEVI de  $60 \pm 5.84$  %; con baja probabilidad de enfermedad arterial coronaria y sin historia o evidencia clínica de infarto agudo del miocardio. Esta población tuvo un electrocardiograma (ECG) sin anomalías y no tuvo anomalías en la contractilidad evaluada por ecocardiografía. Los exámenes de laboratorio (sodio, potasio, creatinina, hormonas tiroideas) y la placa de rayos X fueron normales. Después de una evaluación clínica, el corazón fue considerado como normal. Vease tabla 5.2

### **5.3.4. Sujetos con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.**

El BCRIHH ocurre cuando se interrumpe el impulso eléctrico que viaja de las aurículas a los ventrículos, originando una duración del complejo QRS del electrocardiograma mayor a 0.120 segundos. Esto ocasiona asincronía de contracción interventricular que tiene una progresión hacia la insuficiencia cardíaca [9] (*c.f.*

sección 2.1.3).

Esta población de sujetos consistió de 15 individuos asintomáticos (8 hombres y 7 mujeres), con fracción de expulsión del VI mayor a 45% determinada por VRIE; con diagnóstico de BCRIHH de acuerdo a los siguientes criterios establecidos por la New York Heart Association (NYHA)[21]: Duración del complejo QRS mayor que 0.120 seg en presencia de ritmo sinusal o ritmo supraventricular, con complejos QS o rS en la derivación V1, con complejos qR o R empastados en V5-6 y desviación del eje del QRS a la izquierda; sin sintomatología cardiovascular y sin historia de infarto del miocardio y/o insuficiencia cardiaca. En la tabla 5.2 se muestran las características principales de esta población de sujetos.

### **5.3.5. Sujetos con miocardiopatía dilatada primaria.**

Los sujetos con miocardiopatía dilatada primaria (MCD) en insuficiencia cardíaca tienen una dilatación del VI o VD de causa desconocida, contractilidad anormal tanto interventricular como intraventricular y cumplen todos los criterios para ser candidatos a una TRC [9, 11, 12] (*c.f.* sección 2.1.3).

Esta población de sujetos consistió de 15 individuos, con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de  $22.2 \pm 6.7\%$  determinada por VRIE; con una duración del complejo QRS promedio de  $0.160 \pm 0.026$  seg y con insuficiencia cardiaca clase III o IV de acuerdo con la NYHA [21](*c.f.* sección 2.2). En la tabla 5.2 se muestran las características principales de esta población de sujetos.

Cuadro 5.2: Características de los sujetos de estudio. FEVI= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, HAS= Hipertensión arterial sistémica.

Característica	BCRIHH (n=15)	MCD (n=15)	Control (n=23)
Edad(años)	59.90 ± 9.09	45.6 ± 16.5	28±5
FEVI	59.5 ± 9.4	22.2 ± 6.7	60±5.84
HAS n( %)	11(73.3)	3(20)	0
Diabetes mellitus n( %)	1(6.6)	2(13.3)	0
Dislipidemia n( %)	3(20)	4(26.6)	0
Fumadores n( %)	2(13.3)	7(46.7)	0

## 5.4. Adquisición de imágenes.

Para la adquisición de las imágenes de VRIE se utilizó la misma gama cámara marca *General Electric*©, modelo *millenium MPR/MPS*; constituida de un solo cabezal con un arreglo de 64 tubos fotomultiplicadores; equipada con un colimador de hoyos paralelos de baja energía y alta resolución; con una calibración del pico de energía centrado en 140 KeV y una uniformidad del detector con variación menor del 5 % [68]. Las imágenes fueron adquiridas con una matriz de 64X64 pixeles con un zoom en la adquisición de 1.33.

### 5.4.1. Robot cardíaco dinámico.

Los contenedores del RCD fueron llenados con una solución radioactiva de 75-200 MBq de Tc-99m, con 100 ml para el contenedor ventricular y 300 ml para el

contenedor de actividad de fondo. En ambos contenedores se verificaron que no existieran burbujas de aire para garantizar la homogeneidad de la actividad. Durante la calibración del RCD, se removió el contenedor de actividad de fondo y se adquirieron imágenes representativas de la fin de diástole y fin de sístole para ajustar la fracción de expulsión deseada. El detector de la gama cámara fue colocado perpendicular al RCD con una mínima distancia entre el contenedor ventricular y el colimador de hoyos paralelos de baja energía y alta resolución. Se adquirieron las imágenes con una frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto, ajustando la fracción de expulsión a 30%,60% y 80% respectivamente, con y sin contenedor de actividad de fondo; para un total de 6 conjuntos de imágenes. Se obtuvieron un total de 16 cuadros por cada conjunto de imagen, con una densidad de 300 Kcuentas por cuadro y con un tamaño de 64X64 pixeles.

#### **5.4.2. Sujetos de estudio.**

El marcado de eritrocitos se llevó a cabo mediante la técnica modificada *in vivo/in vitro* [69] con 740 a 925 MBq de Tc99m utilizando el Kit UltraTag . La señal de ECG fue continuamente monitoreada para asegurar que la adquisición de las imágenes estuviera sincronizada con la onda R. Para eliminar extrasístoles ventriculares durante la adquisición de las proyecciones se estableció una ventana de aceptación de latidos alrededor del 20% de la frecuencia cardiaca promedio. Las imágenes fueron adquiridas en la proyección oblicua anterior izquierda (OAI) con una incidencia del detector entre 30° y 60° con el objetivo de obtener la mejor definición del ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD). Se obtuvieron un

total de 16 cuadros con una densidad de 300,000 cuentas por cuadro.

## 5.5. Definición de índices de las imágenes de fase

Las imágenes adquiridas fueron procesadas utilizando MatLab©(2007a, The MathWorks Inc.) y filtradas por medio de un filtro pasa-bajas con un kernel de 5X5 píxeles y una desviación estándar de 5, con el objetivo de eliminar el contenido de alta frecuencia de las imágenes y poder delimitar los contornos de las cavidades ventriculares. Las imágenes de fase por FoPI, FaPI y FaPI<sub>m</sub>, fueron generadas como se describió en la sección 5.2. Se estableció un umbral del 10% del valor máximo del pixel en la imagen de amplitud de Fourier para excluir la radiación de fondo. Las imágenes de fase fueron desplegadas utilizando una escala de color continua correspondiente a ángulos entre 0<sup>o</sup> y 360<sup>o</sup>. Las regiones del VI, VD y la masa ventricular (V) fueron delimitadas manualmente sobre cada imagen de fase por medio de un experto ciego a las condiciones de los sujetos y/o simulaciones. Un histograma de fase fue generado por cada una de las regiones de interés evaluadas (ROI), con el valor del ángulo en las abscisas y la frecuencia de aparición del ángulo en las ordenadas, con un intervalo de clase de 6<sup>o</sup>. Para cada sujeto se calcularon los índices promedio ( $\bar{\Phi}$ ), desviación estándar ( $S_{\Phi}$ ) y la moda ( $M_{\Phi}$ ) definidas como:

$$\bar{\Phi}_{ROI} = \frac{\sum_{i,j}^n \Phi_{i,j}}{n} \quad (5.24)$$

$$S_{\Phi} = \sqrt{\frac{\sum_{i,j}^n \Phi_{i,j}^2 - \bar{\Phi}_{ROI}^2}{n - 1}} \quad (5.25)$$

donde  $\Phi_{i,j}$  es el  $(i, j)$ -ésimo valor de la imagen de fase en la región de interés de tamaño  $n$ . La moda ( $M_\Phi$ ) es el valor de  $\Phi_{i,j}$  con mayor frecuencia en la región de interés.

Estos índices son considerados como el conjunto de características que describen el patrón de contracción ya que se han utilizado como indicadores de riesgo y pronóstico en la práctica clínica[12] (*c.f.* 2.4.3.4).

## 5.6. Análisis estadístico

Todas las mediciones están reportadas como el valor promedio  $\pm$  desviación estándar, con excepción de los índices de las imágenes de fase, debido a que no cumplieron los criterios de normalidad.

La comparación de los índices de las imágenes de fase entre poblaciones fue realizada mediante la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes, considerando un nivel de significancia  $p \leq 0.05$  [70, 71]. Debido a que dicha prueba opera con la mediana de los 2 grupos en comparación, se reporta el valor de la mediana y los percentiles 25 y 75 para cada índice.

Los índices de verosimilitud fueron calculados mediante el programa *R* [65]. Los eigenvalores, los porcentajes de contribución y los índices de verosimilitud de las poblaciones de estudio fueron comparados mediante la prueba *t de Student* para muestras independientes con un nivel de significancia  $p \leq 0.05$ .

En todas las pruebas estadísticas se utilizó el programa SPSS©versión 10.0, sobre el sistema operativo *Windows*©.

# Capítulo 6

## Resultados

### 6.1. Análisis de factores

Las figuras 6.1 y 6.2 muestran las 3 eigenimágenes más significativas ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ , ver ecuación 5.5), para patrones de contracción normales y anormales obtenidas de imágenes de VRIE simuladas (figura 6.1), de imágenes de sujetos control, de sujetos con BCRIHH y de sujetos con MCD (figura 6.2)

Se puede observar que las primeras eigenimágenes correspondientes a  $F_1$  de las VRIE simuladas (figuras 6.1.A y 6.1.D) presentan sus valores máximos en las regiones auriculares y ventriculares; mientras que las eigenimágenes correspondientes a  $F_2$  (figuras 6.1.B y 6.1.E) muestran un patrón opuesto en las cavidades ventriculares (valores máximos negativos) comparadas con las regiones auriculares (valores máximos positivos). En la tercer eigenimagen ( $F_3$ ) con patrón de contracción normal (figuras 6.1.C), los valores negativos están localizados en la periferia de las regiones ventriculares, mientras que los valores máximos se encuentran

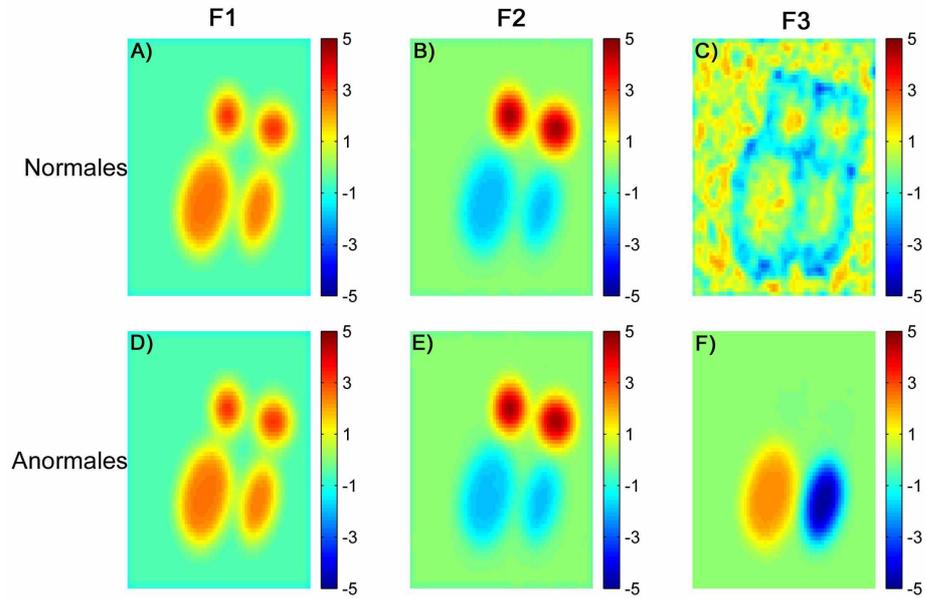


Figura 6.1: Tres de las eigenimágenes más representativas ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para imágenes simuladas con patrón de contracción normal (A, B, C) y anormal (D, E, F).

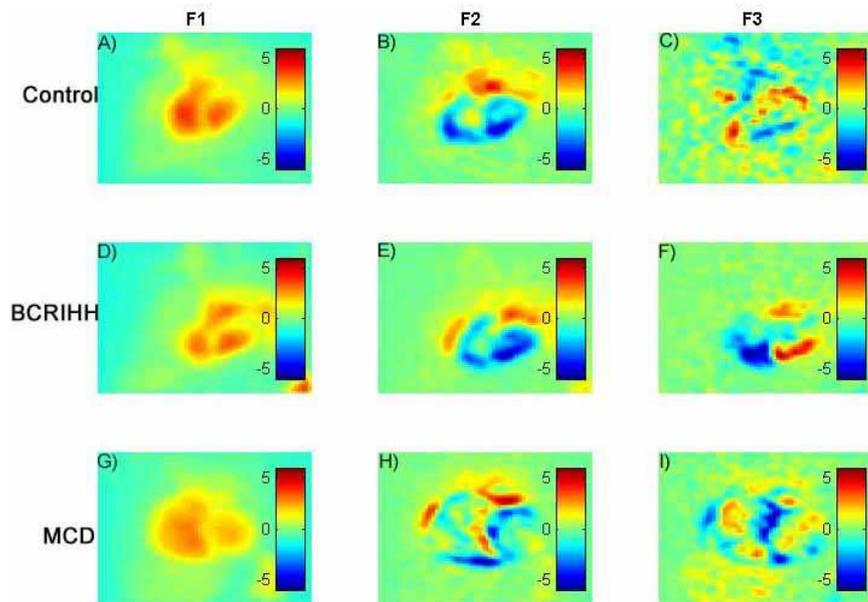


Figura 6.2: Tres de las eigenimágenes más representativas ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para imágenes de VRIE de un sujeto control (A, B, C), de un sujeto con BCRIHH(D, E, F) y de un sujeto con MCD(G, H, I) respectivamente.

localizados dentro de las cavidades ventriculares, pero con un patrón de distribución aleatorio. Sin embargo, cuando existe un patrón de contracción anormal, los valores máximos de la tercer eigenimagen están claramente distribuidos en la región ventricular (figura 6.1.F), con los valores positivos en el VD y los negativos en el VI. Estos patrones fueron observados para todas las imágenes simuladas con patrón de contracción normal o anormal.

En las poblaciones de sujetos estudiados, las eigenimágenes correspondientes a  $F_1$  (figuras 6.2.A, 6.2.D y 6.2.G) tienen sus valores máximos positivos en la región ventricular; para  $F_2$  (figuras 6.2.B, 6.2.E y 6.2.H) tiene una distribución inversa en la región ventricular comparada con la región auricular, lo que es similar en las imágenes simuladas. En la tercer eigenimagen con patrón de contracción normal (figura 6.2.C) los valores máximos no están espacialmente definidos. Sin embargo, cuando existe un patrón de contracción anormal, como en el caso de sujetos con BCRIHH y con MCD, en las eigenimágenes correspondientes a  $F_3$  (figuras 6.2.F y 6.2.I), los valores máximos están concentrados dentro de las cavidades ventriculares. En el caso de BCRIHH existe disincronía interventricular (contracción del VI retrasada respecto al VD), mientras que en la MCD existe disincronía interventricular e intraventricular (contracción heterogénea intrínseca del VD o del VI). Las imágenes de  $F_3$  para estas poblaciones reflejan dicho comportamiento.

### **6.1.1. Imágenes simuladas.**

Con el objetivo de identificar las diferencias entre patrones de contracción regional, se graficaron los diagramas de dispersión al proyectar los tres factores más

significativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para el VI, el VD y la región auricular. La figura 6.3 ilustra los diagramas de dispersión para una imagen simulada con patrón de contracción normal y la figura 6.4 con un patrón de contracción anormal.

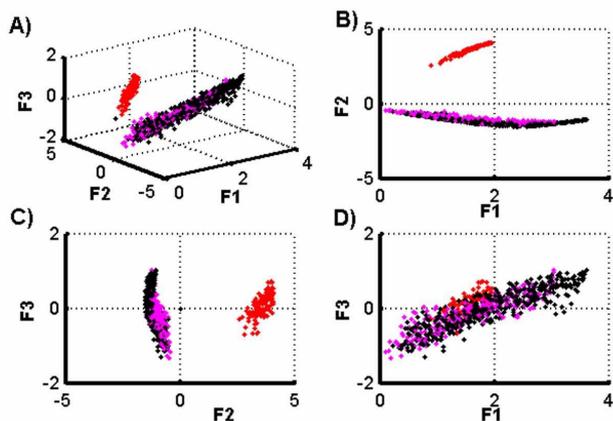


Figura 6.3: Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) obtenidos de una simulación con patrón de contracción normal (VD en magenta, VI en negro y región auricular en rojo).

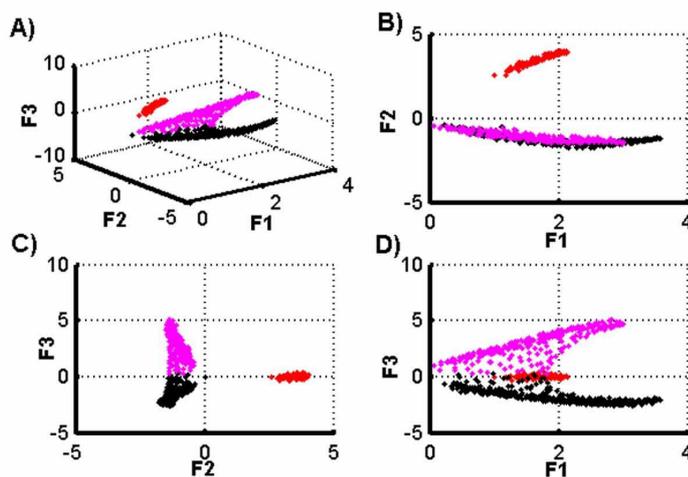


Figura 6.4: Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) obtenidos de una simulación con patrón de contracción anormal (VD en magenta, VI en negro y región auricular en rojo).

Las figuras 6.3.A y 6.4.A muestran la proyección tridimensional de  $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ; donde resulta evidente la separación de la información de la región auricular respecto a la ventricular. Sin embargo, mientras que en 6.3.A existe un traslape de los factores que representan la región ventricular, en 6.4.A existe una ligera separación, lo que indica las diferencias en la contracción del VD respecto del VI. Las figuras 6.3.B y 6.4.B ilustran una proyección de  $F_1$  vs  $F_2$ , donde resulta evidente la separación de la información correspondiente a la región auricular respecto a la ventricular. Sin embargo, la información correspondiente a los factores ventriculares se encuentra traslapada; por lo tanto, en esta proyección no se puede observar la anomalía en la contracción ventricular. Cuando se proyecta la información de  $F_3$  vs  $F_2$  (figuras 6.3.C y 6.4.C), y  $F_3$  vs  $F_1$  (figuras 6.3.D y 6.4.D), se observa una clara separación entre la información del VD respecto al VI en presencia de una anomalía en el patrón de contracción ventricular.

Con el objetivo de analizar la contribución de cada factor, la figura 6.5 muestra el comportamiento promedio de los eigenvalores calculados para el conjunto de simulaciones con patrón de contracción normal y anormal.

En ambos casos, las magnitudes de los eigenvalores y el porcentaje de contribución de los 2 primeros factores fueron similares y más representativos comparados con los subsecuentes. Sin embargo, para un patrón de contracción anormal, se observa que la magnitud del tercer eigenvalor ( $2.60 \times 10^2 \pm 1.77 \times 10^2$ ) fue significativamente mayor tanto para los eigenvalores subsecuentes como para el factor correspondiente a una simulación normal ( $1.40 \times 10^{-1} \pm 2.11 \times 10^{-1}$ ). También se observó una diferencia significativa en la contribución del tercer factor de la contracción anormal ( $9.13 \times 10^{-1} \pm 5.94 \times 10^{-1} \%$ ) comparada con la contracción normal

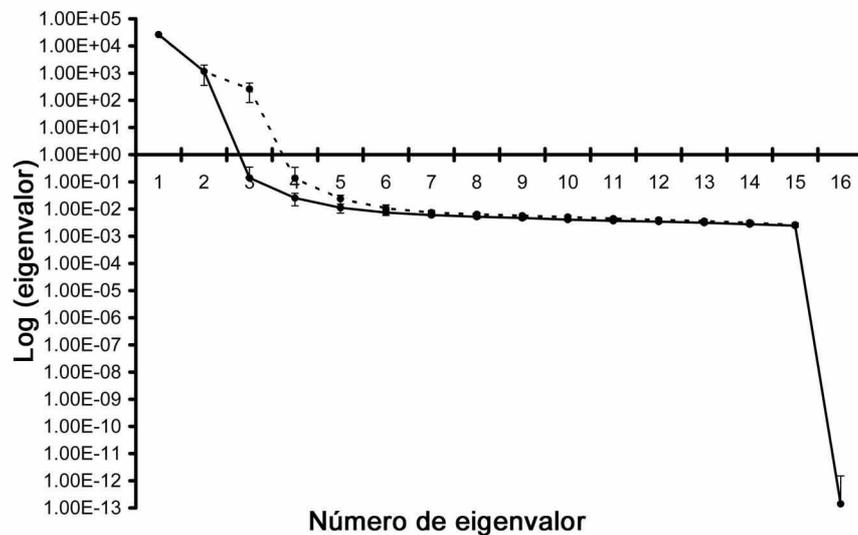


Figura 6.5: Eigenvalores para las imágenes simuladas con patrón de contracción normal (línea punteada) y un patrón de contracción anormal (línea punteada)

$(4.92 \times 10^{-4} \pm 7.24 \times 10^{-4} \%)$ .

### 6.1.2. Población de sujetos Control, con BCRIHH y con MCD.

Las figuras 6.6, 6.7 y 6.8 muestran los diagramas de dispersión obtenidos al proyectar los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) de las regiones del VD y del VI, para un conjunto de imágenes de un sujeto control, un sujeto con BCRIHH y un sujeto con MCD, respectivamente. En estos diagramas, la información correspondiente a la región auricular ha sido eliminada debido a que, en las imágenes adquiridas en la proyección oblicua anterior izquierda, las regiones ventriculares se superponen a las auriculares.

Similarmente a los resultados de las imágenes simuladas, los diagramas de dispersión de los sujetos de estudio muestran que la información del VD y del VI se traslapan para el caso de un patrón de contracción normal (Figura 6.6), así como

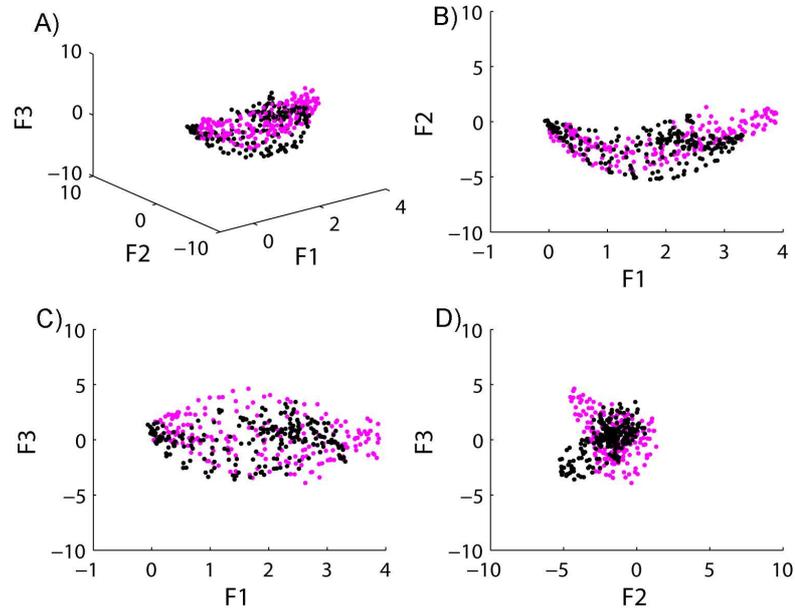


Figura 6.6: Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para un sujeto control (VD en magenta y VI en negro).

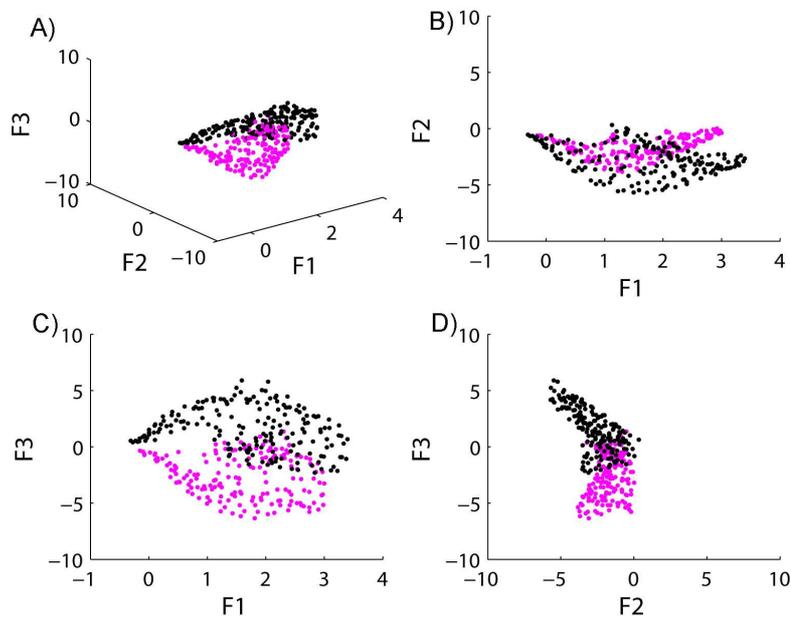


Figura 6.7: Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para un sujeto con BCRIHH (VD en magenta y VI en negro).

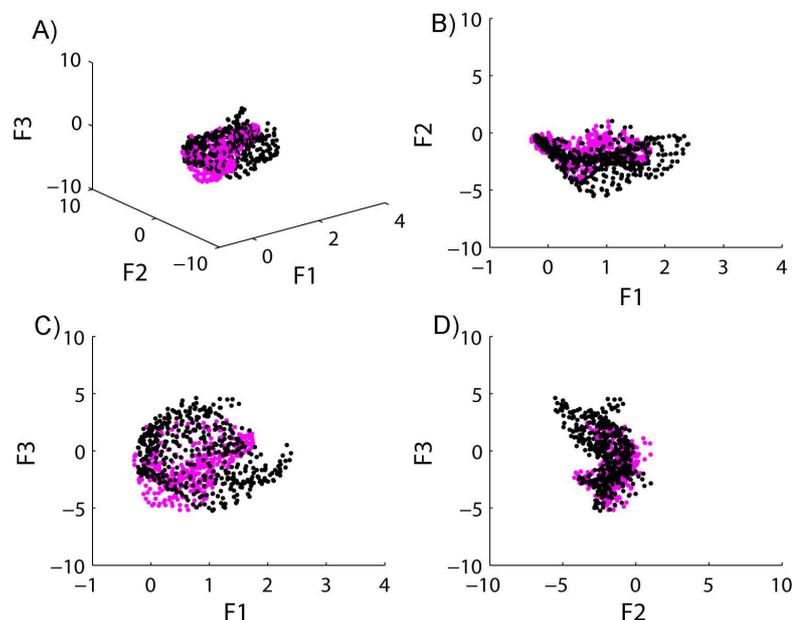


Figura 6.8: Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) para un sujeto con MCD (VD en magenta y VI en negro).

en las proyecciones de  $F_1$  vs  $F_2$  para un patrón de contracción anormal (figuras 6.7.B y 6.8.B). Sin embargo, cuando existe asincronía interventricular como en el caso de los sujetos con BCRIHH, resulta necesario incorporar la información correspondiente a  $F_3$  para obtener una clara separación entre las regiones (figuras 6.7.A, 6.7.C y 6.7.D). En el caso de los sujetos con MCD, que tienen asincronía interventricular e intraventricular (figura 6.8), la dispersión de la información tiende a separarse en las proyecciones donde se incorpora la información de  $F_3$  (figuras 6.8.A, 6.8.C y 6.8.D). Sin embargo, se puede observar que esta separación no es tan evidente como en el caso de los sujetos con BCRIHH. Esto puede ser explicado por la dilatación ventricular, la asincronía interventricular e intraventricular que tienen estos sujetos.

La figura 6.9 muestra las magnitudes de los eigenvalores calculados para sujetos control, los sujetos con BCRIHH y los sujetos con MCD.

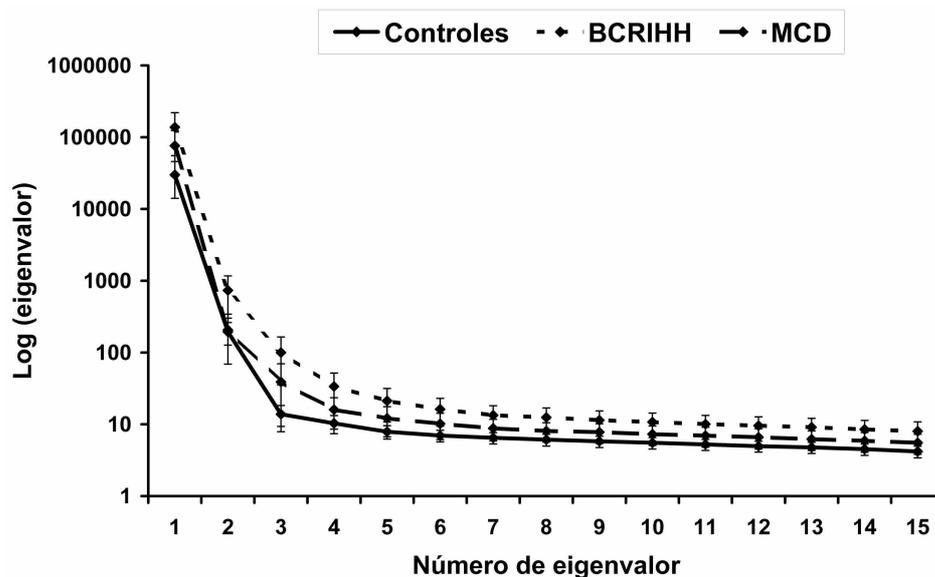


Figura 6.9: Eigenvalores promedio calculados de las imágenes de los sujetos Control (línea continua), de sujetos con BCRIHH (línea punteada) y de sujetos con MCD (línea semi continua)

Como en el caso de las imágenes simuladas, los 2 factores más representativos proporcionan la mayor contribución de la información (99.67% para los Controles, 99.78% para los sujetos con BCRIHH y 99.77% para los sujetos con MCD). Además, para la poblaciones con cardiopatía observamos que la magnitud del tercer eigenvalor ( $100.03 \pm 64.64$  para BCRIHH y  $38.82 \pm 30.94$  para MCD) fue significativamente mayor, tanto para los correspondientes eigenvalores subsecuentes, como para el calculado para la población de sujetos Control ( $13.81 \pm 4.47$ ). En el tercer eigenvalor de la población con BCRIHH se observó un incremento significativo en el porcentaje de contribución comparado con el grupo Control ( $0.05 \pm 0.01\%$  a

0.08±0.04 % respectivamente).

Derivado de estos resultados, en este proyecto proponemos un método (FaPIIm) que reconstruya la imagen de fase al relacionar el tercer factor ( $F_3$ ) con el primer factor ( $F_1$ ) mediante un modelo aditivo, con el propósito de resaltar la actividad ventricular (ver ecuación 5.17).

## 6.2. Análisis de las imágenes de fase.

### 6.2.1. Robot cardiaco dinámico.

La figura 6.10 ilustra un ejemplo de las imágenes de fase calculadas por Fourier (FoPI), factorial (FaPI) y por el método propuesto (FaPIIm); con su correspondiente histograma de fase. La tabla 6.1 especifica las medianas de los índices (definidos en la sección 5.5), para las imágenes de fase del RCD programado a una frecuencia de 80 latidos/minuto, con fracción de expulsión de 30 %, 60 % y 80 %, con y sin actividad de fondo. Los índices fueron calculados considerando la región de la masa ventricular.

Cuadro 6.1: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FoPI, FaPI y FaPIIm para las imágenes del RCD considerando toda la región ventricular.

Índice	FoPI (n=6)	FaPI (n=6)	FaPIIm (n=6)
$\bar{\Phi}$	79.1 (79.07, 79.25)	95.39 (90.2, 101.28)	106.27 (99.69, 112.12)
$S_{\Phi}$	1.2 (1.05, 1.57)	34.09 (31.59, 39.38)	55.25 (52.06, 69.36)
$M_{\Phi}$	78 (78, 78)	123 (120, 126)	75 (72, 78)

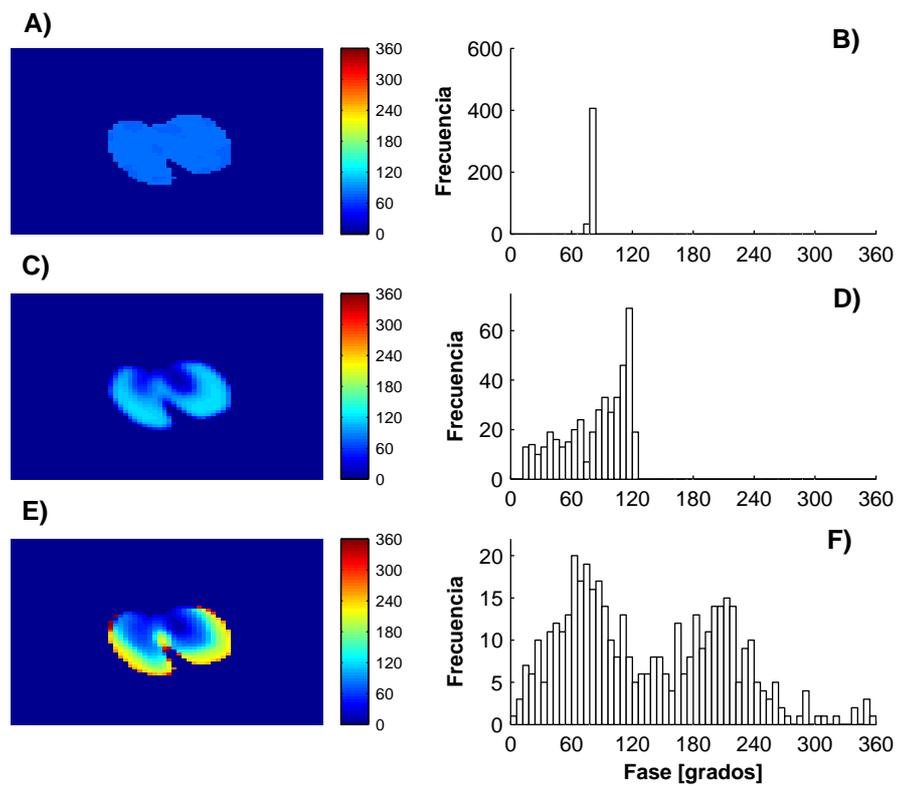


Figura 6.10: Imágenes de fase obtenidas por el método de Fourier (A), Factorial (C) y el Propuesto (E) con sus histogramas correspondientes (B, D y F) usando el robot cardíaco dinámico, con una fracción de expulsión de 80 % y con una frecuencia cardíaca de 80 latidos/minuto.

La figura 6.10 muestra que FoPI explica el patrón de contracción con una imagen de fase homogénea (figura 6.10.A), mientras que FaPI y FaPIIm muestran la secuencia de contracción con mayor detalle (figuras 6.10.C y 6.10.E). También puede observarse que las regiones lateral e inferior de las cavidades ventriculares presentan mayor defasamiento comparados con las regiones centrales y superiores del RCD. Sin embargo, cuando se incorporó la información del tercer factor (6.10.E) FaPIIm mostró un índice de dispersión mayor (55.25 (52.06, 69.36)) comparado con FaPI (34.09 (31.59, 39.38)) y con FoPI (1.2 (1.05, 1.57)), lo que sugiere que FaPIIm ofrece mayor información sobre la secuencia de contracción ventricular.

### **6.2.2. Imágenes simuladas.**

La figura 6.11 muestra las imágenes de fase por FoPI, FaPI y FaPIIm obtenidas de un conjunto de imágenes simuladas con patrón de contracción normal y anormal respectivamente. Aunque FaPIIm contiene mayor información, los índices fueron calculados y analizados con el objetivo de sintetizar y comparar las imágenes en estudio. Las tablas 6.2, 6.3 y 6.4 especifican los índices (definidos en la sección 5.5), de las imágenes de fase calculados para el conjunto de 13 imágenes simuladas con patrón de contracción normal y 13 con patrón de contracción anormal.

En la secuencia de imágenes simuladas con un patrón de contracción normal, las imágenes de fase obtenidas por FaPI y FaPIIm (figuras 6.11.B y 6.11.C, respectivamente), explican la secuencia de contracción ventricular en detalle y muestran mayor defasamiento en las región lateral e inferior en comparación con las regio-

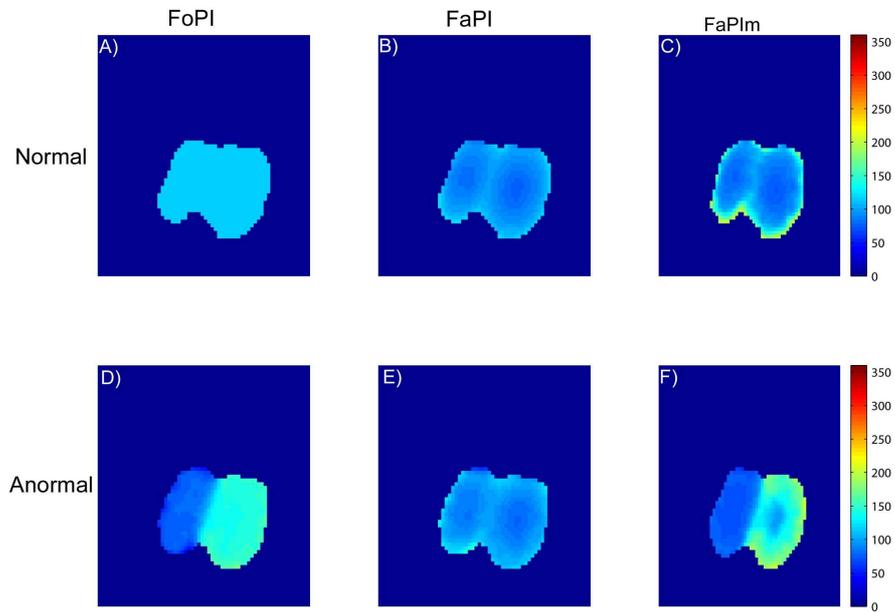


Figura 6.11: Imágenes de fase calculadas por FoPI, FaPI y FaPIm para una imagen simulada con patrón de contracción normal (A, B y C) y otra anormal (D, E y F)

Cuadro 6.2: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FoPI para el conjunto imágenes simuladas con patrón de contracción normal y anormal. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

Región	Índice	Normal (n=13)	Anormal (n=13)
VD	$\bar{\Phi}$	102.83 (102.73, 102.95)	83.89 (83.83, 85.14)*
	$S_{\Phi}$	0.18 (0.16, 0.27)	4.07 (3.73, 4.11)*
	$M_{\Phi}$	102 (102, 102)	78 (78, 84)*
VI	$\bar{\Phi}$	102.88 (102.71, 103.06)	145.15 (143.15, 145.27)*
	$S_{\Phi}$	0.23 (0.18, 0.29)	7.99 (7.28, 8.22)*
	$M_{\Phi}$	102 (102, 102)	138 (138, 138)*

Cuadro 6.3: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FaPI para el conjunto imágenes simuladas con patrón de contracción normal y anormal. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

Región	Índice	Normal (n=13)	Anormal (n=13)
VD	$\bar{\Phi}$	89.21 (88.48, 89.86)	89.31 (88.54, 90.29)
	$S_{\Phi}$	10.76 (10.45, 11.72)	11.92 (11.38, 13.22)*
	$M_{\Phi}$	78 (78, 78)	78 (78, 78)
VI	$\bar{\Phi}$	91.95 (90.68, 92.34)	96.16 (95.40, 96.67)*
	$S_{\Phi}$	12.15 (11.17, 12.25)	18.89 (18.44, 18.98)*
	$M_{\Phi}$	84 (78, 84)	84 (84, 84)

Cuadro 6.4: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por Fa-Plm para el conjunto imágenes simuladas con patrón de contracción normal y anormal. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

Región	Índice	Normal (n=13)	Anormal (n=13)
VD	$\bar{\Phi}$	101.55 (87.1, 108.97)	69.63 (69.35, 70.11)*
	$S_{\Phi}$	35.34 (12.83, 43.12)	7.16 (7.08, 7.39)*
	$M_{\Phi}$	78 (72, 78)	66 (66, 66)*
VI	$\bar{\Phi}$	106.15 (88.44, 120.46)	190.28 (190.23, 190.42)*
	$S_{\Phi}$	33.88 (13.74, 46.44)	11.76 (11.7, 11.79)*
	$M_{\Phi}$	78 (72, 78)	186 (186, 186)*

nes central y superior; por lo tanto, estas imágenes están caracterizadas por tener mayor dispersión de los datos. Sin embargo, cuando existe un retraso en la contracción del VI respecto del VD, solo FoPI (figura 6.11.D) y FaPIIm (figura 6.11.F) resaltan dicha anomalía. Las comparaciones estadísticas de los índices muestran que FoPI y FaPIIm identifican las diferencias entre los patrones de contracción normal y anormal; sin embargo, FaPI no es capaz de identificar las diferencias en los índices calculados para el VD y el VI.

### **6.2.3. Población de sujetos Control, con BCRIHH y con MCD.**

La figura 6.12 muestra las imágenes de fase calculadas por FoPI, FaPI y FaPIIm para un sujeto Control, para un sujeto con BCRIHH y para un sujeto con MCD. Las tablas 6.5, 6.6 y 6.7, muestran los índices (definidos en la sección 5.5) de las imágenes de fase de todos los sujetos de estudio. Las reconstrucciones de las imágenes de fase por FaPIIm en estas poblaciones fueron calculadas (ver ecuación 5.17) previa selección sistemática de la dirección del tercer factor ( $F_3$ ), de tal forma que fue consistente en todos los estudios.

Similar al caso de las imágenes simuladas, las imágenes de fase para los sujetos control calculadas por FaPI y FaPIIm (figuras 6.12.B y 6.12.C; respectivamente), muestran la secuencia de contracción con mayor detalle y por lo tanto tienen mayor dispersión de los datos. Sin embargo, para los sujetos con cardiopatía, caracterizados por un retraso en la contracción ventricular (sujetos con BCRIHH) y los que tienen aunada a una asincronía de contracción intraventricular (sujetos con MCD) en el ventrículo izquierdo; solo la imagen de fase reconstruida por el méto-

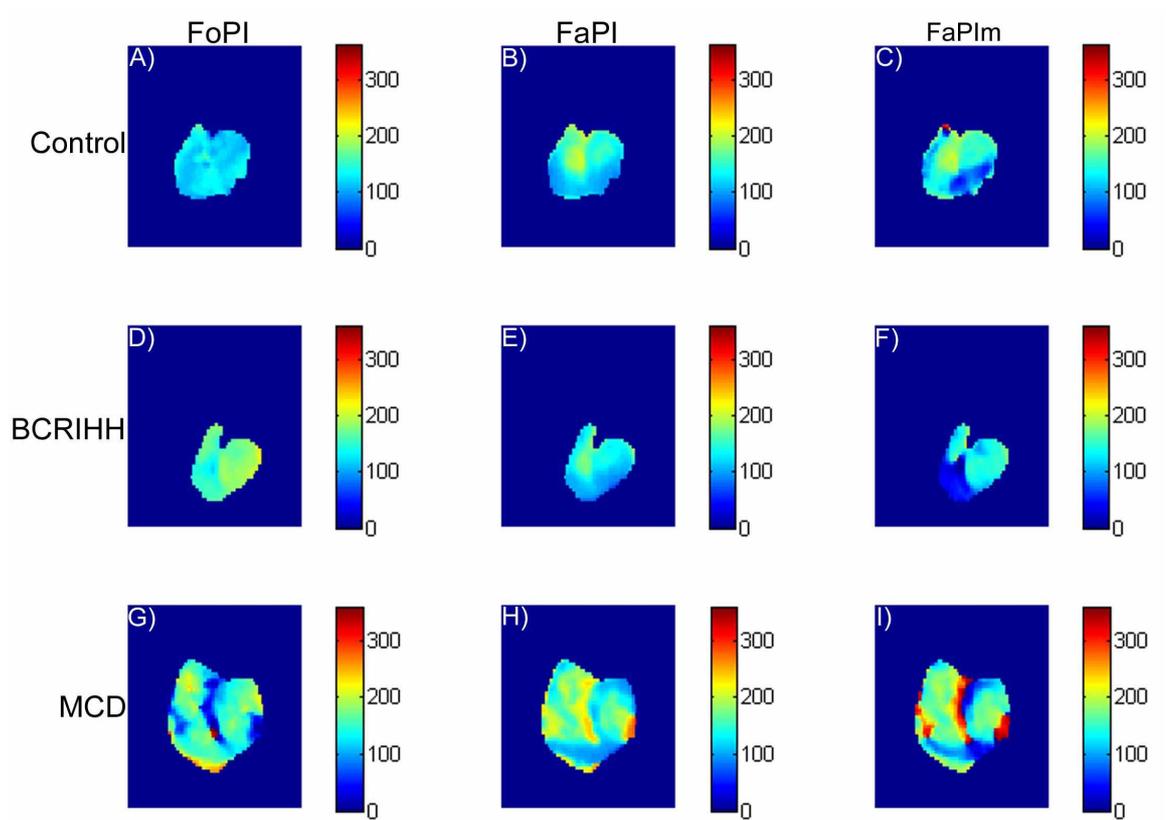


Figura 6.12: Imágenes de fase calculadas por FoPI, FaPI y FaPIm para un sujeto Control (A, B y C), para un sujeto con BCRIHH (D, E y F) y para un sujeto con MCD (G, H e I).

Cuadro 6.5: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FoPI para las poblaciones de estudio. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

	Índice	Control (n=23)	BCRIHH (n=15)	MCD (n=15)
<b>VD</b>	$\bar{\Phi}$	124.11 (119.09, 138.67)	139.57 (123.19, 154.03)*	156.11 (130.41, 179.1)*
	$S_{\Phi}$	14.44 (11.86, 14.85)	11.65 (10.45, 18.28)	44.92 (29.92, 58.89)*
	$M_{\Phi}$	126 (114, 136.5)	138 (120, 154.5)*	144 (123, 156)*
<b>VI</b>	$\bar{\Phi}$	123.71 (119.54, 136.90)	169.46 (156.68, 184.28)*	171.39 (121.22, 200.6)*
	$S_{\Phi}$	11.1 (8.54, 10.62)	12.67 (10.1, 15.1)	43.10 (35.12, 57.04)*
	$M_{\Phi}$	120 (114, 132)	168 (150, 180)*	144 (130.5, 201)*

Cuadro 6.6: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FaPI para las poblaciones de estudio. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

	Índice	Control (n=23)	BCRIHH (n=15)	MCD (n=15)
<b>VD</b>	$\bar{\Phi}$	133.48 (128.88, 137.24)	125.17 (120.18, 132.65)*	141.13 (130.02, 152.14)
	$S_{\Phi}$	25.89 (22.13, 27.15)	24.20 (17.25, 24.9)*	35.44 (28.94, 38.64)*
	$M_{\Phi}$	108 (108, 114)	102 (96, 106.5)*	114 (96, 126)
<b>VI</b>	$\bar{\Phi}$	115.71 (112.26, 122.51)	120.62 (108.37, 127.53)	140.30 (131.71, 150.07)*
	$S_{\Phi}$	21.01 (15.67, 22.03)	14.63 (12.94, 23.41)	37.44 (34.43, 46.37)*
	$M_{\Phi}$	102 (96, 102)	102 (97.5, 106.5)	102 (96, 147)

Cuadro 6.7: Medianas (percentil 25, percentil 75) de los índices calculados por FaPI<sub>m</sub> para las poblaciones de estudio. \* indica diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) mediante la prueba Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para muestras independientes.

	Índice	Control (n=23)	BCRIHH (n=15)	MCD (n=15)
<b>VD</b>	$\bar{\Phi}$	128 (124.38, 136.1)	74.65 (61.05, 80.35)*	144.55 (104.54, 155.83)
	$S_{\Phi}$	37.11 (28.78, 41.79)	39.02 (31.72, 60.33)*	48.57 (43.57, 69.72)*
	$M_{\Phi}$	138 (126, 150)	48 (37.5, 54)*	144 (34.5, 166.5)
<b>VI</b>	$\bar{\Phi}$	110.73 (106.6, 115.54)	137.65 (126.54, 144.88)*	141.92 (128.06, 153.98)*
	$S_{\Phi}$	34.16 (29.1, 34.91)	19.73 (15.38, 22.7)*	57.30 (33.75, 71.68)*
	$M_{\Phi}$	102 (85.5, 130.5)	144 (132, 148.5)*	144 (127.5, 162)*

do propuesto (FaPI<sub>m</sub>) permite resaltar con mayor detalle las anomalías en la contracción.

En los índices calculados para las poblaciones de los sujetos anormales se observa que solo FoPI y FaPI<sub>m</sub> permiten identificar el retraso en la contracción interventricular en los sujetos con BCRIHH y con MCD, al mostrar un incremento en  $\bar{\Phi}$  del VI respecto al VD. Además, cuando la contracción interventricular e intraventricular es anormal, como sucede en los sujetos con MCD, el valor de  $S_{\Phi}$  aumenta para cada cavidad y difiere estadísticamente de la población del grupo de sujetos control. FaPI no fue lo suficientemente sensible para identificar dichas anomalías en el patrón de contracción.

$S_{\Phi}$  calculado por FoPI, es un parámetro que se ha utilizado para explicar la el grado de disincronía en la contracción ventricular (interventricular o intraven-

tricular) [12], asumiendo que un patrón de contracción normal está caracterizado por una contracción homogénea e instantánea; por lo tanto, existe una mínima dispersión de los ángulos de fase respecto al valor promedio ( $\bar{\Phi}$ ). Sin embargo, el método propuesto (FaPI<sub>m</sub>) no asume una contracción homogénea ya que permite diferenciar los patrones regionales en la contracción aún en presencia de contracción normal. Esta característica de FaPI<sub>m</sub> expone cierta limitación sobre  $S_{\Phi}$  para ser considerado un parámetro que refleje la sincronía ventricular, ya que como se puede observar en las tablas 6.5 y 6.7, mientras que FoPI no muestra diferencias significativas en  $S_{\Phi}$  para los sujetos con BCRIHH, lo que implicaría que no existe asincronía de contracción intraventricular en esta población, FaPI<sub>m</sub> si muestra diferencias significativas en dicho índice, tanto para el VD como para el VI.

No obstante a las posibles limitaciones que presenta el análisis de los índices extraídos de la distribución estadística de los ángulos de fase y con la ventaja de que FaPI<sub>m</sub> representa con mayor detalle la secuencia de contracción, existe la necesidad de tener un índice que refleje el grado de asincronía ventricular. Por lo que proponemos un índice que refleje la anormalidad en el patrón de contracción derivado de un modelo de la función de distribución de probabilidad de los tres factores más representativos de una población de sujetos considerados normales.

### 6.3. Modelo de la función de distribución de probabilidad de los factores mediante una mezcla de funciones gaussianas.

Se calcularon los modelos para la función de distribución de probabilidad (fdp) de los tres factores más significativos para 6 grupos, con 10 sujetos por grupo, seleccionados aleatoriamente de un total de 23 sujetos control. Los modelos fueron contruidos mediante una mezcla de funciones gaussianas. El número de componentes de cada modelo fue determinado considerando el mínimo valor del criterio de información de Bayes (CIB) [59, 64], el cual indica que entre menor sea el CIB existe mayor confianza para la elección del número de componentes en el modelo. La tabla 6.8, muestra las características para cada modelo.

Cuadro 6.8: Características de los modelos que describen el patrón de contracción por cada grupo. CIB = Criterio de información de Bayes, Loglikelihood= -logaritmo del valor de verosimilitud, VEV= Elipsoidal, igual forma, orientación variable; VVV= Elipsoidal, variando volumen, forma y orientación

Modelo	Forma	Número de componentes	CIB	Loglikelihood
1	VVV	5	34258.15	16928.97
2	VVV	5	34094.83	16847.28
3	VEV	8	34502.55	16984.84
4	VEV	6	33676.04	16597.08
5	VVV	5	32863.10	16232.13
6	VEV	8	34502.55	16984.84

Se consideró al modelo 5 como el modelo que mejor describe la función de distribución de probabilidad de los 3 factores más representativos del grupo de sujetos control, ya que tienen los valores mínimos de CIB y de verosimilitud, por lo tanto mayor probabilidad de que los datos sean explicados por el modelo (ver sección 5.2.2.3).

Los parámetros del peso ( $\pi$ ) y promedio ( $\mu$ ) que describen el modelo 5 se muestra en la tabla 6.9.

Cuadro 6.9: Parámetros del peso y promedio para el modelo que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control.

Función	Peso ( $\pi$ )	Promedio ( $\mu$ )
$N_1$	0.154	{0.336,-1.080,0.010}
$N_2$	0.443	{1.661,-2.524,-0.036}
$N_3$	0.139	{2.504,-1.096,-0.794}
$N_4$	0.169	{0.759,-3.283,0.160}
$N_5$	0.094	{2.710,-2.652,1.448}

Los valores de las matrices de covarianza ( $\Sigma$ ) para cada función gaussiana fueron definidas como:

$$\Sigma_{N_1} = \begin{Bmatrix} 0,131 & -0,077 & -0,003 \\ -0,077 & 0,387 & 0,027 \\ -0,003 & 0,027 & 1,046 \end{Bmatrix}; \Sigma_{N_2} = \begin{Bmatrix} 0,179 & -0,010 & -0,108 \\ -0,011 & 1,352 & 0,788 \\ -0,101 & 0,788 & 2,818 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N_3} = \begin{Bmatrix} 0,231 & 0,087 & -0,168 \\ 0,087 & 0,567 & 0,516 \\ -0,168 & 0,516 & 5,219 \end{Bmatrix}; \Sigma_{N_4} = \begin{Bmatrix} 0,165 & -0,425 & -0,026 \\ -0,425 & 1,763 & 0,290 \\ -0,026 & 0,290 & 2,120 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N_5} = \begin{pmatrix} 0,283 & 0,612 & -0,533 \\ 0,612 & 2,479 & -0,641 \\ -0,533 & -0,641 & 3,157 \end{pmatrix}$$

La figura 6.13 muestra las curvas de nivel de las las funciones gaussianas que describen el modelo, sobrepuestas sobre los 3 factores más significativos que describen la población de sujetos control. En dichas curvas de nivel se puede observar, mediante la codificación en color, la correspondencia que hace cada función gaussiana sobre los factores.

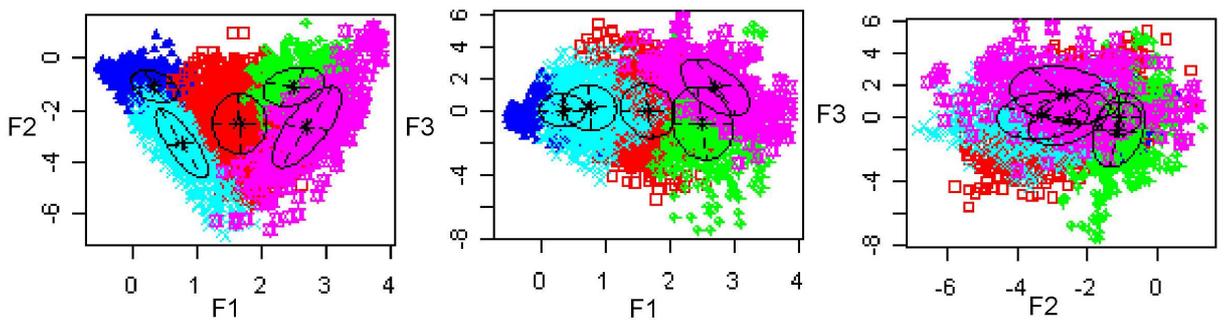


Figura 6.13: En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función

Las figuras 6.14, 6.15 y 6.16 muestran las curvas de nivel de las funciones gaussianas del modelo, sobrepuestas a los tres factores principales de un sujeto normal, un sujeto con BCRIHH y un sujeto con MCD respectivamente. En dichas figuras se puede observar como las curvas de nivel tienen un pobre ajuste para describir la información de los factores de las poblaciones con cardiopatía.

La tabla 6.10 reporta el valor de verosimilitud de los 3 factores más repre-

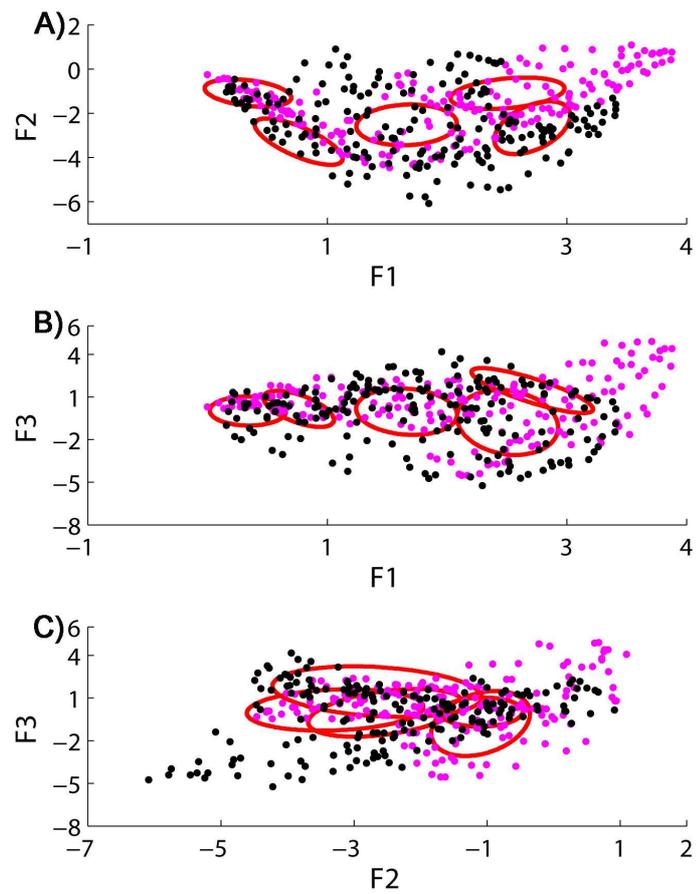


Figura 6.14: Curvas de nivel de las funciones gaussianas (en rojo) sobrepuestas en los tres factores principales de un sujeto Control que no fue considerado para el cálculo de los parámetros del modelo. En magenta la información del VD y en negro la del VI

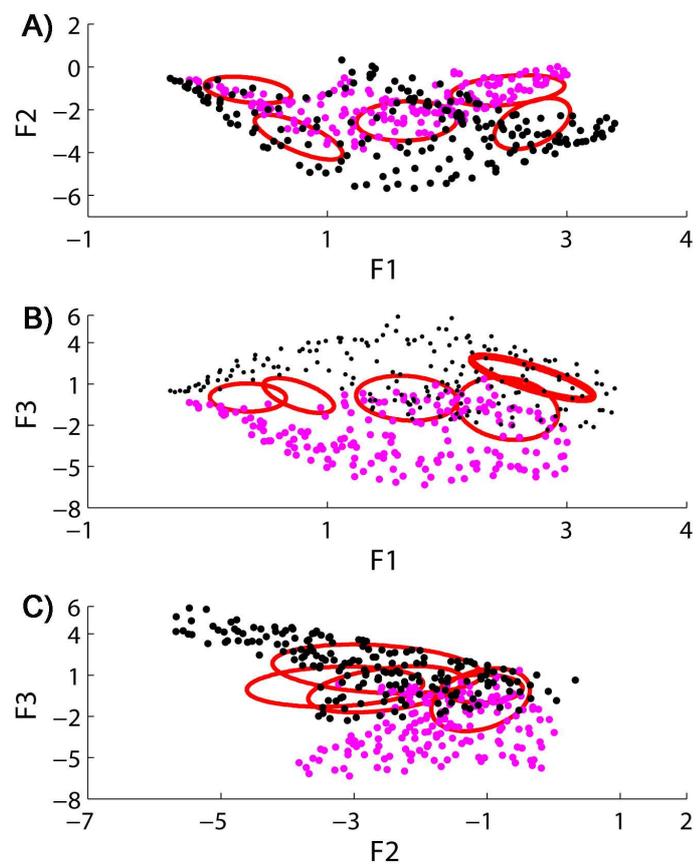


Figura 6.15: Curvas de nivel de las las funciones Gaussianas (en rojo) sobrepuestas en los tres factores principales de un sujeto con BCRIHH. En magenta la información del VD y en negro la del VI

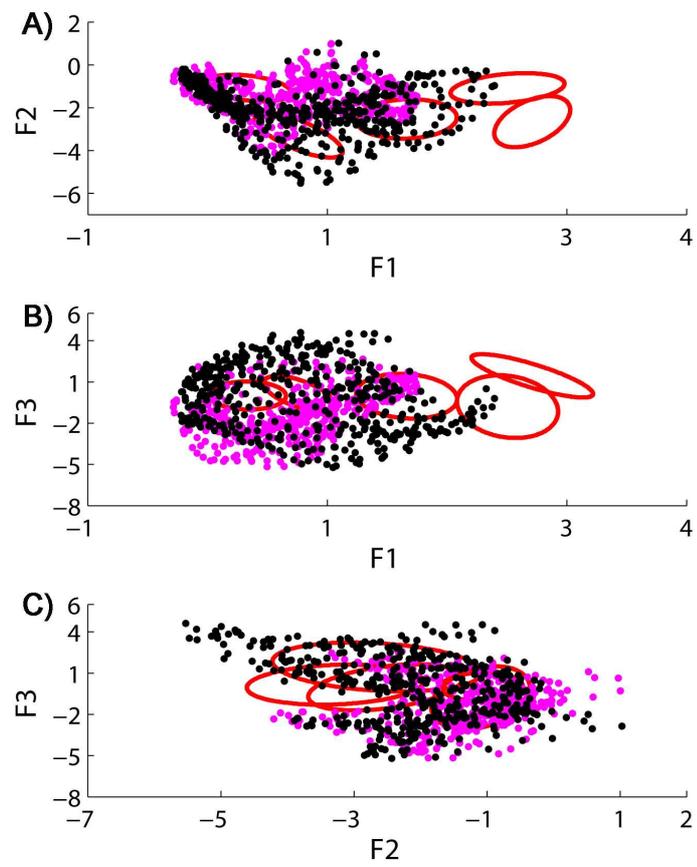


Figura 6.16: Curvas de nivel de las las funciones Gaussianas (en rojo) sobrepuestas en los tres factores principales de un sujeto con MCD. En magenta la información del VD y en negro la del VI

representativos para las poblaciones en estudio, dado el conjunto de parámetros que describen el modelo de contracción normal (ver ecuación 5.23). Asumiendo que conforme aumenta el valor de verosimilitud y se hace estadísticamente diferente al calculado para los sujetos control, indica que es menor la probabilidad de que los datos sean explicados por el modelo. En esta tabla se puede observar que el índice de verosimilitud de las poblaciones con cardiopatía son estadísticamente mayores al grupo de sujetos control, lo que sugiere que las poblaciones evaluadas tienen anomalía en el patrón de contracción ventricular. Además, la población con MCD es estadísticamente más diferente a la población de sujetos control ( $p=2.2 \times 10^{-16}$ ), lo que sugiere que es más diferente del patrón de contracción normal. Esto correlaciona con las características clínicas de los pacientes y con el deterioro en la secuencia de contracción mostrado en la imagen de fase construida por el método propuesto (ver figura 6.12)

Cuadro 6.10: Índices de verosimilitud de los sujetos Control, con BCRIHH y con MCD. \* y \*\* indican diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control con  $p=5.86 \times 10^{-6}$  y  $p=2.2 \times 10^{-16}$  respectivamente. La comparación fue realizada mediante la prueba t-student para muestras independientes

	Control (n=8)	BCRIHH (n=15)	MCD (n=15)
Verosimilitud	1.1728±0.1224	1.5468±0.048*	1.7096±0.0757**

# Capítulo 7

## Discusión

La sincronía de contracción interventricular e intraventricular juega un papel importante en la función del corazón como bomba, ya que el deterioro de la homogeneidad en la contracción puede llevar a un mal pronóstico en la evolución clínica; mientras que una restauración de la misma ha probado tener beneficios clínicos en los pacientes con IC [28]. Sin embargo, los criterios establecidos para que un sujeto sea candidato a una TRC resultan insuficientes para identificar a los que serán beneficiados con este tratamiento [72], lo que justifica el desarrollo de métodos de análisis alternos como el que se expone en este proyecto.

El análisis aquí expuesto considera únicamente la información que es representativa de la dinámica de contracción ventricular, la cual está representada en los 3 factores más significativos extraídos del AFED, con un porcentaje de contribución de 99.72 %, 99.85 % y 99.83 % para las poblaciones Control, con BCRIHH y con MCD respectivamente. Estos porcentajes de contribución difieren al reportado por Bruyant et al [62], quienes reportan una contribución del 95 %, probablemente

explicado por la muestra heterogénea de pacientes evaluados.

Los resultados de este trabajo concuerdan con los reportados por Carvailloles et al. [55]. Encontramos que, independientemente del patrón de contracción, la primer eigenimagen esta principalmente relacionada con la contracción ventricular, mientras que la segunda eigenimagen se relaciona con el comportamiento de la región auricular. Con respecto a la tercer eigenimagen, en este trabajo encontramos que presenta un patrón irregular únicamente cuando el patrón de contracción es normal. Sin embargo, cuando la contracción es anormal, esencialmente asincronía interventricular como la manifestada en el BCRIHH, la información de la tercer eigenimagen está claramente localizada en la región ventricular, resaltando la anormalidad en el patrón de contracción de esta patología.

El análisis de los diagramas de dispersión de los tres factores indica que cuando existe un patrón de contracción anormal la información del tercer factor es necesaria para visualizar la separación entre las regiones ventriculares. Este comportamiento fue cuantitativamente confirmado, debido a que observamos que la magnitud del tercer eigenvalor y su porcentaje de contribución en la representación de la imagen, son significativamente mayores que a los calculados para el patrón de contracción normal. En este sentido, el proyecto aquí expuesto aborda un análisis más detallado sobre la aplicación del AFED en la evaluación del patrón de contracción ventricular que el reportado por Carvailloles et al. [55] con imágenes de primer paso, o al reportado por Frouin et al [73] con imágenes ecocardiográficas; en los que se limitan al análisis subjetivo de los 2 primeros factores y de sus respectivos coeficientes para evaluar las anormalidades en el movimiento de las cavidades ventriculares.

En los diagramas de dispersión para los sujetos con MCD se puede observar un incremento en el número de puntos, así como una separación de la información de las cavidades ventriculares que no es tan evidente como en el caso de los sujetos con BCRIHH. Esto puede explicarse debido a que los sujetos con MCD se caracterizan por tener una dilatación ventricular importante, aunado a que cada cavidad presenta una contracción heterogénea. Por lo tanto, existe un aumento de la información así como de la dispersión en ambas cavidades. Estos hallazgos enfatizan que el análisis propuesto ofrece una herramienta alternativa para evaluar la dinámica de la contracción ventricular, y que además permite una correlación directa con el comportamiento fisiológico esperado para una determinada patología.

Respecto a la construcción de una imagen que represente la secuencia de contracción, en resultados previos derivados de este proyecto se reportó la comparación entre la imagen de fase por Fourier (FoPI) y la imagen factorial de fase (FaPI) para un grupo de sujetos control, utilizando los índices extraídos de la distribución estadística de los ángulos de cada una de estas imágenes[74]. Dicho estudio demostró que ambos métodos tienen una distribución estadística diferente, pero que visualmente FaPI correlaciona mejor con la secuencia de contracción ventricular normal. Sin embargo, en presencia de un patrón de contracción anormal, la varianza explicada de los demás factores incrementa considerablemente. Por lo tanto, FaPI tienen limitaciones para representar la secuencia en ventrículos con patrón de contracción anormal.

En resumen, en presencia de un patrón de contracción anormal, existe un cambio significativo en la contribución del tercer factor, el cual está espacialmente lo-

calizado en la región ventricular, lo que sugiere que debe ser contemplado en la construcción de la imagen factorial de fase. Estos hallazgos nos permitieron proponer un modelo aditivo entre los factores que describen el comportamiento de las regiones ventriculares ( $F_1 + F_3$ , ver ecuación 5.17), y proponer una imagen de fase (FaPI<sub>m</sub>) que refleje mejor la heterogeneidad en la contracción interventricular e intraventricular.

Una comparación cualitativa entre las imágenes de fase obtenidas por FoPI, FaPI y FaPI<sub>m</sub> (figuras 6.10.A, 6.10.B y 6.10.C) muestran que, mientras FoPI permite obtener una imagen que sintetiza la contracción ventricular normal en prácticamente un solo valor, FaPI y FaPI<sub>m</sub> muestran que las áreas externas que rodean las cavidades ventriculares presentan mayor movimiento que el resto de la región ventricular, lo que sugiere que FaPI y FaPI<sub>m</sub> muestran información más detallada sobre la progresión de la contracción y son consistentes con la función tanto del robot cardíaco dinámico, así como de las imágenes simuladas. Esta consistencia es más evidente en FaPI<sub>m</sub>, lo que sugiere que refleja la secuencia de contracción con mayor detalle. Debido a esta característica, FaPI<sub>m</sub> tiene un histograma de fase (figura 6.10.F) con mayor dispersión ( $S_{\Phi}$ ) para ambas cavidades ventriculares, por lo que los índices descriptivos son diferentes a los obtenidos por FoPI y FaPI.

Los índices de las imágenes de fase (tabla 6.1) muestran la capacidad de cada método para el mismo conjunto de imágenes de VRIE; sin embargo, el significado de los índices es conceptualmente diferente y depende de como es construida la imagen de fase (ver ecuaciones 5.3, 5.16 y 5.17). Por lo tanto, la interpretación de los índices es diferente para cada método y no pueden ser comparados estadísticamente entre si; por lo que en este proyecto se aborda la comparación entre

poblaciones de estudio.

Los índices de las imágenes simuladas normales, mostrados en las tablas 6.2, 6.3 y 6.4, muestran una similitud consistente, para cada método, entre el promedio de la contracción del VD y del VI. Sin embargo FaPI y FaPI<sub>m</sub> reflejan un patrón de contracción más heterogéneo. En la figura 6.11 se observa que la mayor parte de la información de FaPI es recuperada por FaPI<sub>m</sub>, solo con un ligero desvanecimiento de la intensidad en la periferia ventricular, lo que produce el aumento en la dispersión ( $S_{\Phi}$ ) de los ángulos de fase.

Cuando se evalúan las imágenes simuladas anormales, los índices calculados para el VD y el VI con FaPI son similares a los correspondientes para la simulación normal; esto corrobora nuevamente que FaPI no tiene la capacidad de reflejar las diferencias en los patrones de contracción. Sin embargo, cuando se incorpora la información del tercer factor, FaPI<sub>m</sub> permite discriminar la asincronía de contracción interventricular mediante un considerable incremento en la magnitud de los índices para la región del VI, y las diferencias entre las poblaciones de estudio son iguales a las calculadas por FoPI.

En las imágenes de fase de los sujetos control se observa que FaPI<sub>m</sub> recupera la información contenida en FaPI (figura 6.12), con un incremento de intensidad en la región ventricular y en su periferia. Este comportamiento es consistente con los resultados observados en las imágenes simuladas.

Cuando existe un patrón de contracción anormal, tal como el BCRIHH, en donde el patrón esperado es un retraso en la contracción del VD respecto a la del VI, FaPI<sub>m</sub> resalta claramente el retraso existente en el patrón de contracción en ambas regiones. Además, en la población con MCD, donde existe asincronía de contrac-

ción interventricular e intraventricular, FaPIIm permite identificar claramente este comportamiento al mostrar diferencias estadísticamente significativas tanto en el valor promedio como en la desviación estándar respecto del grupo control. Estos hallazgos confirman que la incorporación de  $F_3$  en la construcción de las imágenes de fase permiten una mejor descripción de la secuencia de contracción en condiciones normales y anormales.

Si bien la incorporación de  $F_3$  en la reconstrucción de la imagen de fase permite obtener mayor detalle de la progresión de la contracción ventricular que correlaciona con lo fisiológicamente esperado, esto condiciona a que FaPIIm tenga mayor dispersión ( $S_\Phi$ ) de los datos en la población de sujetos control.

El valor de  $S_\Phi$  es un parámetro que se ha utilizado para explicar la el grado de disincronía en la contracción ventricular (interventricular o intraventricular) [12], ya que está fundamentado asumiendo que la contracción ventricular es instantánea y homogénea, por lo que el histograma de los ángulos de fase de la región ventricular estaría representado por un solo valor; y en este hipotético caso  $S_\Phi = 0$ , lo que sugiere que no existe anormalidad en el patrón de contracción. Sin embargo, se ha descrito que las principales limitaciones de este parámetro es su dependencia del intervalo de clase con la que se construye el histograma de los datos, así como del tamaño de la región evaluada. Además, es un parámetro que refleja la sincronía en la contracción de manera global, por lo que no permite identificar diferentes tipos de asincronía que se pueden presentar en la práctica clínica [47].

Otro parámetro que se ha propuesto como una medida del orden en la contrac-

ción es el parámetro de la entropía ( $E$ ), definido como por la ecuación 7.1 [47]:

$$E = -\frac{\sum_{i=1}^N P_i \log_2 P_i}{\log_2(M)} \quad (7.1)$$

donde  $N$  representa el número ángulos de fase en una región de interés y  $P_i$  representa la probabilidad de ocurrencia del  $i$ -ésimo ángulo de fase. Nuevamente, en el hipotético caso de una contracción homogénea e instantánea, el valor de  $P_i = 1$ , por lo que  $E = 0$ , lo que indicaría un perfecto orden en el patrón de contracción.

Sin embargo, como se mencionó en la sección 2.1.2 una de principales características del sistema de conducción es que la propagación del estímulo que origina la contracción tiene una secuencia y dirección determinada, por lo que no se puede asumir que la contracción es homogénea e instantánea. El método propuesto no asume dicho comportamiento, por lo tanto sugerimos el índice de verosimilitud para solventar las limitaciones de analizar la sincronía de contracción ventricular considerando índices de la distribución estadística de los ángulos de fase.

La comparación del modelo de la función de distribución de probabilidad (fdp) de los factores más representativos de una población de sujetos control respecto a la fdp de los factores de sujetos con BCRIHH y con MCD, mediante el valor de verosimilitud, tiene la ventaja de que no se asume una contracción homogénea e instantánea, además de que no depende del tamaño de las cavidades ventriculares. En la tabla 6.10 se muestra que la población con MCD (asincronía interventricular, asincronía intraventricular y fracción de expulsión disminuida) difiere más respecto a la población control ( $p=2.2 \times 10^{-16}$ ) que el BCRIHH (asincronía interventricular y fracción de expulsión normal) ( $p=5.86 \times 10^{-6}$ ). Debido a que el valor de verosimilitud indica la probabilidad de que las poblaciones de estudio sean explicadas

mediante el modelo, estos resultados muestran que los sujetos con MCD tienen mayor anormalidad en el patrón de contracción. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito por Fauchier et al. [12], quienes además concluyen que los sujetos con MCD con asincronía interventricular e intraventricular tienen mayor probabilidad de presentar un evento cardíaco adverso. Por lo tanto, el valor de verosimilitud sugiere ser un índice que permite evaluar el grado de anormalidad de la contracción ventricular.

# Capítulo 8

## Conclusión

La imagen de fase construida con los dos factores más significativos derivados del AFED (FaPI), contiene información más detallada sobre la secuencia de contracción ventricular, en comparación con el método tradicional de análisis (FoPI). Sin embargo, FaPI no refleja el comportamiento esperado cuando existen anomalía en el patrón de contracción.

El método propuesto (FaPI<sub>m</sub>) incorpora mediante un modelo aditivo la información que es representativa cuando existe anomalía en la contracción ventricular, recuperando la información contenida en FaPI y resaltando el retraso de la contracción entre las cavidades en presencia de asincronía de contracción interventricular y/o intraventricular.

De la comparación de los índices para las poblaciones de estudio, observamos que las diferencias estadísticas detectadas por el método propuesto (FaPI<sub>m</sub>) fueron similares a las calculadas por el método tradicional (FoPI). Estos resultados nos permiten concluir que el método propuesto permite una reconstrucción más

detallada de la secuencia de contracción ventricular y tiene la misma capacidad que el método tradicional para discriminar entre las poblaciones de estudio.

Los diagramas de dispersión de los 3 factores más significativos permiten una forma alterna para identificar la dinámica y homogeneidad en la contracción ventricular. En consecuencia, el modelo del patrón de contracción normal nos permitió proponer un índice (verosimilitud) que cuantifica el grado de anormalidad en la contracción para las poblaciones de estudio; sugiriendo ser un índice para la estratificación de los sujetos con IC bajo TRC.

Por lo tanto, el método propuesto puede ser utilizado como una herramienta para analizar el comportamiento dinámico de los ventrículos; como un método de seguimiento, control y estratificación del pronóstico de los sujetos que se encuentren bajo una terapia de resincronización cardíaca; y como una herramienta que permita aumentar la sensibilidad en la detección de sujetos que serán beneficiados de un tratamiento que intente compensar los efectos de la insuficiencia cardíaca.

La aplicación directa de los resultados generados de este proyecto permitirá plantear nuevos esquemas u optimizar las terapias de resincronización cardíaca sea farmacológica o mediante dispositivos implantados quirúrgicamente. Además, permitirá tener mayor información en procedimientos específicos, tales como la rehabilitación cardíaca o analizar el riesgo de realizar actividades que comprometan un elevado esfuerzo físico como el de los atletas considerados de alto rendimiento. Además, la metodología planteada permitirá explorar la evaluación de la contracción ventricular con imágenes de VRIE tomográficas, dado que estas imágenes permiten la reconstrucción de las cavidades ventriculares sin la superposición de las aurículas; o utilizando otras modalidades de imagen que tengan mayor

resolución espacial y temporal como la resonancia magnética, la ecocardiografía o la angiotomografía coronaria.

# Apéndice A

## Estimación de los parámetros del modelo.

Utilizando un número suficiente de funciones Gaussianas ( $N$ ), y ajustando sus medias ( $\mu$ ) y covarianzas ( $\Sigma$ ), así como sus coeficientes en la combinación lineal ( $\pi$ ); una función de distribución de probabilidad puede ser expresada como [63]:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \quad (\text{A.1})$$

o equivalentemente:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K p(k)p(x; k) \quad (\text{A.2})$$

donde:

$$\sum_{k=1}^K \pi_k = 1; 0 \leq \pi_k \leq 1 \quad (\text{A.3})$$

Una forma de ajustar los valores de  $\pi$ ,  $\Sigma$  y  $\mu$ ; es calculando la máxima verosimi-

litud de la ecuación A.4 mediante el algoritmo de *Expectation-Maximization* [63]:

$$\ln(p(X; \pi, \mu, \Sigma)) = \sum_{n=1}^N \ln \left\{ \left( \sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \right) \right\} \quad (\text{A.4})$$

Es decir, derivando la ecuación A.4 con respecto a  $\mu_k$  e igualando a cero obtenemos la ecuación A.5:

$$0 = - \sum_{n=1}^N \frac{\pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k)}{\sum_j \pi_j N(X; \mu_j, \Sigma_j)} \Sigma_k (X - \mu_k) \quad (\text{A.5})$$

Definiendo la responsabilidad de correspondencia posterior  $\gamma(z_{nk})$  mediante la ecuación A.6:

$$\gamma(z_{nk}) = \frac{\pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k)}{\sum_j \pi_j N(X; \mu_j, \Sigma_j)} \quad (\text{A.6})$$

y multiplicando la ecuación A.5 por  $\Sigma_k^{-1}$  obtenemos la ecuación A.7

$$\mu_k = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^N \gamma(z_{nk}) X \quad (\text{A.7})$$

donde

$$N_k = \sum_{n=1}^N \gamma(z_{nk})$$

$N_k$  puede ser interpretada como el número de puntos efectivos asignados a la clase  $k$ .

Derivando la ecuación 5.22 con respecto de  $\Sigma_k$  e igualamos a cero, y siguiendo el mismo razonamiento utilizado para el calculo de  $\mu_k$ , obtenemos la ecuación A.8:

$$\Sigma_k = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^N \gamma(z_{nk}) (X - \mu_k)(X - \mu_k)^T \quad (\text{A.8})$$

Debido a la restricción de los factores de mezcla ( $\sum_{k=1}^K \pi_k = 1$ ) y utilizando multiplicadores de Lagrange, se puede establecer la ecuación A.9:

$$\ln(p(X; \pi, \mu, \Sigma)) + \lambda \left( \sum_{k=1}^K \pi_k - 1 \right) \quad (\text{A.9})$$

Derivando la ecuación A.9 respecto a  $\pi_k$  e igualando a cero obtenemos la ecuación A.10

$$0 = - \sum_{n=1}^N \frac{N(X; \mu_k, \Sigma_k)}{\sum_j \pi_j N(X; \mu_j, \Sigma_j)} + \lambda \quad (\text{A.10})$$

multiplicando ambos lados de A.10 por  $\pi_k$  y sumando sobre  $k$ , haciendo uso de la restricción  $\sum_{k=1}^K \pi_k = 1$ , resulta  $\lambda = -N$  se obtiene la ecuación A.11 que define los factores de mezcla:

$$\pi_k = \frac{N_k}{N} \quad (\text{A.11})$$

Por lo tanto, el ajuste de los valores de  $\pi_k$ ,  $\Sigma_k$  y  $\mu_k$ , definidos por las ecuaciones A.11, A.8 y A.7 respectivamente, se realiza de manera iterativa hasta alcanzar la convergencia.

# Bibliografía

- [1] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, and et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346:1845–53, 2002.
- [2] Yu CM, Wing-Hong FJ, Zhang Q, and Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy -current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16:1117–1124, 2005.
- [3] Yu Ch, Abraham WT, Bax J, and et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (prospect)- study design. *Am Heart J*, 149:600–605, 2005.
- [4] Lozano I, Bocchiardo M, Ahtelik M, and et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23:1711–1712, 2000.
- [5] Williams KA. Measurement of ventricular function with scintigraphic techniques: Part i—imaging hardware, radiopharmaceuticals, and first-pass radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*, 12:86–95, 2005.
- [6] Arthur C. Guyton and John E. Hall. *Tratado de fisiología médica*. McGraw Hill Interamericana Editores, décima edición edition, 2001.

- [7] Klabunde R.E. *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams and Wilkins, first edition edition, 2004.
- [8] Buckberg G, Hoffman J, Mahajan A, Saleh S, and Coghlan C. Cardiac mechanics revisited. the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*, 118:2571–2587, 2008.
- [9] Miller DP McCabe N Pye C Walsh M J et al Fahy GJ, Inski SL. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*, 77:1185–90, 1996.
- [10] William DG and Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 331:1564–1575, 1994.
- [11] Schoeller R, Andersen D, Buttner D, Oezcelik R, Vey G, and Schroder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 71:720–726, 1993.
- [12] Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, and et al. Interventricular and intraventricular dissynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. a prognosis study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*, 40:2022–2030, 2002.
- [13] American Heart Association. Heart and stroke statistical-2005 update, 2007.
- [14] Jeffrey D. Housenpud. *Congestive heart failure*. Lippincott Williams & Wilkins, third edition, 2007.
- [15] Cleland JGF. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*, 22:623–6, 2001.

- [16] Sistema Nacional de Información en Salud. Diez principales causas de mortalidad en hombres y mujeres, por grupos de edad. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>, 2007.
- [17] Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Bioestadística. Reporte de bioestadística, 2008.
- [18] Saxon LA and De Marco T. Resynchronization therapy for heart failure. Educational Content from the Heart Rhythm Society website: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>, 2005.
- [19] Nattel S, Maguy A and Le Bouter S, and Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev*, 87::425–456, 2007.
- [20] Farwell D, Patel N, Hall A, Ralph S, and Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*, 21:1246–50, 2000.
- [21] Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. Boston, MA, 1994.
- [22] Abraham WT and Hayes DL. Cardiac resynchronization for heart failure. *Circulation*, 108:2596–2603, 2003.

- [23] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, and et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344:873–880, 2001.
- [24] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, and et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 39:2026–2033, 2002.
- [25] Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, and et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 42:2109–2116, 2003.
- [26] Young JB, Abraham WT, Smith AL, and et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the miracle icd trial. *JAMA*, 289:2685–2694, 2003.
- [27] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, and et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350:2140–2150, 2004.
- [28] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, and et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352:1539–1549, 2005.
- [29] Chung Eugene S, Leon Angel R, Tavazzi Luigi, Sun Jing-Ping, Nihoyannopoulos Petros, Merlino John, Abraham William T, Ghio Stefano, Leclercq Ch-

- ristophe, Bax Jeroen J, Yu Cheuk-Man, Gorcsan John, Sutton Martin St John, De Sutter Johan, and Murillo Jaime. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation*, 117:2608–2616, 2008.
- [30] Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, and et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the council on clinical cardiology subcommittee on electrocardiography and arrhythmias and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group, in collaboration with the heart rhythm society. *Circulation*, 111:2146–2150, 2005.
- [31] Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, and et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the qrs width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 24:1500–1506, 2001.
- [32] Ghio S, Constantin C, Klersy C, and et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of qrs duration. *Eur Heart J*, 25:571–578, 2004.
- [33] Liao SL and Garcia MJ. New advances in quantitative echocardiography. *J Nucl Cardiol*, 15:255–65, 2008.
- [34] Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, and et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 44:1834–1840, 2004.
- [35] Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, Espinosa RE, Redfield MM, Miller FA, Hayes DL, Cha YM, and Oh JK. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without

- systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation*, 117:2617–2625, 2008.
- [36] Smith SW and Wagner RF. Ultrasound speckle size and lesion signal to noise ratio: verification of theory. *Ultrason Imaging*, 6:174–80, 1984.
- [37] Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen S, Khadjooi K, Smith R, Jordan P, and Leyva F. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol*, 50:243–252, 2007.
- [38] Rogers WJ Yang A Shapiro EP Zerhouni EA, Parish DM. Human heart: tagging with mr imaging—a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 169:59–63, 1988.
- [39] Lardo AC, Abraham TP, and Kass DA. Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 46:2223–228, 2005.
- [40] Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, Lardo AC, Dickfeld TL, Calkins H, Weiss R, and et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable -cardioverter defibrillators at 1.5 testla. *Circulation*, 113:969–976, 2006.
- [41] Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, and et al. Acc/aha key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical data standards (writing

committee to develop heart failure clinical data standards): developed in collaboration with the american college of chest physicians and the international society for heart and lung transplantation: endorsed by the heart failure society of america. *Circulation*, 112:1888–1916, 2005.

- [42] Wackers FJTh, Berger H, Johnstone D, Goldman L, Reduto LA, Lango RA, and et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol*, 43:1159–1166, 1979.
- [43] Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Hlmes DL, and Enriquez-Sarano M. Determination of ventricular ejection fraction: A comparison of available imaging methods. *Mayo Clin Proc*, 72:860–870, 1997.
- [44] Muntinga HJ, Van Den Berg F, Knol HR, Niemeyer MG, Blanksma PK, Louwes H, and Van der Wall E. Normal values and reproducibility of left ventricular filling parameters by radionuclide angiography. *Int J Card Imaging*, 13:165–171, 1997.
- [45] Toussaint JF, Peix A, Lavergne T, Ponce Vicente F, Froissart M, Alonso C, Kolar P, Le Heuzey JY, Guize L, and Paillard M. Reproducibility of the ventricular synchronization parameters assessed by multiharmonic phase analysis of radionuclide angiography in the normal heart. *Int J Card Imaging*, 18:187–194, 2002.

- [46] Botvinick EH. Scintigraphic blood pool and phase image analysis: the optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol*, 10:424–28, 2003.
- [47] O’Connell JW, Schreck C, Moles M, Badwar N, DeMarco T, Olgin J, Lee B, Tseng Z, Kumar U, and Botvinick EH. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*, 12:441–50, 2005.
- [48] Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, Edenbrandt L, Flotats A, Germano G, Stopar T, Franken P, Kelion A, Kjaer A, Le Guludec D, Ljungberg M, Maenhout AF, Marcassa C, Marving J, McKiddie F, Schaefer WM, Stegger L, and Underwood R. *EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function*. European Journal of Medical and Molecular Imaging, 2009.
- [49] Klocke L and et al. Acc/aha/asnc guidelines for the clinical use of the cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol*, 23:1–60, 2003.
- [50] Goris ML. Functional or parametric images. *J Nucl Cardiol*, 23:360, 1982.
- [51] Botvinick E, Fraiss M, Shosa D, and et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. *Am J Cardiol*, 50:289–97, 1982.
- [52] Somsen GA and Verberne HJ and Burri Hand Ratib O and Righetti A. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure:

- a new indication for fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. *Nucl Med Commun*, 27:105–112, 2006.
- [53] Barber DC. The use of principal components in the quantitative analysis of gamma dynamic studies. *Phys Med Biol*, 25:283–292, 1980.
- [54] Di Paola R, Bazin JP, Aubury F, Aurengo A, Cavailloles F, Herry Y, and Kahn E. Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-43:1310–1321, 1982.
- [55] Carvailloles F, Bazin JP, Pavel D, Olea E, Faraggi M, Frouin F, and Di Paola R. Comparison between factor analysis of dynamic structures and fourier analysis in detection of segmental wall motion abnormalities: a clinical evaluation. *Int J Cardiac Imaging*, 11:263–272, 1995.
- [56] Houston AS, Elliot AT, and Stone DL. Factorial phase imaging: a new concept in the analysis of first-pass cardiac studies. *Phys Med Biol*, 27:1269–1277, 1982.
- [57] Kotzki Pand Touzery Cand Munsch Tand Riedinger Jand Gogou Land Piffaut Pand Bidan Y and Pelletier JL. Fourier and factorial analysis: An objective and comparative evaluation on a cardiac phantom. *Eur J Nucl Med*, 13:450–455, 1987.
- [58] Botvinick E, Dunn R, Frais M, and et al. The phase image: its relationship to patterns of contraction and conduction. *Circulation*, 65:551–60, 1982.
- [59] Schmidlin P. Quantitative evaluation and imaging of function using pattern recognition methods. *Phys med Biol*, 24:385–395, 1979.

- [60] Carvailloles F, Bazin JP, and Di Paola R. Factor analysis in gated cardiac studies. *J Nucl Med*, 25:1067–1079, 1982.
- [61] Metin Akay. *detection and estimation methods for biomedical signals*. Academic Press, 1996.
- [62] Bruyant PP, Sau J, and Mallet J. Noise removal using factor analysis of dynamic structures: application to cardiac gated studies. *J Nucl Med*, 40:1676–1682, 1999.
- [63] Dempster AP and Laird NM and Rubin DB. Maximun likelihood from imcom-  
pletedata vie the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society*, B39:1–38, 1977.
- [64] Fraley C and Raftery A. Model-based methods of classification: Using the mclust software in chemometrics. *Journal of Statistical Software*, 18:1–13, 2007.
- [65] Ross Ihaka and Robert Gentleman. R: A language for data analysis and grap-  
hics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 5(3):299–314, 1996.
- [66] Ruiz de Jesus O, Jimenez-Angeles L, Vallejo E, and Yanez-Suarez O. Software phantom for the synthesis of equilibrium radionuclide ventriculography ima-  
ges. In *28th Annual Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE EMBS, 2006.
- [67] Cristopher M. Bishop. *Continuous latent variables in Pattern recognition and ma-  
chine learning*. Springer, 2006.

- [68] Nichols KJ, Bacharach S, Bergmann S, Chen J, Cullom JS, Dorbala S, and Ficaro EP. Asnc imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: instrumentation quality assurance and performance. *J Nucl Cardiol*, 14:e61–e78, 2007.
- [69] Bunder RJ, Haluscynski I, and Langhammer H. In vivo/in vitrolabeling of red blood cells with tc-99m. *Eur J Nucl Med*, 8:218–225, 1983.
- [70] Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics*, 1:80–83, 1946.
- [71] Mann HB and Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18:50–60, 1947.
- [72] Henneman MM, van der Wall EE, Ypenburg C, Bleeker GB, van de Veire NR, Marsan NA, Chen J, Garcia EV, Westenberg JJ, Schalij MJ, , and Bax JJ. Nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med*, 48:2001–2010, 2007.
- [73] Frouin F, Delouche A, Raffoul H, Diebold H, Abergel E, and Diebold D. Factorial analysis of the left ventricle by echocardiography (falve): a new tool for detecting regional wall motion abnormalities. *Eur J Echocardiography*, 5:335–346, 2004.
- [74] Jiménez-Angeles L, Medina-Bañuelos V, Valdés-Cristerna R, and Vallejo E. Analysis of ventricular contraction by factorial phase imaging with equilibrium radionuclide angiography. In *28th Annual Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE EMBS, 2006.

## RECONOCIMIENTOS

Al jurado que evaluó el contenido de esta tesis, el cuál estuvo formado por:

Dra. Verónica Medina Bañuelos.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM-Iztapalapa



Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM-Iztapalapa



Dr. Boris Escalante Ramírez  
Facultad de Ingeniería, UNAM

Dr. Mariano Rivera Meraz.  
Centro de Investigación en Matemáticas A.C.

Dr. Emilio Sacristán Rock.  
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM-Iztapalapa



A la Dra. Raquel Valdés Cristerna del Departamento de Ingeniería Eléctrica de la UAM-Iztapalapa, por su amplia asesoría, conocimientos y apoyo.

Al Dr. Enrique Vallejo Venegas del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por su asesoría y colaboración en la realización de este trabajo.



Al M. en C. Oscar Yañez Suárez y la M. en C. Mercedes Jatziri Gaitán González, por la colaboraron y asesoría a este proyecto.

Al CONACYT, por la beca otorgada (registro 157137) durante mis estudios como alumno del Posgrado en Ingeniería Biomédica en nivel doctorado.

Al Fondo Sectorial de Ciencia Básica SEP-CONACYT por el financiamiento otorgado para el desarrollo de este proyecto con número CB-2006-01-0061657.