



Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Iztapalapa

**“Evaluación de la anormalidad en la  
contractilidad ventricular y la respuesta a la  
terapia de resincronización cardiaca.”**

Tesis que presenta  
Ing. Alejandro Santos Díaz  
Para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias (Ingeniería biomédica)**

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles

Sinodales:

**Presidente:** Dra. Sonia Charleston Villalobos UAM-I

**Secretario:** Dra. Raquel Valdés Cristerna UAM-I

**Vocal:** Md. Erick Alexanderson Rosas INCICH

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Departamento de Ingeniería Eléctrica



Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Iztapalapa

**“Evaluación de la anomalía en la  
contractilidad ventricular y la respuesta a la  
terapia de resincronización cardíaca.”**

Tesis que para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias (Ingeniería biomédica)

PRESENTA

Ing. Alejandro Santos Díaz

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles

Diciembre 2011

## **Agradecimientos.**

### **A la Dra. Raquel Valdés Cristerna y al Dr. Luis Jiménez Ángeles.**

Por su tiempo, dedicación y apoyo para dirigir y asesorar este trabajo.

### **Al Dr. Enrique Vallejo y Dr. David Bialostosky.**

Por su destacada colaboración por fomentar la vinculación y este tipo de trabajos con la UAM.

### **Al personal médico, así como al técnico y al administrativo del Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez:**

Dr. Eric Alexanderson, Dr. Salvador Hernández, M. en C. Oscar Ruiz, QFI Irma Martínez, Enf. Lourdes García, Enf. Jaqueline Ortíz, TMN Teresa Bustamante, TMN René Vázquez, TMN Gerardo Plancarte, TMN Guillermo San Vicente, TMN Gabriel Osorio, Srita. Graciela Villanueva y Srita. Maribel Borja, por ser siempre amables y dispuestos a colaborar con el proyecto.

### **Al Dr. Juan Ramón Jiménez Alaniz, Dra. Verónica Medina Bañuelos y M. en C. Oscar Yáñez Suárez.**

Por sus grandes enseñanzas, dedicación y compromiso con los alumnos y grupo de trabajo en el Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología.

### **A mis compañeros de posgrado.**

### **A mis profesores.**

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

Al CONACYT por la beca otorgada para realizar estos estudios. (Registro: 228760)

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

## **DEDICATORIAS.**

### **A mis padres y hermano.**

Porque siempre han sabido guiarme a tomar buenas decisiones, en ocasiones con regañones y otras tantas con alegrías. Son los pilares que sostienen mi vida y este resultado es gracias a ustedes.

Los amo.

**Evaluación de la anormalidad en la contractilidad ventricular y  
la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca**

Tesis que presenta

**Ing. Alejandro Santos Díaz**

Para obtener el título de

**Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica)**

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Iztapalapa

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles.

Diciembre de 2011

## Resumen

La valoración de la sincronía de contracción cardiaca es uno de los elementos principales para el diagnóstico de sujetos con falla cardiaca, en los que es frecuente detectar anomalías en el patrón de contracción causadas por diversas patologías que los llevan a ser candidatos a una terapia de resincronización. Para describir estas anomalías se han desarrollado múltiples técnicas de imagen que permiten hacer una evaluación general de la condición del paciente. La Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE) es una modalidad de imagen de medicina nuclear que ha demostrado ventajas en describir el patrón de contracción y la dinámica ventricular. El procesamiento digital de imágenes sobre estos estudios hasta la fecha ha logrado diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con asincronía de la contracción mediante el análisis de fase y el análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED), sin embargo la información aportada por estas técnicas es insuficiente para hacer una descripción detallada de las anomalías en la contracción. Por ello, en este trabajo se propone graduar la severidad en la asincronía del patrón de contracción para sujetos con falla cardiaca, utilizando en conjunto información obtenida del análisis de factores e información de parámetros clínicos que se consideran relevantes en el diagnóstico, todo en un modelo de clasificación.

Para graduar la severidad en la asincronía de la contracción se propuso un método basado en el análisis de las imágenes VRIE que brinda una medida de la asincronía en la que existen categorías de gravedad. Además se incluye una clasificación de la severidad propuesta por un cardiólogo experto en este tipo de imágenes ya que la experiencia profesional juega un papel fundamental en el diagnóstico de esas patologías.

A partir de esta selección por el experto se construye un modelo de clasificación automático que permite ubicar a los sujetos en una categoría de gravedad. Este modelo se construye con la información obtenida del AFED y la información clínica relacionada.

Para el proyecto se utilizaron estudios VRIE de 33 sujetos considerados normales y 42 sujetos con diagnóstico de asincronía de la contracción causada por diversos factores. Dentro del grupo

de sujetos con anormalidades de la contracción tres fueron sometidos a una terapia de resincronización cardiaca (TRC) y fueron analizados seis meses después del procedimiento.

Los resultados obtenidos muestran que existen regiones, de acuerdo a las categorías propuestas, en las que es posible clasificar a los pacientes, sin embargo las fronteras de decisión de las mismas no están del todo definidas. Esto implica que existen sujetos pertenecientes a distintos grupos que comparten características. Además sugieren que la incorporación de la información clínica al análisis de las imágenes permite una descripción más detallada de la condición de cada sujeto. Por otro lado permitieron observar las modificaciones causadas por la TRC y suponen que esta categorización puede ser utilizada en el diagnóstico de la asincronía y el pronóstico de respuesta a la TRC.

## **Abreviaturas**

**aA-V** Asincronía Aurículo-Ventricular.

**ACC** American College of Cardiology.

**AFED** Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas.

**AHA** American Heart Association.

**aInter** Asincronía Interventricular.

**aIntra** Asincronía Intraventricular.

**AV** Aurículo Ventricular.

**BCRIHH** Bloqueo Completo de la Rama Izquierda del haz de His.

**CAT** Curva de Actividad-Tiempo.

**DCI** Desfibrilador Cardíaco Implantable.

**ECG** Electrocardiograma.

**FEVD** Fracción de Expulsión del Ventrículo Derecho.

**FEVI** Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo.

**HAPP** Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria.

**NYHA** *New York Heart Association.*

**OAI** Oblícuca Anterior Izquierda.

**OAD** Oblícuca Anterior Derecha.

**PCA** Principal Component Analysis. (Análisis de componentes principales)

**ROI** Region of Interest. (Región de interés)

**SA** Sinoauricular.



**SPC** Suma Ponderada de Coeficientes.

**SPECT** Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografía por emission de fotón único).

**SVM** Support Vector Machine (Máquina de soporte vectorial)

**Tc99m** Tecnesio 99 metaestable.

**TRC** Terapia de Resincronización Cardíaca.

**VD** Ventrículo derecho.

**VI** Ventrículo Izquierdo.

**VRIE** Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio.

**VTD** Volumen Telediastólico.

**VTS** Volumen Telesistólico.

# Índice

Resumen	6
Abreviaturas	8
Índice	10
1. Introducción.	13
2. Antecedentes.	15
2.1. Fisiología Cardiovascular.	15
2.1.1. Fisiología del músculo cardiaco.	15
2.1.2. Potenciales de acción y contracción en el músculo cardiaco.	16
2.1.3. El ciclo cardiaco.	17
2.1.4. Relación entre el electrocardiograma y el ciclo cardiaco.	18
2.1.5. Función de los ventrículos como bombas.	19
2.1.6. Control de excitación y conducción del corazón.	21
2.1.7. Asincronía de la contracción cardiaca.	22
2.2. Terapia de resincronización para falla cardiaca.	24
2.2.1. Mecanismos y consecuencias de la remodelación mecánica en la falla cardiaca.	26
2.2.2. Mecanismos y consecuencias de la remodelación eléctrica en la falla cardiaca.	28
2.2.3. Falla cardiaca con QRS prolongado.	29
2.2.4. Procedimiento de TRC.	30
2.3. Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE).	33
2.3.1. Radiofármaco.	33
2.3.2. Adquisición.	35
2.3.3. Análisis visual, cuantificación y obtención de la curva de volumen.	38
2.3.4. Evaluación de la sincronía de contracción ventricular.	41

2.3.5. Limitaciones de las técnicas de análisis (Fase por Fourier y AFED)	45
2.4. Algoritmo de clasificación.	48
3. Justificación.	51
4. Hipótesis y Objetivos.	52
4.1. Hipótesis.	52
4.2. Objetivo general.	52
4.3. Objetivos específicos.	52
5. Metodología.	53
5.1. Pre procesamiento de las imágenes.	53
5.2. Análisis de las imágenes VRIE.	54
5.3. Análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED).	55
5.4. Poblaciones de estudio.	58
5.4.1. Sujetos control.	55
5.4.2. Grupo de pacientes.	59
5.4.3. Adquisición de las imágenes.	61
5.5. Etiquetas para las poblaciones de estudio.	62
5.5.1. Método propuesto.	62
5.5.2. Etiqueta por médico experto.	67
5.6. Algoritmo de clasificación.	68
5.6.1. Selección de características y escalamiento de los datos.	69
5.6.2. Selección del modelo.	71
5.6.3. Optimización de los parámetros.	71
5.6.4. Entrenamiento y prueba.	72
6. Resultados y discusión.	74
6.1. Pre procesamiento de las imágenes.	74
6.2. Análisis de factores de estructuras dinámicas.	75
6.3. Etiquetas de los grupos de estudio.	77
6.3.1. Método propuesto.	77
6.3.2. Etiqueta por médico experto.	80

6.3.3. Comparación entre métodos para etiquetar.	81
6.4. Algoritmo de clasificación (Máquina de soporte vectorial).	84
6.4.1. Optimización de los parámetros.	84
6.4.2. Conjuntos de entrenamiento y prueba.	85
6.4.3. Modelo de clasificación final.	88
6.5. Sujetos sometidos a TRC (respuesta a la TRC)	90
7. Conclusiones.	93
8. Referencias.	99
A. "Evaluación de la severidad en la asincronía de contracción cardiaca mediante análisis de imágenes de medicina nuclear". V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011, IFMEB Proceedings 33. <a href="http://www.springerlink.com">www.springerlink.com</a>	105

## Introducción.

La función del corazón como bomba que impulsa la sangre por todo el cuerpo involucra la activación de una serie de sistemas tanto eléctricos como mecánicos, la deficiencia de éstos tiene repercusiones que conllevan al padecimiento conocido como falla cardiaca. Este padecimiento es un problema de salud pública con consecuencias graves para quien lo padece, incluso hasta la muerte [1,2]. Por ello se han realizado enormes esfuerzos en producir terapias de tipo farmacológico y otras mediante dispositivos quirúrgicamente implantados que ayudan a contrarrestar esta condición. Específicamente la terapia de resincronización cardiaca (TRC) ha demostrado ser un tratamiento que presenta beneficios clínicos como incremento en la fracción de expulsión y en la función cardiaca que se traducen en mejorías de la calidad de vida de sujetos con este padecimiento [3]. Sin embargo entre el 20% y 30% de aquellos que son sometidos a este procedimiento no presentan beneficio clínico alguno y actualmente no existe explicación del por qué de esta falta de respuesta al procedimiento [4].

El desarrollo de múltiples técnicas de análisis que permitan evaluar la contractilidad de las cavidades cardiacas ha surgido como consecuencia de los esfuerzos para identificar claramente a los sujetos que serán beneficiados de la TRC. Entre estas técnicas destacan algunas por demostrar superioridad en cuanto a su disponibilidad y reproducibilidad, una de ellas es la Vetriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE) que es una técnica mínimamente invasiva para la evaluación de la contracción cardiaca basada en la adquisición de imágenes que reflejan la dinámica del corazón a lo largo del ciclo cardiaco mediante la detección de la actividad gamma de un radiotrazador, y las ventajas de esta técnica han impulsado la búsqueda de metodologías para su análisis mediante el procesamiento digital de imágenes.

La metodología más utilizada actualmente en el análisis de imágenes (análisis de fase por Fourier) VRIE no ha permitido realizar una descripción detallada del patrón de contracción en sujetos que presentan anomalías, inclusive técnicas que han mostrado ser superiores al análisis de fase como el análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) son insuficientes para describir la evolución de estas patologías [5,6]. Por ello es necesario buscar información

que se pueda incorporar al análisis de estas imágenes para generar un modelo que permita hacer una descripción más completa.

En el presente trabajo se propone un modelo que permite hacer la clasificación de sujetos de acuerdo a la severidad en la asincronía del patrón de contracción cardiaca, el modelo es construido a partir del AFED y de la incorporación de información clínica relevante en el diagnóstico de este tipo de patologías. Además del modelo automático de clasificación, se propone una metodología para categorizar la gravedad en la asincronía de la contracción. Dicho método se basa en el análisis de parámetros adquiridos a partir del mismo estudio VRIE y puede representar una herramienta auxiliar en el diagnóstico clínico.

En suma, la metodología de análisis y evaluación de la severidad en la asincronía del patrón de contracción más la construcción de un modelo automático para categorizar la patología pueden representar auxiliares que permitan identificar índices cuyo objetivo sea depurar la selección de sujetos candidatos a una TRC.

En la sección 2 del documento se presentan los antecedentes que dan pie a la investigación, desde la fisiología cardiovascular involucrada en el proceso de contracción, las características y consecuencias del procedimiento de la TRC hasta los principios de adquisición y análisis de los estudios VRIE. En las secciones 3 y 4 se justifica la elaboración de este proyecto y se presentan la hipótesis y objetivos planteados, respectivamente. En la sección 5 se realiza una descripción detallada de la metodología desarrollada, en ella se presentan los procedimientos de adquisición de las imágenes así como a los grupos de estudio involucrados, se detallan los algoritmos del análisis de factores y se describen los principios involucrados en el modelo de clasificación.

En la sección 6 se presentan los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la metodología así como la discusión de los mismos, resaltando las ventajas, desventajas, aciertos y errores del procedimiento. Finalmente en la sección 7 se presentan las principales aportaciones y las opciones de investigación que encamina el proyecto.

## **2 Antecedentes.**

### **2.1 Fisiología cardiovascular.**

La anatomía del corazón se puede dividir en dos grandes partes, el corazón derecho que impulsa la sangre hacia la circulación pulmonar y el corazón izquierdo que se encarga de bombear la sangre hacia la circulación periférica. Cada una de estas partes se conforma de dos cavidades independientes llamadas aurículas y ventrículos, las aurículas funcionan como cavidades de entrada a los ventrículos pero también son pequeñas bombas que impulsan la sangre facilitando el llenado de los mismos. Sin embargo, son los ventrículos los que generan la fuerza necesaria para impulsar la sangre hacia las circulaciones pulmonar y periférica [7].

#### **2.1.1 Fisiología del músculo cardíaco.**

El corazón está compuesto por tres tipos de músculo: el auricular, el ventricular y el tejido cardíaco de las fibras excitadoras y de conducción. Los tipos auricular y ventricular se contraen de forma similar a como lo hace el músculo esquelético aunque en este caso la contracción es mucho más prolongada; por su parte, las fibras excitadoras se contraen poco debido a que poseen fibras contráctiles limitadas, sin embargo, son las que generan el impulso eléctrico y la contracción rítmica del corazón.

El músculo cardíaco está compuesto por una serie de fibras musculares que se intercalan entre sí en forma de una red y se difunden hacia todas direcciones haciendo notar que se trata de un músculo estriado. Además tiene miofibrillas que contienen filamentos de actina y miosina muy similares a los que se encuentran en el músculo esquelético que se deslizan entre sí para generar la contracción. Las fibras musculares cardíacas están formadas por arreglos de células conectadas en serie entre sí. La resistencia eléctrica que existe a través del arreglo celular es solamente  $1/400$  de la resistencia a través de la fibra muscular cardíaca, por lo que las membranas celulares se funden entre sí y permiten la difusión prácticamente libre de iones, así

el potencial de acción se difunde con relativa facilidad a través de las fibras siguiendo la dirección de su eje.

### **2.1.2 Potenciales de acción y contracción en el músculo cardiaco.**

El potencial de membrana en reposo en el músculo cardiaco es de aproximadamente -85 mV a -95 mV y de -90 mV a -105 mV en las fibras conductoras. El potencial de acción en este tipo de músculo tiene un valor aproximado de +105 mV, por lo que el potencial pasa de un estado normal negativo, a uno ligeramente positivo de cerca de +20 mV. Después de la espiga inicial la membrana permanece despolarizada aproximadamente 200 milisegundos en la fibra auricular y cerca de 300 milisegundos en el músculo ventricular, lo que produce una “meseta” que finaliza con una repolarización súbita. Dicha meseta en el potencial de acción hace que la contracción dure de 3 a 15 veces más tiempo en el músculo cardiaco que en el músculo esquelético [7].

Las diferencias principales que caracterizan al músculo cardiaco del esquelético y que explican el potencial de acción prolongado y la presencia de la meseta son, por un lado, la presencia de canales lentos de sodio y calcio que tardan en abrirse y permanecen así varias décimas de segundo con lo que permiten una mayor difusión de iones al interior de la fibra cardiaca. Además, la permeabilidad al potasio disminuye hasta cinco veces después de iniciado el potencial, dicha disminución se debe probablemente al exceso de iones calcio al interior de la membrana lo que genera que los iones potasio también permanezcan al interior durante la meseta del potencial.

La velocidad de conducción y del potencial de acción en el músculo cardiaco tanto auricular como ventricular es de 0.3 a 0.5 metros por segundo mientras que en el sistema de conducción especializado, puede variar de 0.02 hasta los 4 metros por segundo [7].

El acoplamiento entre la excitación y la contracción es el mecanismo mediante el cual los potenciales de acción generan la contracción de las fibras del músculo cardiaco. Cuando un potencial de acción pasa por la membrana de las fibras cardiacas, también se disemina al interior de la fibra muscular por las membranas de los túbulos T. Los potenciales de acción de



éstos causan la liberación de iones calcio hacia el sarcoplasma, posteriormente dichos iones se difunden por las miofibrillas en donde catalizan las reacciones químicas que promueven el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina, fenómeno que a su vez produce la contracción muscular.

La potencia de la contracción en el músculo cardíaco depende de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular, esto debido a que los extremos de los túbulos T se abren directamente hacia el exterior de las fibras del músculo cardíaco permitiendo que el líquido intersticial de este músculo se filtre a través de ellos.

La duración de la contracción depende del potencial de acción, el músculo cardíaco comienza a contraerse pocas milésimas de segundo después de iniciado el potencial y se mantiene otras cuantas milésimas después de terminado dicho potencial, con aproximadamente 0.2 segundos en el músculo auricular y 0.3 segundos en el músculo ventricular.

### **2.1.3 El ciclo cardíaco.**

El periodo que transcurre desde el inicio de un latido hasta el comienzo del siguiente se denomina ciclo cardíaco. Cada ciclo inicia con la generación de un potencial de acción en el nódulo sinoauricular (SA), que se localiza en la pared posterior de la aurícula derecha, cerca de la desembocadura de la vena cava superior. El potencial de acción viaja a través de las aurículas hasta el haz aurículo-ventricular (AV) y de ahí se difunde a los ventrículos. Debido a las condiciones del sistema de conducción, existe un retraso aproximado de 100 milisegundos entre la difusión del impulso por las aurículas y por los ventrículos, permitiendo que éstas se contraigan primero para impulsar el llenado ventricular antes de que ocurra su contracción, de esta manera las aurículas funcionan como bombas cebadoras para los ventrículos y éstos proporcionan la fuerza necesaria para desplazar la sangre por el sistema vascular.

El ciclo cardíaco consta de un periodo de relajación llamado diástole en el cual los ventrículos se llenan de sangre, y un período de contracción llamado sístole en que la sangre se expulsa de las cavidades.

En el ciclo cardiaco ocurre toda una serie de acontecimientos que se muestran en la figura 1, las primeras tres curvas muestran los cambios de presión en la aorta, aurícula izquierda y ventrículo izquierdo. La cuarta curva indica los cambios de volumen en el ventrículo, mientras que las últimas dos curvas representan el electrocardiograma y el fonocardiograma respectivamente. Este último generado por los sonidos producidos al abrir y cerrar las válvulas cardíacas.

#### **2.1.4 Relación entre el electrocardiograma y el ciclo cardiaco.**

El electrocardiograma (ECG) está compuesto por las ondas P, Q, R, S y T. Se trata de impulsos eléctricos generados por el corazón y que se registran mediante electrodos en la superficie corporal. La onda P refiere a la difusión de la despolarización de las aurículas y va seguida de la contracción de las mismas, generando un incremento en la curva de presión auricular. Aproximadamente 160 milisegundos después de iniciada la onda P, tiene lugar el complejo QRS a consecuencia de la despolarización de los ventrículos que es seguida de la contracción de los mismos generando un incremento de presión en su interior. Por lo tanto el complejo QRS ocurre justo antes de la contracción ventricular.

Finalmente la onda T ocurre como consecuencia de la repolarización de los ventrículos, la cual es seguida de la diástole.

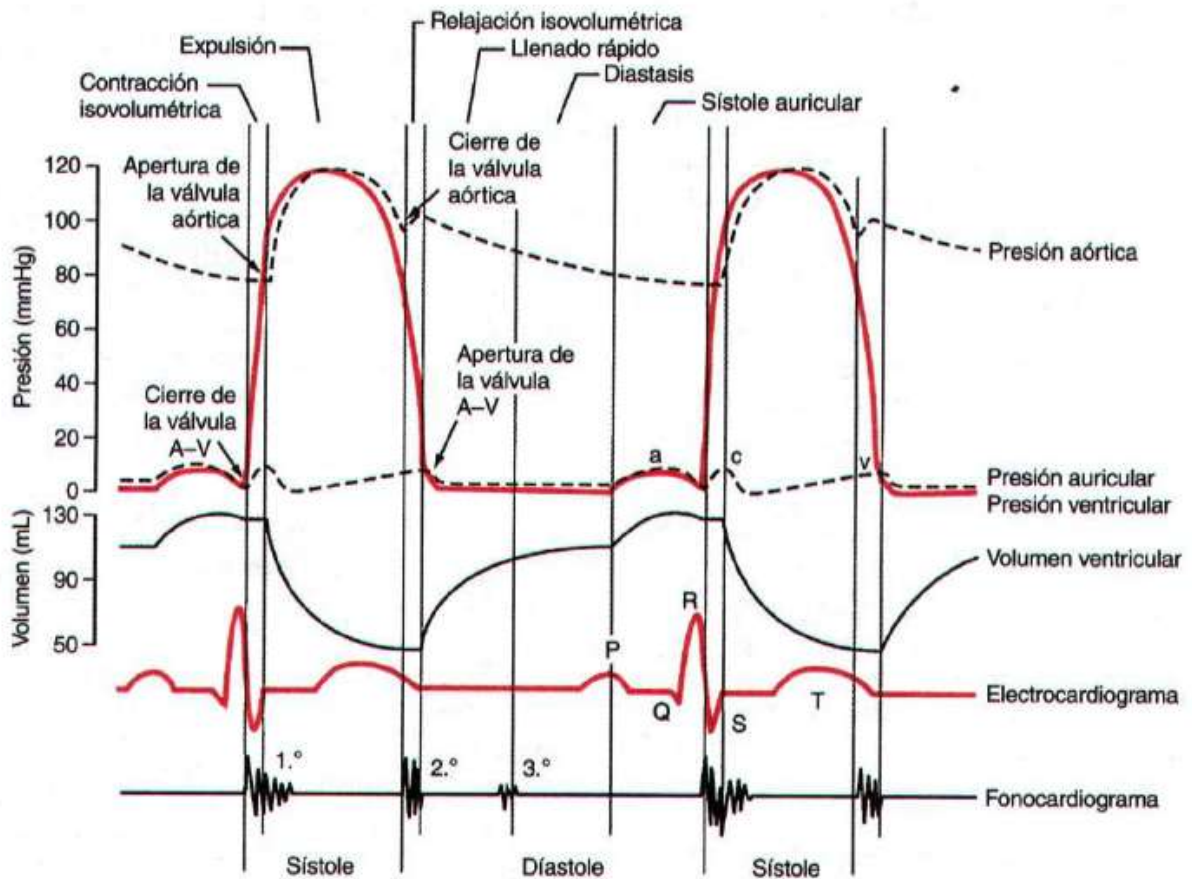


Figura 1. Acontecimientos del ciclo cardíaco referidos a la función del ventrículo izquierdo. Figura tomada de [7].

### 2.1.5 Función de los ventrículos como bombas.

Durante la sístole ventricular las aurículas acumulan grandes cantidades de sangre debido a que las válvulas aurículo-ventriculares (mitral y tricúspide) se encuentran cerradas, una vez que termina la contracción ventricular la presión en estas cavidades vuelve a sus valores diastólicos bajos generando la apertura de las válvulas y con esto llenando los ventrículos. Este periodo se conoce como periodo de llenado rápido de los ventrículos y dura aproximadamente el primer tercio de la diástole. Durante el segundo tercio normalmente sólo penetra una pequeña cantidad de sangre a los ventrículos, la cual cruza las aurículas proveniente de las venas. Durante el último tercio de la diástole, las aurículas se contraen y proporcionan un impulso

adicional para el llenado de los ventrículos, a ello corresponde aproximadamente el 25% del volumen total.

Inmediatamente después del inicio de la contracción ventricular existe un periodo de entre 20 y 30 milisegundos en el cual los ventrículos se contraen sin vaciarse, esto debido a que la presión a su interior, pese a que se incrementa cerrando las válvulas aurículo-ventriculares, no es suficiente para abrir las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar). Este periodo se denomina contracción isométrica de los ventrículos y ocurre hasta el momento en el que la presión ventricular es suficiente para abrir dichas válvulas y de esta manera iniciar su vaciado.

Cuando la presión en el ventrículo izquierdo (VI) es ligeramente superior a los 80 mmHg y en el ventrículo derecho (VD) es de aproximadamente 8 mmHg se abren las válvulas aórtica y pulmonar iniciando el periodo de vaciado ventricular que alcanza un 70% durante el primer tercio de la eyección. El 30% restante ocurre durante los dos tercios siguientes. Por esta razón el primer tercio de la eyección se llama periodo de vaciado rápido, los dos tercios restantes se llaman periodo de vaciado lento.

Al término de la sístole comienza la relajación ventricular con lo que las presiones interventriculares disminuyen y por lo tanto se cierran las válvulas semilunares. Posteriormente los ventrículos continúan relajándose durante un corto periodo en el que no cambian de volumen, este periodo se conoce como relajación isométrica o isovolumétrica y se mantiene hasta que la presión dentro de los ventrículos disminuye lo suficiente para abrir las válvulas AV e iniciar de nueva cuenta el ciclo cardiaco.

Durante la diástole, el llenado de los ventrículos aumenta su volumen hasta unos 110 a 120 ml, este volumen recibe el nombre de volumen telediastólico o volumen al final de la diástole. Luego, durante la sístole el volumen ventricular disminuye aproximadamente 70 ml, que es el volumen sistólico. El volumen restante que es de 40 a 50 ml, recibe el nombre de volumen al final de la sístole o volumen telesistólico. La fracción de volumen diastólico terminal que se expulsa recibe el nombre de fracción de expulsión y normalmente es cercana al 60% [7].

### **2.1.6 Control de la excitación y conducción en el corazón**

El impulso cardiaco nace siempre en el nódulo SA, sin embargo todas las fibras del tejido cardiaco tienen la capacidad de autoexcitación, particularmente las del nódulo AV y el sistema de Purkinje. Cuando no son excitadas de manera externa, estas fibras en particular tienen frecuencias de autoexcitación rítmica de 40 a 60 disparos por minuto para el nódulo AV y de 15 a 40 disparos por minuto para el sistema de Purkinje, contrastando con los 70 a 80 disparos por minuto del nodo SA.

Debido a que la frecuencia de excitación del nódulo SA es mayor a las de las otras fibras, y a que estos impulsos se transmiten a lo largo de las fibras del nodo AV y del sistema de Purkinje, estos tejidos permanecen hiperpolarizados por lo que no alcanzan a recuperarse y llevar su potencial de membrana hasta el umbral de autoexcitación antes de que el nódulo SA emita un nuevo potencial, así éste es el que controla la excitación rítmica y se le considera el marcapasos del corazón.

En ocasiones algunas regiones particularmente en las fibras del nódulo AV o del sistema de Purkinje se presenta una frecuencia de autoexcitación mayor a la del nodo SA, de modo en que el marcapasos del corazón se desplaza hacia esa región, cosa que genera una sucesión de contracción anormal, cuando esto sucede, al nuevo marcapasos se le denomina marcapasos ectópico y frecuentemente genera una falla cardiaca.

De lo mencionado hasta aquí, la transmisión del impulso eléctrico a lo largo del tejido ventricular ocurre en un periodo de tiempo muy corto, excitando la última fibra muscular sólo 30 milisegundos después de haber excitado la primera, así que se puede decir que la contracción de toda la masa muscular de los ventrículos ocurre prácticamente al mismo tiempo. Esta característica de sincronía es fundamental para el bombeo eficaz de las cavidades ya que de ocurrir una transmisión lenta, partes del tejido se contraerían antes que otras por lo que la eficacia como bomba se vería disminuida. En algunas patologías tiene lugar esta transmisión lenta y la eficacia de bombeo ventricular se puede reducir hasta en un 30%.

### **2.1.7 Asincronía de la contracción cardiaca.**

En resumen: el corazón posee un sistema electrogénico especializado que se encarga de generar los pulsos eléctricos de forma sincrónica y de conducirlos a través de todo el músculo cardiaco. Cuando este sistema funciona de manera adecuada, toda la región ventricular se contrae casi simultáneamente o de manera sincrónica, cosa que ocurre de igual forma para la región auricular. Durante la sístole los ventrículos se contraen y las aurículas se dilatan llenándose mientras que durante la diástole los ventrículos se dilatan y las aurículas se contraen. Por tal razón, las curvas de volumen ventricular y auricular son opuestas a lo largo de cada ciclo cardiaco.

Este sistema de conducción y contracción es susceptible de sufrir una lesión, cuando ocurre es posible que se presenten patrones de asincronía en las cavidades cardiacas reduciendo notablemente la función del corazón como bomba que pueden llevar inclusive hasta la muerte.

A continuación se mencionan los tipos de asincronía que se pueden presentar.

- **Asincronía Aurículo-Ventricular.**

El retraso en la conducción aurículo-ventricular genera una separación entre la contracción de las aurículas y los ventrículos afectando el tiempo de llenado ventricular haciéndolo más corto. Debido a la reducción de tiempo, las aurículas pierden su función como bombas cebadoras de los ventrículos, repercutiendo directamente en su desempeño. Un indicador de este tipo de asincronía es un tiempo de diástole menor al 40% del total del ciclo cardiaco, esto mediante una valoración ecocardiográfica [8].

- **Asincronía Interventricular.**

La contracción del ventrículo derecho inicia antes y de forma homogénea, que la contracción del ventrículo izquierdo, esto es, durante la última etapa de su llenado afectando la movilidad del primero y función de ambos. Así, los ventrículos no se contraen y relajan de manera simultánea. Una diferencia entre los periodos pre-expulsivos (tiempo medido entre la onda R

del ECG y el inicio de los flujos aórtico y pulmonar) mayor a 40 ms se considera asincronía interventricular [9].

- **Asincronía Intraventricular.**

En un ventrículo izquierdo sin anormalidades todas las regiones se contraen de manera simultánea, incrementando la presión dentro de la cavidad para abrir la válvula aórtica y dar inicio a la expulsión, posteriormente todas las regiones se relajan a la vez. En este tipo de asincronía existe un retraso en la contracción de las regiones del ventrículo por lo que la sangre sólo se desplaza dentro de la cavidad y como consecuencia hay un retraso en la apertura de la válvula. Todo esto afecta el desempeño del corazón, reduciendo el volumen expulsado y la presión sistólica. Aún cuando la expulsión ha terminado, algunas partes del ventrículo no han terminado de contraerse.

## **2.2 Terapia de resincronización para falla cardíaca.**

La falla cardíaca es un síndrome compuesto de síntomas y signos asociados con congestión o hipoperfusión. Puede resultar de cualquier desorden cardíaco estructural o funcional que deteriora la habilidad de los ventrículos para expulsar la sangre (disfunción sistólica), llenarse apropiadamente (disfunción diastólica) o ambas. La falla cardíaca es considerada una pandemia y afecta aproximadamente a 22 millones de personas en el mundo con dos millones de casos nuevos cada año [10]. Más del 6% de la población mayor de 65 años padece de falla cardíaca y la incidencia y prevalencia se siguen incrementando. En Estados Unidos la falla cardíaca es motivo de 900,000 hospitalizaciones y representa el gasto más alto en cuidado médico, además contribuye con más de 300,000 muertes al año. La tasa de mortalidad a los cinco años del padecimiento es mayor al 50% como resultado de fallo progresivo de bombeo o muerte súbita. Se estima que el manejo anual de la falla cardíaca cuesta más de 56 mil millones de dólares en los Estados Unidos [10]. Por otro lado, en México las enfermedades cardíacas representan la segunda causa de mortalidad siendo superadas únicamente por la diabetes mellitus, esto representa el 11.1 % del total de los decesos registrados en el 2008 [11].

Se han desarrollado dos sistemas para clasificar a los pacientes con falla cardíaca, el más empleado es la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) [12], el cual describe el grado de discapacidad física del paciente. Este sistema está basado en una serie de síntomas, sirve para evaluar la evolución del paciente y es usado para determinar criterios de inclusión para tratamientos clínicos, tal clasificación se muestra en la tabla 1. Recientemente se ha desarrollado una nueva clasificación que enfatiza la evolución y la progresión del padecimiento, esta nueva clasificación se muestra en la tabla 2. Este sistema desarrollado por la American Heart Association (AHA) y el Colegio Americano de cardiología (ACC) reconoce que existen factores de riesgo y desórdenes estructurales que llevan al desarrollo de la falla cardíaca [13]. La implicación de dicho sistema es que mediante estrategias preventivas como tratamientos farmacológicos empleados antes del desarrollo de disfunción del ventrículo izquierdo y de los síntomas de falla cardíaca se puede reducir la progresión, morbilidad y mortalidad de la enfermedad en pacientes que de otra manera están destinados a desarrollarla. En los



individuos con falla cardiaca establecida, la disfunción sistólica con dilatación cardiaca y fracción de expulsión menor al 40% se presentan en dos terceras partes de los casos, y el padecimiento en la arteria coronaria es la causa en el 70% de los casos [14]. El 60% de la población con falla cardiaca tienen síntomas de clase funcional II ó III de la NYHA y la tasa de mortalidad anual para este grupo es del 10%. Terapias farmacológicas han tenido un mayor impacto en este grupo, sin embargo a pesar de los beneficios de estas terapias, aproximadamente el 20% de los pacientes de falla cardiaca tendrán síntomas de moderados a severos con una tasa anual de mortalidad del 50%. Los motivos de muerte son falla de bombeo progresivo y muerte cardiaca súbita.

	Clasificación funcional NYHA
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

**Tabla 1. Clasificación funcional de la NYHA [12].**

Es necesario incorporar terapias que actúen en conjunto con la farmacoterapia en la falla cardiaca, debido a que ésta por sí sola aún deja a muchos pacientes con síntomas significativos y corta sobrevivencia. Existen modalidades terapéuticas con una rápida evolución que involucran dispositivos eléctricos implantables, se trata de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador. A continuación se hablará de este tipo de terapias.

ETAPA	Descripción
A	Pacientes con alto riesgo de desarrollar falla cardiaca debido a la presencia de condiciones que son fuertemente asociadas con la enfermedad. Esos pacientes no tienen anomalías estructurales o funcionales identificadas en el pericardio, miocardio o válvulas y nunca han mostrado signos o síntomas de falla cardiaca.
B	Pacientes que han desarrollado padecimiento estructural del corazón que es fuertemente asociado con el desarrollo de falla cardiaca pero nunca han mostrado signos o síntomas.
C	Pacientes que tienen síntomas actuales de falla cardiaca asociada con padecimiento estructural subyacente.
D	Pacientes con padecimiento estructural avanzado y síntomas marcados de falla cardiaca en reposo a pesar de la máxima terapia médica y que requieren intervenciones especializadas.

**Tabla 2. Clasificación de la falla cardiaca según las guías de la AHA/ACC.**

### **2.2.1 Mecanismos y consecuencias de la remodelación mecánica en la falla cardiaca.**

La definición de falla cardiaca es muy general y toma en cuenta múltiples aspectos de un sistema fisiopatológico muy complejo. La falla cardiaca aguda describe pacientes con edema pulmonar repentino o hipoperfusión severa. La falla cardiaca crónica está caracterizada por pacientes con disfunción cardiaca compensada que presentan episodios de descompensación. Pacientes con disfunción cardiaca asintomática pueden progresar a falla cardiaca crónica o algunas veces presentar falla cardiaca aguda al principio. Desafortunadamente la disfunción cardiaca es inevitablemente progresiva y engendra la falla cardiaca inicial, que a su vez engendra la falla cardiaca severa. Las consecuencias clínicas son síntomas de debilidad y altas tasas de morbilidad y mortalidad [10].

Entender los eventos fisiopatológicos que llevan a la disfunción cardiaca ha llevado a novedosas terapias que interrumpen las consecuencias del daño cardiaco y reducen la tendencia a la mortalidad por falla cardiaca, dos ejemplos de este tipo de terapias son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I) y los bloqueadores beta. Ambos retrasan la progresión de la enfermedad y contribuyen a la inversión del remodelado cardiaco inadecuado

[14,15]. La lesión miocárdica es el evento inicial que lleva a la disfunción cardíaca y finalmente al síndrome de falla cardíaca. Una serie de eventos inicia con una lesión del miocardio, que dispara eventos moleculares que se traducen en respuestas celulares y culminan en cambios anatómicos del corazón llamados remodelación cardíaca. Como resultado de la remodelación el rendimiento cardíaco cae por debajo de los requerimientos fisiológicos normales y esto resulta en perturbaciones de la circulación periférica que dispara una serie de procesos agudamente beneficiosos pero crónicamente perjudiciales. La activación de vías neurohormonales al final, contribuyen a los síntomas de la falla cardíaca y llevan a varias manifestaciones clínicas del síndrome.

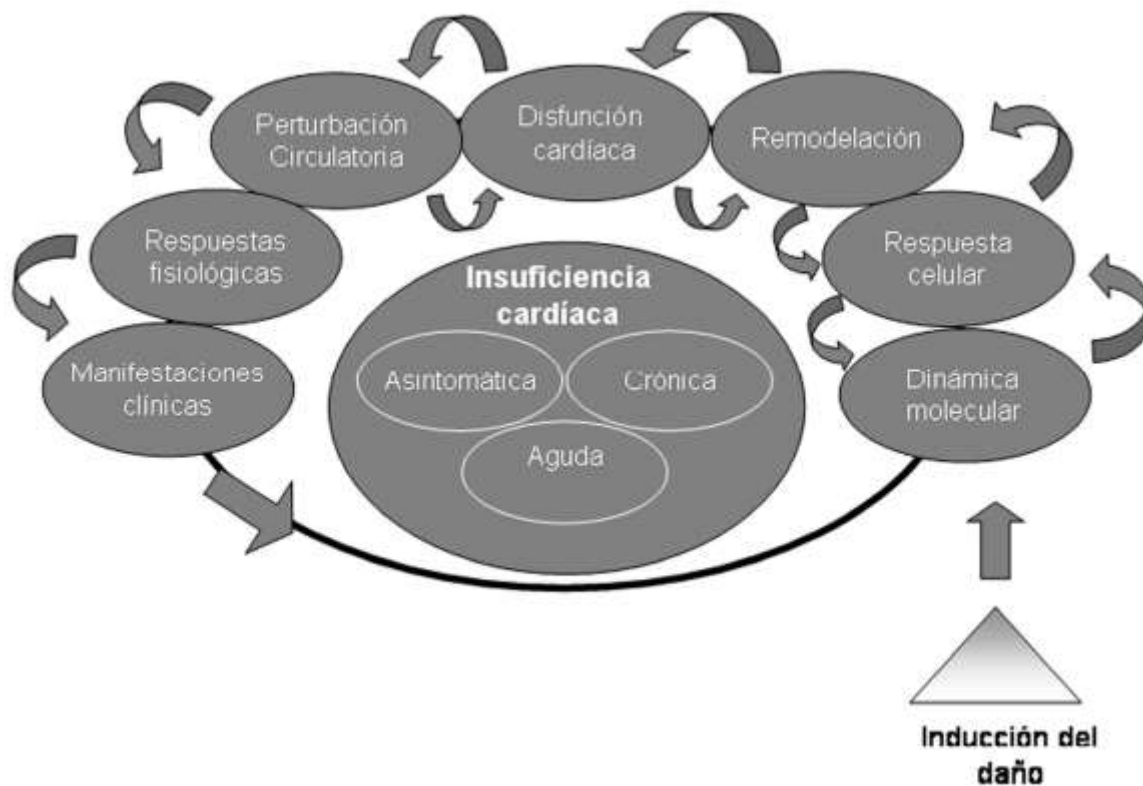


Figura 2. Esquema de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Figura tomada de [10].

Los cambios moleculares biodinámicos son disparados por una lesión miocárdica, esta lesión induce alteraciones en proteínas celulares y procesos de reparación en los organelos que

cambian a las células. Estos procesos aceleran la síntesis de proteínas resultando en hipertrofia del miocito, un componente fundamental en la remodelación miocárdica. El miocito hipertrofiado presenta disturbios en la contracción y relajación que inician respuestas celulares compensatorias. Debido a estas respuestas compensatorias hay cambios cualitativos y cuantitativos en los adrenoreceptores, en la transducción de la señal intercelular y en el transporte de calcio entre las células. Estos cambios que desajustan el sistema también promueven la apoptosis de las células cardiacas resultando en un menor número de unidades contráctiles. Los cambios anatómicos que incluyen la hipertrofia del miocito, dilatación de las cámaras, fibrosis intersticial y esfericidad ventricular son características de la remodelación cardiaca. Las consecuencias de este fenómeno incluyen dilatación del anillo de la válvula mitral produciendo regurgitación, incremento en el estrés de la pared y del consumo de oxígeno, incluso isquemia aún en ausencia de padecimiento de la arteria coronaria. Todos estos factores promueven mayor lesión del miocardio y la progresión continua de la remodelación y disfunción cardiaca [10]. En la figura 2 se muestra un esquema representativo de la insuficiencia cardiaca, se ilustra la complejidad de varios mecanismos fisiopatológicos a nivel molecular, celular, anatómicos y fisiológicos, que se derivan en insuficiencia cardiaca que puede ser asintomática, crónica o aguda.

En resumen, la lesión cardiaca induce cambios moleculares biodinámicos, respuestas celulares, y cambios anatómicos que son los causantes de la remodelación. La interacción de la disfunción cardiaca y las perturbaciones circulatorias llevan a respuestas fisiológicas desadaptativas y finalmente a las manifestaciones clínicas del síndrome de falla cardiaca. Este síndrome es un desorden progresivo y sus consecuencias incluyen síntomas debilitantes y altas tasas de mortalidad.

### **2.2.2 Mecanismos y consecuencias de la remodelación eléctrica en la falla cardiaca.**

Como se ha mencionado, la falla cardiaca tiene muchas consecuencias, una de las cuales es la activación neurohormonal que contribuye a la hipertrofia del miocito, toxicidad directa del mismo e induce la apoptosis. Esta activación también lleva a un incremento del efecto

inotrópico mediante la alteración de las propiedades activas de la membrana de la célula cardiaca, generando potenciales de acción prolongados y alteraciones de la homeostasis del calcio. Los potenciales de acción largos predisponen al desarrollo de despolarizaciones tempranas o retrasadas que son potencialmente generadoras de arritmias y pueden llevar a taquicardias ventriculares polimórficas. Alteraciones en el acoplamiento célula a célula como resultado de la remodelación de las uniones y activación de mediadores inflamatorios, pueden alterar el intersticio causando retrasos en la conducción y bloqueos. Estas perturbaciones en la conducción son la esencia para el desarrollo de taquicardias ventriculares monomórficas así como asincronía interventricular. Este padecimiento resulta en una secuencia poco coordinada entre la contracción y relajación llevando a una ineficiencia mecánica del corazón.

Existen por lo menos dos cambios electrofisiológicos en la falla cardiaca que son el sustrato de la generación de arritmias, se trata de la prolongación del potencial de acción y la prolongación de la repolarización [10]. Los mecanismos que llevan a la duración prolongada del potencial de acción son, primero, una baja regulación de las corrientes de potasio de repolarización, y hasta cierto punto, una sobre regulación de las corrientes de despolarización específicamente de los canales de sodio-calcio y cambios en la activación de los canales de sodio dependientes de voltaje. La generación de arritmia también es promovida por la dispersión en la duración del potencial de acción de tal forma que la diferencia entre el potencial más largo y el más corto es mayor para un corazón que falla que para uno normal. Inclusive existen cambios bien descritos en la homeostasis del calcio que ocurren en el corazón que falla y también existen múltiples mecanismos de interacción no deseados entre cambios en el calcio intracelular y señales en la superficie de las células que afectan al potencial de acción.

### **2.2.3 Falla cardiaca con QRS prolongado.**

Aproximadamente el 15% de los pacientes con falla cardiaca y más del 30% de los pacientes con síntomas de moderados a severos tienen retrasos en la conducción inter e intraventricular con duración del QRS mayor a 120 ms que puede llevar a asincronía mecánica de la contracción ventricular, además la conducción prolongada se ha asociado con resultados adversos. Datos de

la red italiana de falla cardiaca congestiva que involucran 150 centros de cardiología con 5517 pacientes con falla cardiaca indican, una relación existente entre el QRS prolongado y la mortalidad. En estudios realizados con estos pacientes se determinó que aquellos con duración del QRS mayor a 200 ms tenían un riesgo cinco veces mayor que aquellos con QRS menor a 90 ms [10].

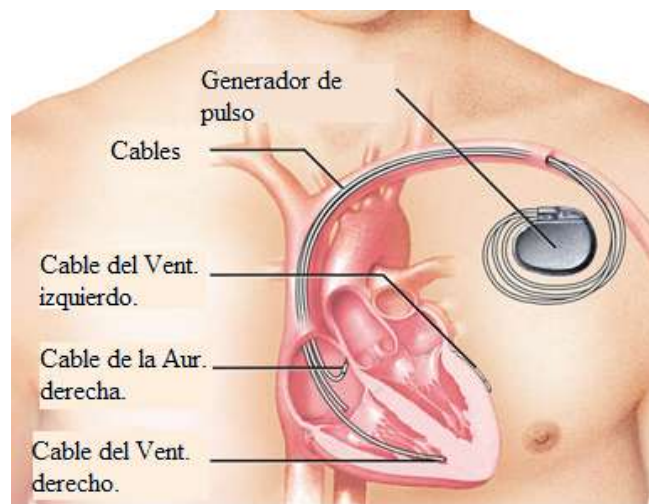
El QRS prolongado tiene consecuencias adversas en el rendimiento cardiaco debido a asincronía auricular, inter e intraventricular siendo esta última la más importante, que resulta en una  $dP/dT$  máxima reducida, incremento en la regurgitación mitral tanto en sístole como en diástole y tiempos de llenado diastólico reducidos [16-18]. El resultado es un disturbio en las presiones y volúmenes transeptales, causando una baja contribución de la pared septal en el rendimiento del ventrículo izquierdo. La asincronía auricular incrementa el tiempo de contracción isovolumétrica lo que disminuye los tiempos de llenado ventricular [17]. Una consecuencia es un incremento en la regurgitación mitral presistólica con una reducción en la siguiente salida cardiaca. El último factor de importancia que contribuye al rendimiento cardiaco disminuido en el entorno del QRS prolongado es la asincronía interventricular, la cual induce a una reducción en el llenado del ventrículo izquierdo.

Contrarrestar las consecuencias del QRS prolongado en la falla cardiaca parece obvio. La Terapia de Resincronización Cardiaca debería corregir parcialmente o por completo la asincronía auricular, inter e intraventricular y mejorar el rendimiento cardiaco. Esta mejora se refleja en parámetros mecánicos y hemodinámicos en falla cardiaca con QRS prolongado [19-21].

#### **2.2.4 Procedimiento de TRC.**

La terapia de resincronización cardiaca consiste en el implante de un estimulador eléctrico subcutáneo (marcapasos) con dos ó tres líneas o cables que estimulan regiones particulares del corazón. Estos dispositivos también son llamados marcapasos biventriculares debido a la estimulación en ambas cámaras, y en caso necesario también estimulan la región auricular.

El implante de este tipo de dispositivos se realiza bajo anestesia generalmente local. A través de la vena subclavia se accede a las cavidades cardiacas y se implanta un electrodo en la aurícula derecha, uno en el ventrículo izquierdo y otro en el ventrículo derecho para el caso de estimulación tricameral o únicamente en los ventrículos para la estimulación biventricular. La localización de los sitios de implante se realiza mediante rayos x convencionales con la técnica de fluoroscopia y visualización en tiempo real. Dichos electrodos se colocan en su posición definitiva y son conectados al dispositivo generador de pulsos que es alojado en la región infraclavicular. Este generador envía impulsos eléctricos diminutos, programados por el médico que realiza el procedimiento, a través de los cables para estimular las regiones donde se encuentran los electrodos. La recuperación del procedimiento es relativamente rápida y no requiere de una hospitalización mayor a dos o tres días. La figura 3 es un esquema general del procedimiento y de las partes que conforman el dispositivo.



**Figura 3. Implante de resincronizador cardiaco. Figura tomada de [22]**

En ocasiones el implante de estos dispositivos se realiza junto con un desfibrilador cardiaco implantable (DCI), el cual genera una descarga cuando se presentan arritmias que pueden llevar al paciente a presentar una fibrilación ventricular.

Actualmente los criterios de inclusión para someter a un sujeto a este tipo de terapia son, de acuerdo a las guías de la NYHA [12]:

- Clase funcional III ó IV.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%.
- Duración del intervalo QRS > 120 ms.



## **2.3 Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE).**

La ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE) es un método mínimamente invasivo para diagnosticar la función del ventrículo izquierdo y además es considerado el “estándar de oro” para la evaluación de la función del ventrículo derecho [23]. Consiste en el estudio de los cambios de volumen que se producen dentro de las aurículas y los ventrículos durante un ciclo cardiaco mediante un radiotrazador vascular. Esto permite la obtención de imágenes y parámetros que reflejan de forma precisa y reproducible la función de los ventrículos. Dentro de esos parámetros se encuentran la fracción de expulsión, los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico y la valoración de la movilidad parietal regional. La VRIE consiste en un método de fácil uso que no requiere ayuno ni la suspensión de medicamentos. Además sus aplicaciones técnicas están indicadas en el estudio de cualquier circunstancia que requiera conocer el funcionamiento ventricular.

El análisis de este tipo de imágenes basado en las curvas de actividad-tiempo (CAT) se ha utilizado para estudiar los patrones de conducción y contracción cardiaca. Este método ha demostrado ventajas en la evaluación de la sincronía en la contracción auriculo-ventricular en cardiopatías con marcapaso, parece ser mejor que el electrocardiograma para localizar y caracterizar los efectos funcionales de múltiples focos de taquicardia ventricular [23]. También se ha utilizado en la estimación de patrones de contracción cardiaca y debido a sus características de relativa disponibilidad y bajo costo, se ha considerado para la evaluación de terapias de resincronización [24].

### **2.3.1 Radiofármaco.**

Para la realización de un estudio VRIE se utilizan radiofármacos que no difundan fuera del espacio vascular. Esta condición la cumplen diferentes trazadores como son los hematíes marcados con Tecnecio 99 metaestable (Tc99m).

El marcado de los eritrocitos se puede realizar de dos formas: 1) in vivo, que consiste en la inyección de pirofosfatos por vía intravenosa que después de circular en la sangre por un periodo de 30 minutos logran la unión del ión estanoso con los glóbulos rojos del sujeto. Posteriormente dichos glóbulos rojos son marcados mediante la administración intravenosa de 30 a 35 mCi de Tc99m, que se distribuye uniformemente por todo el volumen sanguíneo con una eficiencia de marcado del 90% y 2) in vitro, en la cual se obtienen 5 ml de sangre del paciente heparinizada que se mezcla con pirofosfatos para luego ser marcada con 30 a 35 mCi de Tc99m y finalmente devuelta al torrente sanguíneo por vía intravenosa. La condición de equilibrio se logra tras la homogeneización de las células marcadas con el resto de la sangre circulante, después de lo cual la concentración radiactiva de la sangre es constante. Por tal motivo existe una proporción directa entre la actividad detectada y el contenido sanguíneo de la región, condición que se mantiene por varias horas. En la actualidad se puede encontrar una preparación comercial para el marcado de eritrocitos llamada ULTRATAG® con el que se logra una eficiencia del 95%.

La eficiencia en el marcado es un factor fundamental para el estudio debido a que la obtención de buenas imágenes es totalmente dependiente de una buena relación señal/ruido, determinada por la relación actividad cardiaca/actividad de fondo. Un marcado deficiente se evidencia por una alta actividad de fondo lo que dificulta posicionar el colimador de forma correcta y produce la adquisición de imágenes de mala calidad, con escasa definición de las estructuras cardiacas que pueden invalidar la determinación de los parámetros de la función ventricular. Con la realización de un buen marcado, las imágenes de alta calidad pueden obtenerse durante un periodo de tres a cinco horas, lo que permite evaluar la función ventricular en diversas situaciones: una vez que el paciente se ha estabilizado después de eventos agudos, durante el ejercicio y después de la administración de medicamentos. Este lapso para la obtención de imágenes de calidad es debido a la vida media aproximada de 6 hrs del Tc99m.

### **2.3.2 Adquisición.**

Las imágenes se obtienen mediante una adquisición sincronizada con la onda R del ECG del paciente, colocando el detector de la gammacámara sobre el área precordial en posición oblicua anterior izquierda (OAI) entre 30° y 45°, la cual proporciona una mejor visualización del septum interventricular y una buena separación entre los ventrículos. La matriz comúnmente usada es la de 64 x 64 pixeles con una ampliación suficiente para visualizar con facilidad y centrar el corazón en el campo de visión del detector, omitiendo otras estructuras orgánicas como el hígado o el bazo.

La detección de las imágenes se hace mediante una gammacámara que detecta la radiación gamma ( $\gamma$ ) emitida por el radiofármaco que se inyectó al paciente. El detector de la cámara está constituido principalmente por un colimador, que permite el paso de la radiación gamma únicamente en la dirección perpendicular al detector, esto elimina radiación gamma que no aporta información espacial útil. Después la radiación  $\gamma$  pasa a un cristal de centelleo que se encarga de convertir los fotones de la radiación en fotones cuya energía se encuentra dentro del espectro visible, los cuales pasan por una ventana invisible hasta llegar a un tubo fotomultiplicador. Finalmente el tubo fotomultiplicador se encarga de convertir la energía del fotón en una corriente eléctrica, que es proporcional a la energía del fotón detectado al inicio.

En la figura 4 se muestra el proceso de detección y conversión de radiación gamma proveniente de las cavidades ventriculares.

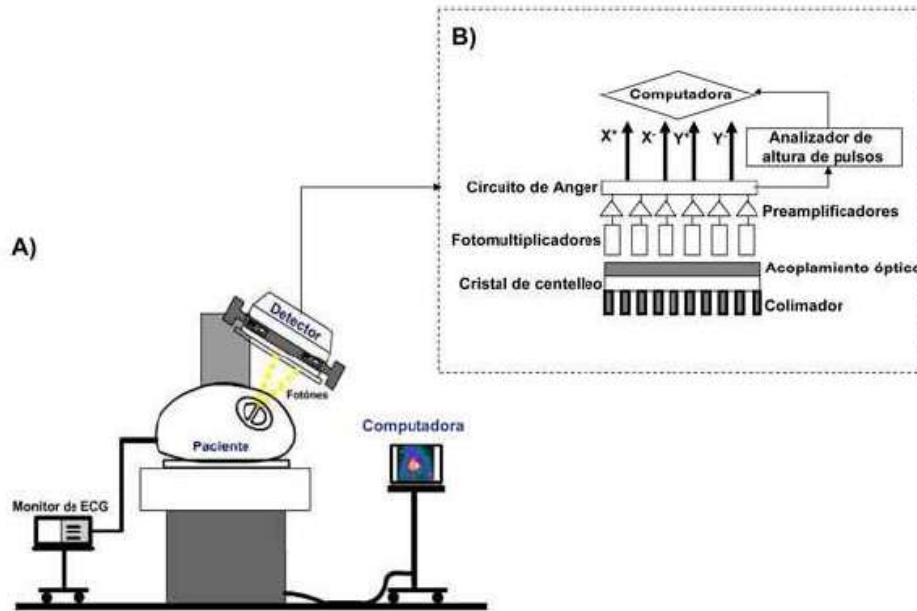


Figura 4. A) Sistema de adquisición de imágenes VRIE. B) Componentes básicos del detector. Figura tomada de [25].

La resolución temporal del estudio se determina en función del número de imágenes en que se divide el ciclo cardiaco, puede ser de 16 a 64, lo que equivale al intervalo de tiempo entre cada onda R del ECG. Habitualmente se usan 32 imágenes por cada ciclo cardiaco con una resolución espacial de 2 a 3 milímetros por pixel. La detección de las imágenes sincronizada con la onda R permite sumar ordenadamente la actividad de un número determinado de ciclos cardiacos y construir el total de imágenes del estudio. Debido a que la duración de los ciclos cardiacos no es constante, deben predefinirse los criterios de selección de los ciclos en función de la frecuencia cardiaca. En general una tolerancia del 10% es correcta e incluso el 15% se considera aceptable.

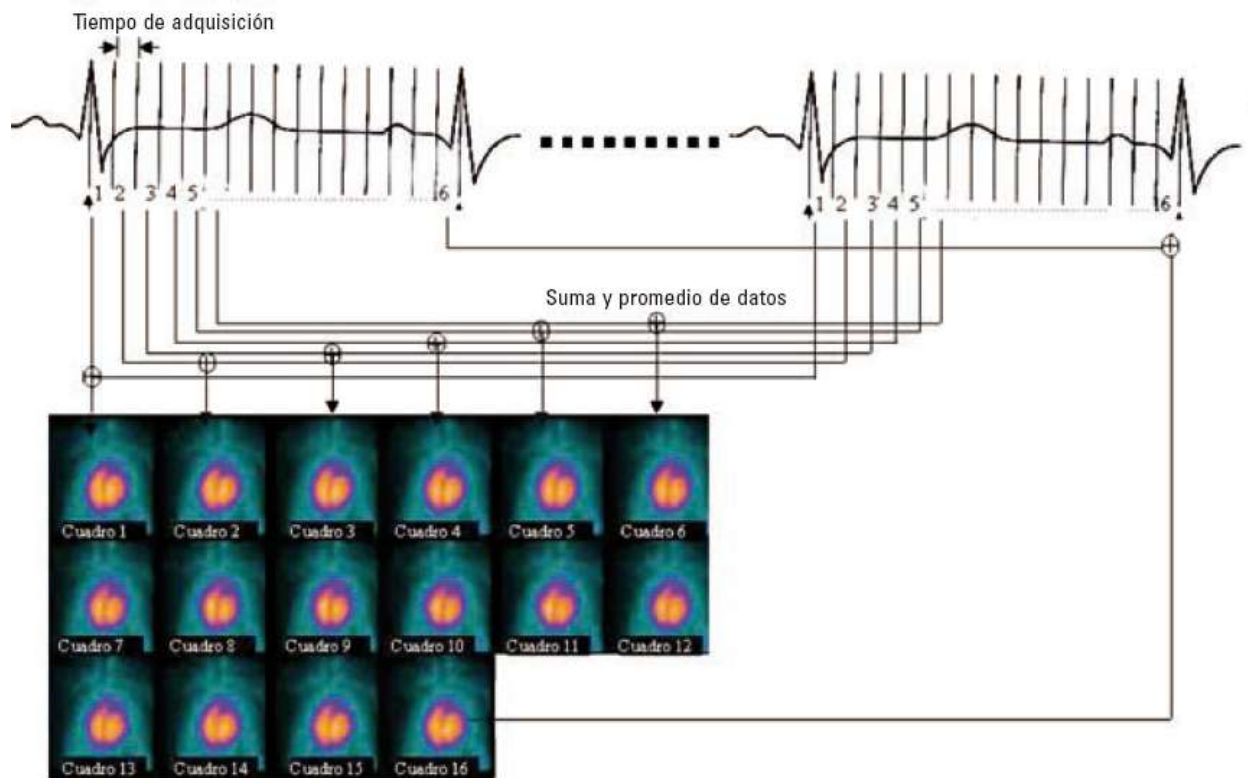


Figura 5. Principio de adquisición de la VRIE. Figura tomada de [23].

La figura 5 muestra el principio de adquisición basado en la sincronización con la onda R de la señal electrocardiográfica. Por su parte, en la tabla 3 se muestran los parámetros de adquisición de imágenes VRIE de acuerdo a las guías de la American Society of Nuclear Cardiology [26].

El estudio se considera finalizado cuando se completan los siguientes parámetros: número de ciclos, cuentas totales o tiempo. El criterio que asegura la mejor calidad en las imágenes es de cuentas totales, para este caso se debe obtener un total de 250,000 cuentas/ imagen, que por 32 imágenes en cada ciclo dan un total de 8 millones de cuentas por estudio. Asimismo, el tiempo de adquisición recomendable para un estudio de 32 imágenes es de 10 a 15 minutos.

Parámetro	Valor
Radiofármaco	Eritrocitos marcados con Tc99m
Dosis	20-25mCi/70 kg
Método de marcado	In vivo, in vitro
Colimador	Hoyos paralelos, baja energía y alta resolución
Tamaño de pixel	2-3 mm por pixel
Ventana de energía	140 keV $\pm$ 10%
Ventana de rechazo de latidos	10-15%
Número de cuadros	16-32 cuadros/ciclo
Densidad de cuentas	20 000/ $cm^2$

Tabla 3. Parámetros de adquisición para imágenes VRIE de acuerdo a la American Society of Nuclear Cardiology [26].

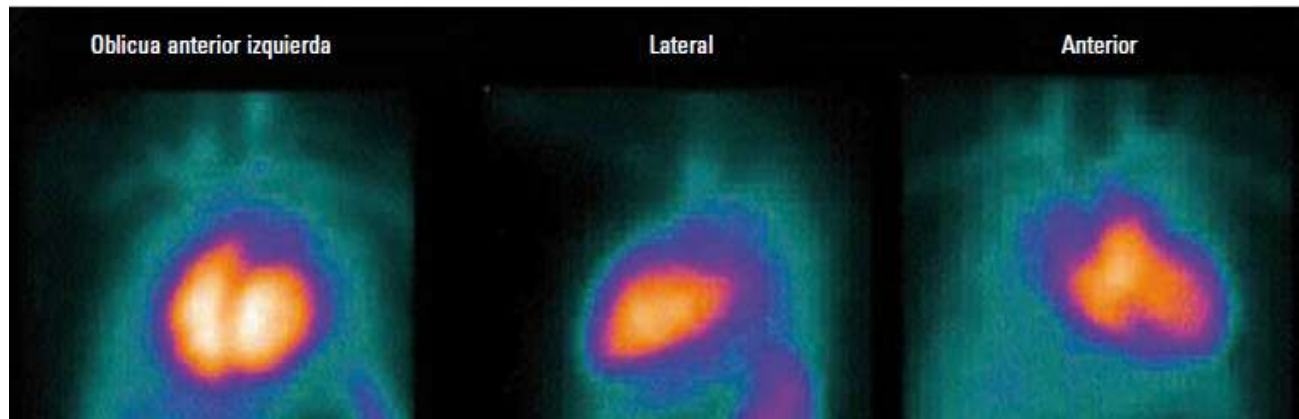
### 2.3.3 Análisis visual, cuantificación y obtención de la curva de volumen.

La mejor manera de hacer un análisis visual del estudio es mediante la presentación consecutiva del conjunto de imágenes (modo cine) ya que permite observar la morfología de las cavidades así como su comportamiento a lo largo del ciclo cardiaco.

Debido a que el trazador permanece distribuido de manera homogénea en el torrente sanguíneo, es posible realizar estudios en reposo, esfuerzo o estrés farmacológico (Dobutamina) e incluso con estimulación eléctrica (marcapaso). Además de la posición OAI también es posible adquirir estudios en oblicua anterior derecha a 20° (OAD ó anterior) y en oblicua anterior izquierda a 70°-90° (lateral) (figura 6).

La valoración visual aún siendo indispensable, es subjetiva carece de reproducibilidad debido a que no cuenta con un método cuantitativo. Por ello, existen métodos manuales, semiautomáticos o totalmente automáticos que permiten hacer una valoración cuantitativa de

la actividad en cada uno de los ventrículos. Para ello se delimita el área dentro de la cual queda el ventrículo que se desea analizar y posteriormente se delimita el contorno de la cavidad en todas las imágenes a lo largo del ciclo cardiaco buscando la mejor separación entre la actividad del ventrículo y la actividad de fondo (hígado, bazo y aorta descendente).



**Figura 6. Proyecciones utilizadas para la evaluación de la movilidad de las paredes mediante el estudio de la VRIE. Proyecciones Oblicua anterior izquierda (OAI), lateral y anterior [23].**

Con el fin de analizar la actividad tanto en el ventrículo derecho como en el ventrículo izquierdo, mediante la cantidad de cuentas contenidas en las áreas delimitadas es posible construir una CAT para una región particular. Como la distribución del trazador en el torrente sanguíneo es uniforme, la actividad regional es proporcional al volumen de la cavidad con lo que se puede construir una curva de volumen a lo largo de todo el ciclo cardiaco, esto se hace promediando el valor de los pixeles que corresponden a cada cavidad para cada una de las imágenes adquiridas. En esta curva se pueden determinar las distintas fases del ciclo cardiaco, en la figura 7 se presenta un ejemplo de esta curva.

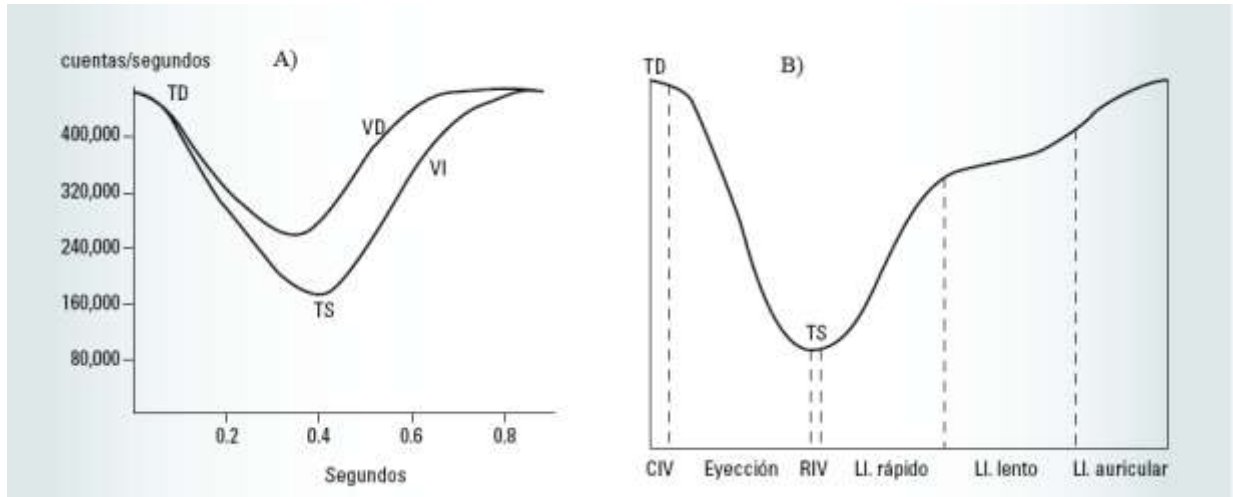


Figura 7. A) Curva de volumen (curva actividad/tiempo). B) Fases de la curva de volumen ventricular izquierda. CIV: contracción isovolumétrica; RIV: Relajación isovolumétrica; LL: llenado; TD: Telediástole; TS: Telesístole. Figura tomada de [23].

Uno de los parámetros más representativos de la función sistólica es la fracción de eyección (FE) que representa la porción de sangre expulsada por cada ventrículo durante la sístole. Este parámetro se puede determinar a través de la curva de volumen ventricular haciendo una relación entre el volumen sanguíneo al final de la diástole y al final de la sístole. Este cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula.

$$\% FE = \frac{TD - TS}{TD} \times 100$$

Donde:

TD: Actividad neta del ventrículo en telediástole.

TS: Actividad neta del ventrículo en telesístole.

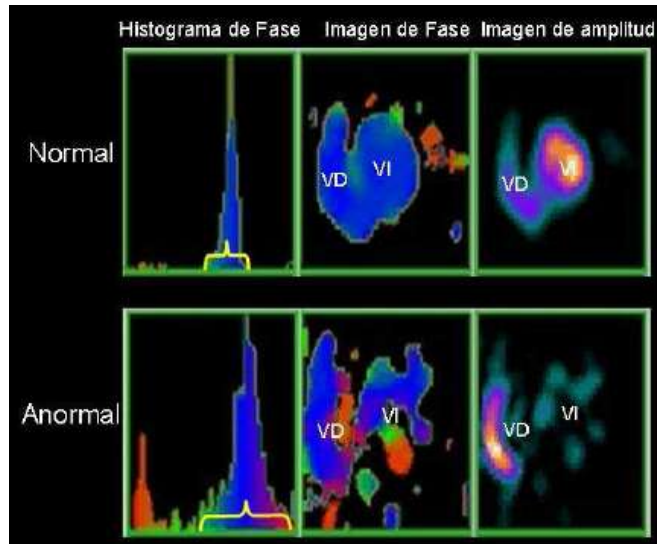
En reposo, se acepta un valor de 50% a 55% como límite inferior de normalidad para la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Es posible obtener la fracción de expulsión del ventrículo derecho (FEVD) si se logra excluir la actividad auricular de la vista OAI, teniendo un valor de 40% a 45%. La correlación encontrada entre la FEVI calculada mediante la VRIE y



mediante cateterismo cardiaco es del 97%, también se ha encontrado buena correlación en la determinación de los volúmenes telesistólico y telediastólico (VTS, VTD,  $r=0.97$ ), por lo que es considerado un método no invasivo altamente seleccionado para la evaluación de la función ventricular [27,28].

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

A partir de los estudios VRIE se han propuesto técnicas para generar imágenes paramétricas basadas en el procesamiento digital de imágenes que permiten evaluar la sincronía de contracción de las regiones ventriculares. Una de estas técnicas es el análisis de la imagen de fase y de la imagen de amplitud. La primera representa un mapa de la secuencia de contracción ventricular mientras que la segunda es una representación de la magnitud de la contracción [29], ambas utilizadas actualmente en la práctica clínica para evaluar la sincronía de contracción. Estas imágenes son construidas mediante el análisis de fase por Fourier, el cual se basa en ajustar la CAT de los píxeles en la serie de imágenes al primer armónico de la transformada de Fourier y mediante una codificación de colores se reconstruye una imagen en la que se observa la secuencia en la contracción. En la figura 8 se muestra un ejemplo de estas imágenes paramétricas para un sujeto con un patrón de contracción normal y uno con patrón de contracción anormal.



**Figura 8. Imágenes de fase y de amplitud calculadas mediante el análisis por Fourier para un sujeto con patrón de contracción normal y uno con patrón de contracción anormal. Además se muestra el histograma de la imagen de fase. Figura tomada de [25].**

Se puede observar que para un patrón de contracción normal la codificación de colores para las regiones del VI y el VD es homogénea, además de que la dispersión del histograma asociado es reducida alrededor del valor modal, por otro lado, para un patrón de contracción anormal las regiones ventriculares muestran diversos colores implicando que esas regiones se contraen en momentos diferentes, como consecuencia el histograma asociado presenta una dispersión mucho mayor alrededor del valor modal. A partir de este análisis se obtienen índices derivados de la distribución estadística de los ángulos de fase que han sido utilizados para evaluar el patrón de contracción, tales como el promedio y la desviación estándar entre otros [30-32].

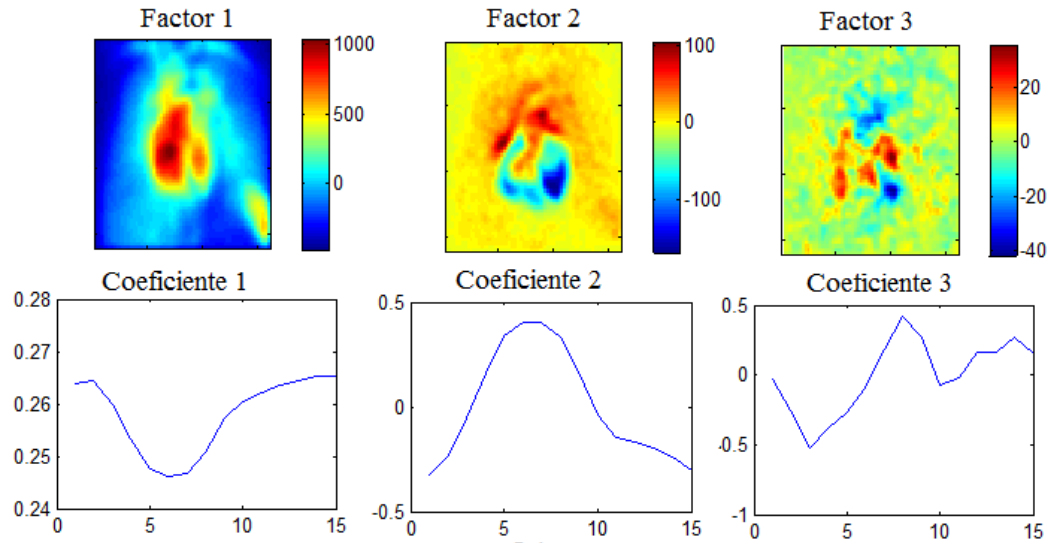
El análisis de fase por Fourier se ha utilizado en la detección de anomalías en el patrón de contracción, por tal motivo también se ha propuesto su utilidad en analizar la evolución de sujetos con TRC [24,33].

Por otro lado, el análisis de fase por Fourier tiene ciertas limitaciones debido a que hace suposiciones sobre la información [25], en principio asume que las CAT son periódicas y similares en toda la región ventricular, además asume una transición suave entre el primer y el

último frame. Así, el ajuste al primer armónico de la transformada de Fourier no es suficiente para describir el comportamiento de regiones que presentan anomalías en el patrón de contracción. Otra cuestión que limita el uso de este análisis se encuentra en el hecho de que la contracción ventricular no es un proceso estacionario.

El análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) es otra técnica que ha sido utilizada para evaluar el patrón de contracción ventricular [34,35]. En términos generales este análisis contempla que en una serie dinámica de imágenes se pueden separar regiones que tienen distinto comportamiento temporal. El AFED asume que las CAT en una serie dinámica de imágenes son una combinación lineal de coeficientes y factores que describen el comportamiento de regiones independientes, de esta manera calcula los coeficientes de grupos de píxeles que tienen comportamiento similar y describe la localización espacial (como factores) de estos grupos de píxeles. Por lo tanto cada coeficiente tiene un factor asociado. En la sección 5.3 se presenta una explicación más detallada de este análisis.

Existe una correlación temporal entre los factores y el comportamiento de los coeficientes, la cual ha sido descrita por Cavailloles et al. [5]. En la figura 9 se muestra un ejemplo del desarrollo del AFED en un estudio VRIE de 16 imágenes. Se puede observar que en el primer factor o eigenimagen la información más representativa, es decir, los valores máximos se encuentran localizados en la región ventricular y el coeficiente o eigenvector asociado tiene una forma similar a la curva de volumen ventricular. En el segundo factor los valores máximos se encuentran localizados en la región correspondiente a la actividad auricular, mientras que los valores mínimos o máximos negativos se encuentran localizados en la región ventricular y al analizar el coeficiente asociado se puede ver un comportamiento similar a la curva de volumen auricular, que es totalmente opuesto a la actividad ventricular. Al observar el tercer factor se encuentra una distribución aleatoria de los valores máximos tanto positivos como negativos al igual que en su coeficiente asociado.



**Figura 9. Tres factores principales y sus coeficientes asociados. Estudio VRIE de 15 imágenes para un sujeto con patrón de contracción normal [5,25].**

La distribución en el tercer factor se ha asociado con la actividad de las grandes arterias y vasos en un patrón de contracción normal, sin embargo, en presencia de anomalías en el patrón de contracción, la información de este factor se ha asociado con actividad de contracción ventricular [36].

Por otro lado se han reportado estudios en los que se compara el análisis de fase por Fourier con el análisis de factores tanto en un robot cardíaco [6] así como en un grupo de sujetos normales y otro de sujetos con enfermedad de la arteria coronaria [5], y en ambos se concluyó que el análisis de este tipo de imágenes con AFED es significativamente mejor que el análisis por Fourier para detectar anomalías en la contracción de las paredes ventriculares.

Recientemente se han realizado esfuerzos por determinar algunos criterios que permitan incrementar el porcentaje de sujetos que responderán a una TRC aprovechando las bondades de los estudios VRIE, Jiménez et al. [37] realizaron un estudio que usa las ventajas demostradas por el AFED en la descripción del patrón de contracción incorporando la información útil de este análisis en un modelo de distribución espacial de los factores que representa con mayor claridad la progresión en la contracción ventricular. Además se propone un índice que refleja la anomalía en el patrón de contracción ventricular, basado en el análisis de la distribución

espacial de los factores. En este estudio se utilizaron imágenes de sujetos con patrón de contracción normal, sujetos con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH) y sujetos con miocardiopatía dilatada (MCD). A partir del grupo de sujetos normales se construyó el modelo que describe la contracción ventricular para un sujeto normal y se comparó con los modelos obtenidos para los sujetos enfermos encontrando diferencias significativas entre ambos, tanto en la descripción del modelo como en el índice propuesto que refleja la anormalidad en el patrón de contracción, sin embargo no se estratificó la severidad en la condición. Posteriormente Rojas et al. [38] realizaron el mismo procedimiento sobre imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio por tomografía por emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés) donde se logra la adquisición de imágenes tridimensionales y su evolución dinámica permitiendo realizar el análisis sin superposición de estructuras. Para este estudio se utilizaron imágenes VRIE-SPECT de sujetos normales y sujetos con Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (HAPP) y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tanto en el modelo que describe la evolución de la contracción ventricular como en el índice que refleja anomalías en dicha contracción, confirmando así los hallazgos de Jiménez et al.

Los resultados mencionados hasta el momento dan pie a continuar la investigación hacia determinar marcadores que permitan identificar a los sujetos que responderán a una TRC. Por ello, la idea de incorporar la información del AFED junto con otras características en un modelo automático de clasificación resulta de gran interés.

### **2.3.5 Limitaciones de las técnicas de análisis (Fase por Fourier y AFED)**

Diversos estudios han propuesto el uso del análisis de la imagen de fase aplicado a imágenes VRIE para la evaluación de la sincronía de contracción. Vallejo et al. [31] aplicaron dicho análisis para evaluar un grupo de sujetos normales, uno de sujetos con BCRIHH y FEVI >50%, y un grupo de sujetos con miocardiopatía dilatada sin presencia de cardiopatía isquémica, FEVI <35%, y QRS >120 ms, mediante la obtención de los índices estadísticos (media en el ángulo de fase para cada ventrículo y su diferencia) asociados. Encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre los sujetos normales y los sujetos con alguna patología. Sin embargo, al comparar a los grupos de sujetos enfermos no encontraron tales diferencias en algunos de los parámetros. De este trabajo se concluyó que es un análisis que tiene una gran certeza para detectar asincronía de la contracción (inter e intraventricular pero no aurículo-ventricular).

El método es muy acertado para describir un patrón de contracción normal, la desviación estándar del ángulo de fase como indicador de sincronía es un valor que representa de forma adecuada la dispersión del histograma de fase (figura 8) alrededor del valor modal, sin embargo cuando se presentan anomalías de la contracción, la dispersión del histograma se incrementa considerablemente y pierde su distribución de tipo normal. Así, es posible diferenciar entre sujetos normales y anormales sin embargo no representa un buen parámetro para estratificar la anomalía [31,39].

William O'Connell et al. [39] también utilizaron el análisis de fase para la evaluación de la sincronía de contracción, sin embargo, en vez de usar el ángulo de fase como índice, propusieron la sincronía ( $\underline{S}$ ) y la entropía ( $\underline{E}$ ).  $\underline{S}$  es el vector suma de todas las amplitudes basado en la distribución angular dividido por la suma de todos los vectores. Una  $\underline{S}$  completa es igual a 1, y su ausencia es igual a cero.  $\underline{E}$  mide el desorden en la región de interés, es 1 con una contracción aleatoria y cero con una totalmente sincrónica. Estos parámetros resultaron mejores que la desviación estándar del ángulo de fase para caracterizar anomalías en el movimiento de las paredes ventriculares para una determinada ROI, sin embargo, en casos en los que el movimiento es escaso, es decir que hay poca amplitud de la contracción, el análisis se debe ajustar a una recta por lo que el ángulo puede ser cualquiera. Así, los parámetros requieren de una mayor caracterización para poder usarse en la evaluación de la respuesta a la TRC.

Como alternativa al análisis de fase, el AFED es una técnica que se ha aplicado en imágenes VRIE y aún se está explorando en la evaluación de anomalías en la contracción. Cavailloles et al. [5] compararon ambos métodos en un grupo de sujetos normales y otro con enfermedad de la arteria coronaria. Los resultados mostraron superioridad del AFED en la detección de

anormalidades en el movimiento de las paredes ventriculares resaltando los casos en los que el movimiento es reducido, esto debido a la descripción de un factor específico. Por otro lado, la interpretación de las imágenes obtenidas a partir de este análisis (factores o eigenimágenes) es más complicada que en la imagen de fase y aún no se propone una metodología aplicada en la clínica. Así, aún y cuando el AFED ha demostrado superioridad, el análisis de Fourier sigue siendo la técnica preferida por los médicos en la evaluación de la contracción cardíaca.

Finalmente, es necesario agregar que el AFED por sí mismo aún es insuficiente para estratificar la severidad en la asincronía de contracción [37] por lo que se considera necesario incorporar más información.

## 2.4 Algoritmo de clasificación.

La tarea de clasificar series de datos es un problema muy común en múltiples disciplinas. La teoría del reconocimiento de patrones se ha dedicado a diseñar y proponer múltiples algoritmos que permitan resolver de manera automática este tipo de problemas, basándose en las características que describen a esos grupos de datos. Las máquinas de soporte vectorial (SVM por sus siglas en inglés) son uno de estos algoritmos y en la literatura han demostrado ser de los más eficientes.

Las SVMs también se conocen como clasificadores de máximo margen debido a que éste es el principio de operación que utilizan. Supongamos que se tienen dos clases de datos en 2-D que son claramente separables, el objetivo de la SVM es encontrar una función lineal que permita separar adecuadamente dichos datos. Quizá existan múltiples funciones que cumplan con la tarea de separar los datos adecuadamente, sin embargo la SVM selecciona esta función a través del concepto de margen, que es la mínima distancia perpendicular entre alguna de las muestras de los datos y la frontera de decisión. Así, la SVM encuentra aquella función que maximiza el margen, este concepto se ilustra en la figura 10. Aquellas muestras de los datos a partir de las cuales se maximiza la distancia a la frontera de decisión se conocen como vectores de soporte.

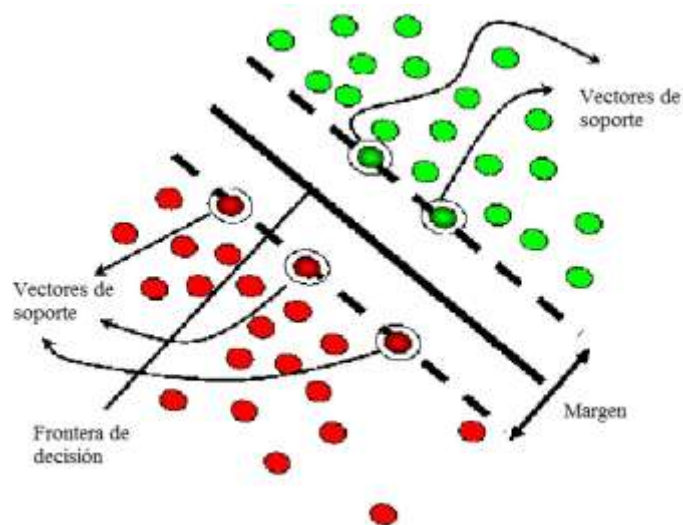


Figura 10. Esquema representativo del máximo margen en una SVM. Los vectores de soporte son aquellos puntos de ambas clases que tienen la distancia mínima a la frontera de decisión.



Existen múltiples problemas de clasificación en los que los datos no son linealmente separables en el espacio de características, para ello, la SVM implementa una transformación mediante una función conocida como kernel que realiza un mapeo hacia un espacio de mayor dimensión al de las características en el cual los datos son linealmente separables y es posible determinar un hiperplano que cumpla con la condición de máximo margen. Por otro lado, también hay ocasiones en las que los datos de distintas clases pueden compartir regiones en el espacio de las características e inclusive aún en el espacio formado por la función del kernel, por ello es necesario la inclusión de variables de holgura que permitan que algunos de los datos puedan ser clasificados erróneamente, todo esto a través de una función de costo “C” que se incrementa con la distancia a la frontera de decisión. Este tipo de clasificadores se conocen como C-SVM y la inclusión de estas “variables de holgura” incrementan el rendimiento del clasificador.

Dado un conjunto de vectores de entrenamiento  $x_i \in R^n, i = 1, \dots, l$  de dos clases y su respectivo vector de etiquetas  $y \in R^l$  tal que  $y_i \in \{1, -1\}$ , la C-SVM resuelve el siguiente problema de optimización.

$$\min_{w, b, \xi} \frac{1}{2} w^T w + C \sum_{i=1}^l \xi_i \quad (1)$$

Sujeto a:

$$y_i (w^T \phi(x_i) + b) \geq 1 - \xi_i,$$

$$\xi_i \geq 0, i = 1, \dots, l$$

Donde  $\phi(x_i)$  mapea  $x_i$  en un espacio de mayor dimensión y  $C > 0$  es el parámetro de regularización o función de costo. Debido a la posible dimensión tan alta del vector  $w$ , usualmente se resuelve el siguiente problema dual:

$$\min_{\alpha} \frac{1}{2} \alpha^T Q \alpha - e^T \alpha \quad (2)$$

Sujeto a:

$$y^T \alpha = 0,$$

$$0 \leq \alpha_i \leq C, \quad i = 1, \dots, l$$

Donde  $e = [1, \dots, 1]^T$  es el vector de unos,  $Q$  es una matriz de  $l \times l$  definida semipositiva,  $Q_{ij} \equiv y_i y_j K(x_i, x_j)$ , y  $K(x_i, x_j) \equiv \phi(x_i)^T \phi(x_j)$  es la función kernel.

Una vez que el problema (2) se ha resuelto, la  $w$  óptima satisface que:

$$w = \sum_{i=1}^l y_i \alpha_i \phi(x_i) \quad (3)$$

Y la función de decisión es:

$$\text{sgn}(w^T \phi(x) + b) = \text{sgn}\left(\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i K(x_i, x) + b\right).$$

De donde se almacenan  $y_i \alpha_i, \forall i, b$ , las etiquetas, vectores de soporte, y otra información como los parámetros del kernel para usarse en el modelo de predicción.

Hasta ahora se ha hablado de máquinas de soporte vectorial que sirven para resolver problemas de dos clases, sin embargo existen tareas en las que es necesario implementar clasificadores para un mayor número de clases llamados clasificadores multiclase. Para resolver esta tarea existen varios métodos, aunque el que es conocido como “uno contra uno” ha demostrado tener un buen desempeño [40,41].

En esta técnica se construyen  $k(k-1)/2$  clasificadores donde  $k$  representa el número de clases y cada uno entrena datos de dos clases. Posteriormente para definir la clase de un dato a ser evaluado se utiliza un criterio de votación, esto es que se asigna la clase que haya tenido un mayor número de votos, en caso de que algún dato tenga un igual número de votos entonces se asigna a la clase que presentó primero.

### **3 Justificación.**

En los últimos años se han propuesto diversas metodologías que permiten describir el patrón de contracción cardiaca basado en el análisis de múltiples técnicas de adquisición de imágenes. Particularmente en el laboratorio de neuroimagenología de la Universidad Autónoma Metropolitana en colaboración con el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) se han propuesto métodos que describen el comportamiento ventricular analizando imágenes de medicina nuclear, específicamente estudios de ventriculografía radioisotópica en equilibrio. El análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED) sobre este tipo de estudios ha demostrado ser una herramienta que muestra ventajas sobre los métodos tradicionales en la descripción del patrón de contracción ventricular al ser un método automático que identifica las curvas de actividad-tiempo de las regiones con comportamiento similar. En el trabajo realizado hasta la fecha se analizó la distribución espacial y la contribución de los factores para incorporar la información útil y proponer un método que presente con mayor claridad la progresión de la contracción ventricular. Además, se propuso un índice que refleja la anormalidad en la contracción ventricular basado en la distribución espacial de los factores. Sin embargo, el trabajo realizado sólo permite diferenciar entre patrones de contracción normales y anormales.

En este proyecto se propuso una metodología similar a la que se ha utilizado hasta la fecha, es decir, analizar imágenes VRIE mediante AFED más la incorporación de parámetros clínicos relacionados para proponer un modelo que permita discriminar entre diferentes anormalidades en el patrón de contracción ventricular de acuerdo a la severidad de la asincronía. Asimismo se aplicó el modelo a estudios de pacientes que ya han sido sometidos a terapia de resincronización cardiaca para evaluar cuantitativamente los beneficios clínicos de la misma y de esta manera contribuir con la depuración de los criterios de selección de candidatos a TRC.

## **4 Hipótesis y Objetivos.**

### **4.1 Hipótesis.**

La incorporación de la información clínica al análisis de factores de estructuras dinámicas aplicado a imágenes VRIE permitirá graduar la severidad en la asincronía de la contracción cardiaca y evaluar la respuesta a la terapia de resincronización.

### **4.2 Objetivo general.**

Elaborar un modelo matemático que permita describir la severidad de la asincronía de contracción cardiaca, obtenido a partir del AFED y de las características clínicas relacionadas, para pacientes con diagnóstico de asincronía de contracción y candidatos a terapia de resincronización cardiaca.

### **4.3 Objetivos específicos.**

- Extraer las características de las imágenes VRIE planares y otros parámetros clínicos que mejor describan al grupo de pacientes con asincronía de contracción cardiaca severa.
- Elaborar y validar un modelo matemático basado en múltiples factores dinámicos y parámetros clínicos característicos de la asincronía cardiaca que permita discriminar la severidad de la misma.
- Describir la evolución en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardiaca con base en dicho modelo.
- Proponer un índice que permita evaluar la severidad en la asincronía de contracción cardiaca.
- Depurar e incrementar el banco de imágenes del grupo control (sujetos normales) y del grupo de pacientes considerados con asincronía cardiaca severa.

## 5 Metodología.

### 5.1 Preprocesamiento de las imágenes.

Como se ha mencionado previamente, los estudios VRIE se pueden adquirir a 16, 32 ó 64 imágenes. Como referencia de normalidad se cuenta con una base de datos (sujetos control) adquirida a 16 “frames”, por lo que pese a que el grupo de pacientes está adquirido a 32, se realizó una interpolación lineal para reducir el número de imágenes y tener concordancia en la dimensionalidad. Esta interpolación consistió en promediar los valores de intensidad del mismo pixel cada dos imágenes consecutivas, es decir, el pixel de la imagen uno con el de la imagen dos, el de la imagen tres con el de la imagen cuatro y así sucesivamente teniendo como resultado un estudio VRIE de 16 imágenes a partir de los estudios de 32.

Al realizar un estudio de VRIE, la distribución de probabilidad del ruido tiene una estadística de tipo Poisson debido al decaimiento del radiofármaco que circula por la sangre, sin embargo las imágenes adquiridas a partir de este tipo de fuentes radioactivas se pueden aproximar con una distribución de ruido blanco de tipo gaussiano [42-44] . Para eliminarlo se aplicó un filtro de la misma naturaleza de tipo paso bajas con un kernel de 5x5 elementos y una varianza  $\sigma^2 = 1$  . Este filtro elimina el ruido de alta frecuencia de la adquisición y como resultado se obtiene una imagen con mejor definición de estructuras.

## 5.2 Análisis de las imágenes de VRIE.

Un estudio de VRIE consiste en un conjunto de imágenes que representan la distribución espacial de un radiofármaco repartido homogéneamente en las cavidades ventriculares en un instante específico del ciclo cardiaco, y relaciona la intensidad de los pixeles con el volumen ventricular.

Se tiene  $X_{CAT}(p, q) = X[(i, j), k]$  un arreglo en dos dimensiones donde los índices representan el (i,j)-ésimo valor del pixel de la k-ésima imagen de tamaño  $N \times N$  pixeles ( $p = (i - 1) \times N + j, q = k$ ) de la serie de imágenes adquiridas.  $X_{CAT}(p, q)$  representa las series de tiempo generadas para cada pixel del conjunto de imágenes, y cada serie es conocida como curva de actividad-tiempo (CAT). Para este proyecto se utilizan estudios VRIE con  $i = N = 64, j = N = 64$  y  $k = 16$  ó  $32$ . En la figura 11 se ilustran las imágenes y la metodología de análisis.

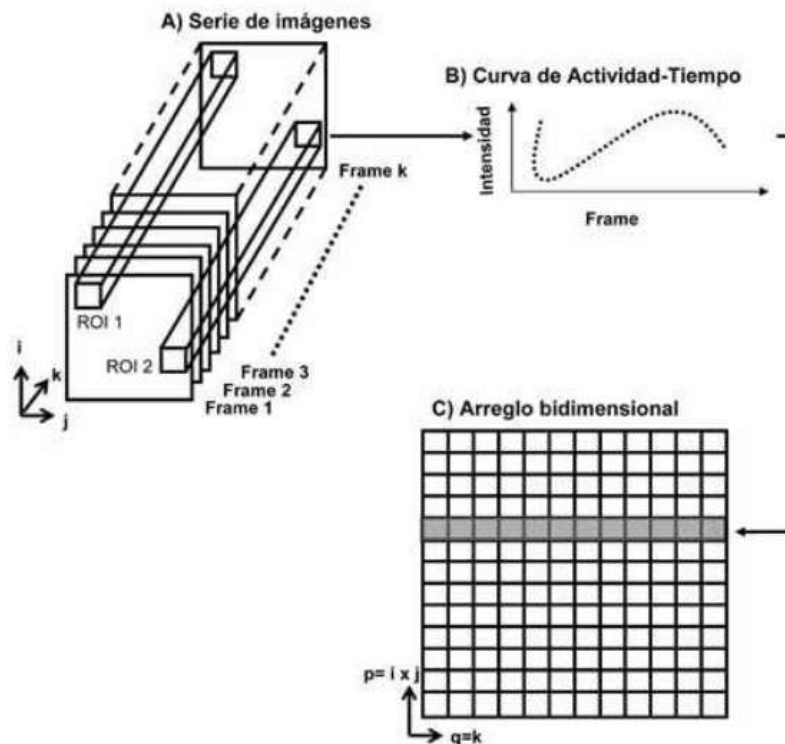


Figura 11. A) Esquema de la serie de imágenes de un estudio VRIE. B) Curva de Actividad-Tiempo extraída de una región de interés (ROI). C) Arreglo en dos dimensiones que representa toda la serie de imágenes. Figura tomada de [25].

Es necesario resaltar que, aún cuando las VRIE son adquiridas a 16 ó 32 frames, el análisis se realiza eliminando el último o últimos dos del estudio respectivamente, debido a que pierden mucha calidad a causa de la naturaleza de la adquisición. Así, el análisis se realiza utilizando 15 imágenes de cada VRIE.

### 5.3 Análisis de factores de estructuras dinámicas.

EL AFED es una técnica que se ha propuesto para evaluar la anormalidad en el movimiento de las cavidades ventriculares. El concepto general del análisis se basa en que dada una serie dinámica de imágenes, se pueden separar regiones específicas que tienen diferente comportamiento temporal. El AFED asume que el conjunto de CAT de una serie dinámica de imágenes es una combinación lineal de coeficientes y factores que describen el comportamiento de regiones independientes. Por lo tanto determina los coeficientes de grupos de píxeles que tienen una evolución temporal similar y además describe la geometría y localización espacial de estos grupos de píxeles. Así este análisis asume el modelo de la ecuación 1.

$$X_{CAT}^T(p, q) = C_1\varphi_1^T + C_2\varphi_2^T + \dots + C_k\varphi_k^T = C\Gamma \quad (1)$$

$$\forall k \in \{1, 2, \dots, 15\}$$

Donde:

$X_{CAT}(p, q)$ : Arreglo bidimensional de la serie de k imágenes del estudio VRIE.

$C$ : Matriz de coeficientes de ponderación.

$\Gamma$ : Matriz de factores o eigenimágenes.

El objetivo del AFED es obtener  $C$  y  $\Gamma$  a partir de la matriz de datos  $X_{CAT}$ , para ello primero es necesario determinar un sub espacio de menor dimensión que el espacio definido por los datos, en este espacio estarán contenidos los vectores que representan la evolución temporal de los píxeles sin redundancia de información. La dimensión del subespacio generado es igual al

número de imágenes contenido en la serie del estudio y el cálculo de estos vectores no correlacionados se hace mediante la transformada de Karhunen-Loeve también conocida como análisis de componentes principales (PCA por sus siglas en inglés) [37,42].

Primero se determina la matriz de covarianza  $\Sigma_x$  de la matriz de datos  $X_{CAT}$ .

$$\Sigma_x = \frac{1}{k} (X_{CAT}^T - \mu)(X_{CAT}^T - \mu)^T \quad (2)$$

Donde  $\mu$  representa la media de los datos y debido a las propiedades de la matriz de covarianza [45], ésta se puede descomponer de la siguiente manera:

$$\Sigma_x \phi_k = \lambda_k \phi_k, (k = 0, \dots, N-1) \quad (3)$$

Donde  $\phi_k$  representa el k-ésimo eigenvector asociado al k-ésimo eigenvalor  $\lambda_k$  y dada la simetría de la matriz de covarianza, se puede decir que:

$$(\phi_i, \phi_j) = \phi_i^T \cdot \phi_j = \begin{cases} 1, i = j \\ 0, i \neq j \end{cases} \quad (4)$$

Así, se puede construir una matriz  $\Phi$  de tamaño  $k \times k$  definida de la siguiente manera:

$$\Phi = [\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{k-1}]$$

Que por ser una matriz unitaria satisface que

$$\Phi^T \Phi = I$$

Así

$$\Phi^{-1} = \Phi^T \quad (5)$$

Por lo tanto, la ecuación (3) se puede escribir como:

$$\Sigma_x \Phi = \Phi \Lambda \quad (6)$$



Donde  $\Lambda$  es una matriz diagonal que representa los eigenvalores de la matriz de covarianza  $\Sigma_x$ , esto es:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \lambda_1 & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \lambda_{N-1} \end{bmatrix} = \text{diag}(\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_{N-1}) \quad (7)$$

La transformada de Karhunen-Loeve de la matriz de datos  $X$  se define en la ecuación (8).

$$Y = \Phi^T X = \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \\ \vdots \\ y_{N-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \phi_0 \\ \phi_1 \\ \vdots \\ \phi_{N-1} \end{bmatrix} X \quad (8)$$

Donde el  $i$ ésimo componente  $y_i$  de  $Y$  es la proyección de  $X$  sobre  $\phi_i$ , esto es:

$$y_i = \phi_i^T X$$

Premultiplicando ambos lados de la ecuación (8) por  $\Phi$  y de acuerdo a la ecuación (5) se obtiene la transformada inversa de Karhunen-Loeve, mostrada en la ecuación (9).

$$X = \Phi Y^T = \Phi X \Phi^T \quad (9)$$

Al comparar las ecuaciones (1) y (9) y hacer una analogía entre ellas, se concluye que  $C$  es la matriz de eigenvectores extraída de la matriz de covarianza de los datos ( $\Sigma_x$ ) y contiene a los coeficientes del AFED, y  $\Gamma$  es la proyección de los datos de  $X_{CAT}$  sobre el subespacio ortogonal definido por  $C$ , que describe la geometría de las regiones con comportamiento temporal similar (factores del AFED).

Debido a que la magnitud del eigenvalor determina la importancia del factor asociado, el porcentaje de contribución de los factores en la información total de las imágenes se define por la ecuación (11).

$$\text{Contribución(\%)} = \frac{\lambda_i}{\sum \text{diag}(\Lambda)} \quad (i = 0, \dots, k) \quad (11)$$

Se ha reportado que la información contenida en los primeros 3 factores contiene más del 95% del total de la información contenida en las imágenes del estudio VRIE [46].

## 5.4 Poblaciones de estudio

Para realizar este estudio se seleccionaron varios grupos de sujetos con características particulares de función cardiaca. Se aplicó la metodología a un grupo de sujetos control (sanos o normales), a un grupo de pacientes con asincronía de contracción cardiaca de acuerdo al diagnóstico emitido por el personal médico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), y finalmente el modelo se aplicó a un grupo de pacientes de evaluación que permitirá definir los grados o niveles de severidad en la asincronía de la contracción ventricular. Posteriormente se aplicó a aquellos pacientes del grupo de evaluación que hayan sido sometidos a TRC en un periodo de seis meses después del implante.

Todos los pacientes fueron seleccionados debido a que tienen un diagnóstico de asincronía de contracción cardiaca y algunos de ellos cumplen con los criterios clínicos para ser sometidos a una terapia de resincronización cardiaca. Asimismo fueron informados de su participación en el proyecto y otorgaron su consentimiento.

### 5.4.1 Grupo de sujetos control.

La población de sujetos control consistió de 33 voluntarios, 21 hombres y 12 mujeres con edad promedio de  $28 \pm 5$  años, FEVI de  $59.66\% \pm 5.85\%$ ; con baja probabilidad de enfermedad de la arteria coronaria y sin historia o evidencia clínica de infarto agudo al miocardio. Esta población tuvo un electrocardiograma sin anomalías. Después de la evaluación clínica el corazón fue considerado como normal.

Las imágenes de este grupo fueron extraídas de una base de datos existente, es decir, no se realizaron estudios VRIE bajo estas características, además la edad y condición de estos sujetos se debe a que en ese rango, la probabilidad de desarrollar trastornos de la conducción que deriven en una falla cardíaca es considerablemente menor que en sujetos con edades similares a las del grupo de pacientes [47], esto nos permite proponerlos como referencia de un patrón de contracción normal para el estudio.

#### **5.4.2 Grupo de pacientes.**

Este grupo está formado por 42 sujetos de los cuales 32 son hombres y 10 mujeres con edad promedio de  $53.6 \pm 14.7$  años. Todos son pacientes del INCICH y se encuentran bajo diversos tratamientos. Presentan un diagnóstico de asincronía de la contracción cardíaca y cuentan con al menos un estudio VRIE.

Los sujetos pertenecientes a este grupo fueron clasificados de acuerdo a que comparten algunas características de diagnóstico, se realizaron cuatro subgrupos tomando en cuenta la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica y la duración del intervalo QRS del electrocardiograma.

1. No isquémicos con  $QRS > 120$  ms

Este grupo se conforma de 11 sujetos, 7 hombres y 4 mujeres con FEVI de  $22.09 \pm 7.41$  %, duración del intervalo QRS de  $150.9 \pm 30.1$  ms y duración del intervalo PR de  $178.18 \pm 34.87$  ms.

2. No isquémicos con  $QRS < 120$  ms

Este grupo se conforma de 10 sujetos, 5 hombres y 5 mujeres con FEVI de  $23.3 \pm 8.23$  %, duración del complejo QRS de  $88.6 \pm 8.79$  ms, duración del complejo PR de  $177 \pm 23.61$  ms.

3. Isquémicos con QRS>120 ms

Este grupo se conforma de 10 sujetos todos hombres FEVI de  $22.6 \pm 10.58\%$ , duración del intervalo QRS de  $139 \pm 23.78$  ms, duración del intervalo PR de  $191 \pm 23.8$  ms.

4. Isquémicos con QRS<120 ms

Este grupo se conforma de 11 sujetos, 10 hombres y una mujer con FEVI de  $32.9 \pm 9.35\%$ , duración del intervalo QRS de  $95 \pm 12.44$  ms, duración del intervalo PR de  $176.36 \pm 43.88$  ms.

Las características principales de las poblaciones de estudio se agrupan en la tabla 4.

Grupo	FEVI %	QRS [ms]	PR [ms]	No. De sujetos
Controles	$59.66 \pm 5.85$	80	140	33
No Isq. QRS>120 ms	$22.09 \pm 7.41$	$150.9 \pm 30.10$	$178.18 \pm 34.87$	11
No Isq. QRS<120 ms	$23.3 \pm 8.23$	$88.6 \pm 8.79$	$191 \pm 23.8$	10
Isq. QRS>120 ms	$22.6 \pm 10.58$	$139 \pm 23.78$	$191 \pm 23.8$	10
Isq. QRS<120 ms	$32.9 \pm 9.35$	$95 \pm 12.44$	$176.36 \pm 43.88$	11

**Tabla 4. Características clínicas de los grupos de estudio.**

Dentro del grupo de pacientes existen tres sujetos a los que se les adquirió un estudio VRIE basal y se les implantó resincronizador cardiaco, posteriormente se realizó otro estudio VRIE seis meses después del implante para evaluar la respuesta a la TRC.

Los intervalos QRS y PR fueron extraídos directamente del expediente clínico de cada paciente, particularmente del ECG que se encontró más cercano y anterior a la fecha del estudio VRIE o inmediato posterior.

### **5.4.3 Adquisición de las imágenes.**

Para la adquisición de los estudios de VRIE se utilizó la misma gamma 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 140KeV y una uniformidad del detector con variación menor del 5%. Las imágenes fueron adquiridas con una matriz de 64 x 64 pixeles con un zoom en la adquisición de 1.33.

Los estudios basales utilizados en este trabajo fueron exámenes de rutina solicitados en el INCICH, sin embargo existen algunos que se solicitaron exclusivamente para el proyecto, los que se tomaron a los sujetos sometidos a TRC, seis meses después del implante. El material utilizado en ellos fue proporcionado por el laboratorio de neuroimagenología de la UAM-I, mientras que el equipo de adquisición y tiempo para el estudio fueron proporcionados por el Instituto.

## **5.5 Etiquetas para las poblaciones de estudio.**

Cuando se diagnostica asincronía de la contracción cardiaca, ya sea aurículo-ventricular, interventricular o intraventricular, únicamente se evalúa si existe o no alguna(s) de ella(s). Sin embargo, hasta la fecha los métodos de análisis utilizados [31,48-50] no permiten conocer la gravedad del padecimiento.

Estratificar la severidad en la asincronía de contracción es uno de los objetivos principales de este trabajo, para ello se hizo uso de dos metodologías independientes. Por un lado se propuso un método basado en el análisis de las curvas de volumen adquiridas a partir de los estudios VRIE (sección 5.5.1), y en paralelo se solicitó la ayuda del experto clínico para evaluar y clasificar a cada paciente (sección 5.5.2). Al ser métodos independientes se incluyó una comparación entre los resultados.

### **5.5.1 Método propuesto.**

#### **► Evaluación de la asincronía aurículo-ventricular.**

En el AFED se ha relacionado a la curva descrita por el primer coeficiente con la curva de volumen ventricular y al segundo coeficiente con la curva de volumen auricular [5], por lo que de acuerdo a la fisiología cardiovascular el punto máximo en la curva auricular debe coincidir con el punto mínimo de la curva ventricular, es decir, al fin de la sístole para un patrón de contracción normal.

Para describir la asincronía aurículo-ventricular se midió la diferencia entre el tiempo en el que se presenta el valor máximo del coeficiente asociado a la curva de volumen auricular menos el valor mínimo del coeficiente asociado a la curva ventricular. Debido a que se toman en cuenta 15 imágenes por estudio, cada punto en la curva corresponde a un “frame” de la serie y en consecuencia a un porcentaje de tiempo del ciclo cardiaco. Así, esta diferencia se midió como la resta de los “frames” en los que se presentan esos puntos y por lo tanto las unidades están representadas como número de “frames” de diferencia.

► **Evaluación de la asincronía interventricular.**

Se ha visto que de los estudios VRIE es posible obtener las curvas de volumen para cada uno de los ventrículos mediante algoritmos manuales y semiautomáticos. Para un patrón de contracción normal el momento en el que estas curvas alcanzan su valor mínimo coincide en ambos ventrículos (al final de la sístole), por lo que una diferencia en los tiempos en que estos puntos ocurren se puede considerar un indicador de este tipo de asincronía. Al igual que el caso anterior, las unidades de esta diferencia son “cantidad de frames”, que tienen una relación directa con un porcentaje del ciclo cardiaco, y se realizó como el punto en el que se presenta el valor mínimo para la curva de volumen del ventrículo izquierdo menos el punto análogo para el ventrículo derecho.

► **Evaluación de la asincronía intraventricular.**

Debido a las características de este tipo de asincronía, cuando se obtiene la curva de volumen para el ventrículo izquierdo en una población de sujetos normales, el punto en el que ocurre el valor mínimo en estas curvas (correspondiente a un porcentaje del ciclo cardiaco) se mantiene constante para esa población normal, es decir, dicho valor de la curva se presenta en el mismo “frame” para todos los sujetos normales. Así, una diferencia entre el punto en que se presenta el valor mínimo de la curva para un paciente menos el punto en el que se presenta para una población de sujetos normales es un indicador de esta asincronía. Las unidades también están medidas en “cantidad de frames”.

La figura 12 es un esquema representativo de la metodología para la obtención de la medida para cada uno de los tipos de asincronía.

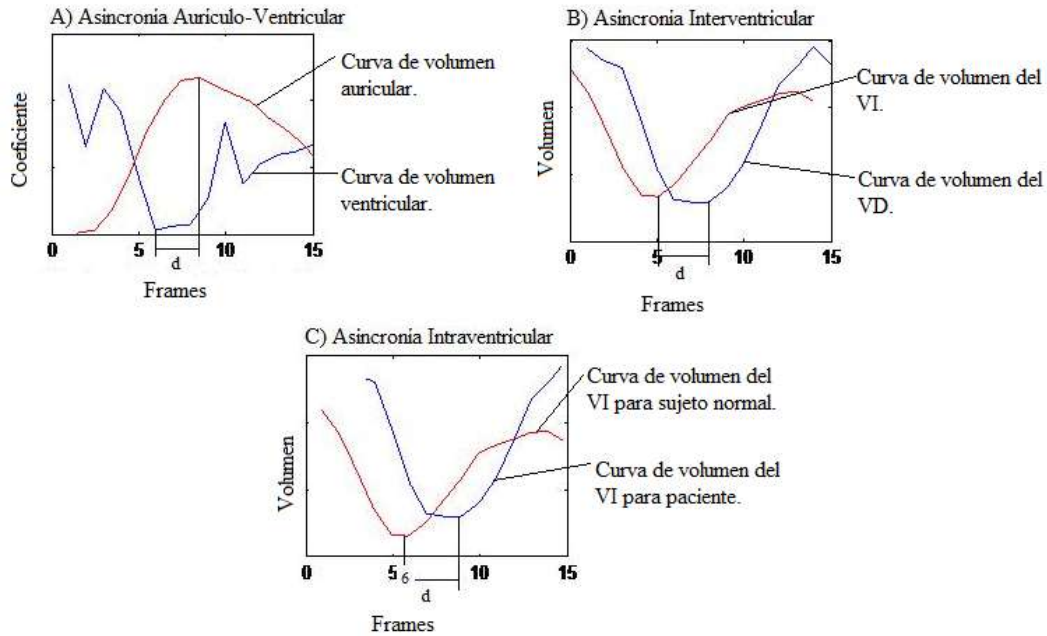


Figura 12. Esquema representativo de las medidas de asincronía para cada tipo. En cada una de las gráficas el intervalo “d” representa la medida de asincronía para cada uno de los casos. A. Asincronía Aurículo-Ventricular, B y C. Asincronía Inter e Intra ventricular respectivamente [51].

► **Medida total de asincronía y umbrales de selección.**

Para cada sujeto se obtienen tres valores enteros correspondientes a cada tipo de asincronía, por esta razón se propuso una representación vectorial en un espacio de tres dimensiones, donde los ejes representan cada tipo de asincronía y cada paciente es un punto en el espacio. En el caso ideal de un sujeto normal, el valor de las diferencias calculadas por esta metodología corresponde con el origen de este espacio, es decir, el punto (0,0,0).

Una vez que se tiene a cada sujeto como un punto en el espacio, se calculó la magnitud del vector que representa. Los datos se normalizaron respecto al valor de la norma más grande que se puede presentar de acuerdo a la población en estudio. Así, la norma del vector en cada sujeto se propone como una medida que engloba los tres tipos de asincronía que se pueden presentar. En la figura 13 se muestra la forma de obtención de esta medida.



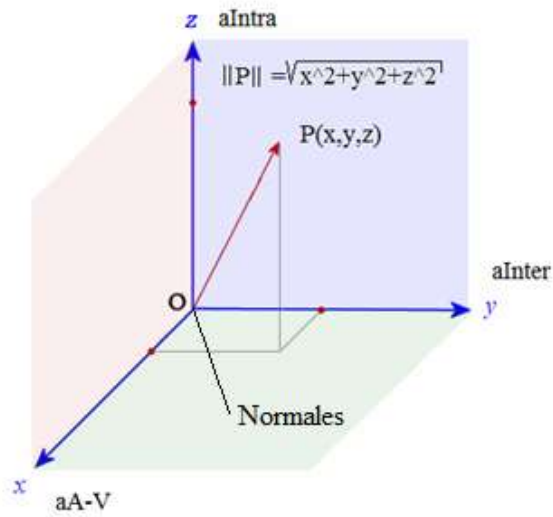


Figura 13. Esquema de la obtención de la norma del vector. aA-V: asincronía aurículo-ventricular. aInter: asincronía interventricular. aIntra: asincronía intraventricular.

Ya que se han calculado las normas de los vectores respectivos a cada paciente, es necesario proponer umbrales de selección para establecer categorías de gravedad de la asincronía en la población estudiada. Las categorías propuestas se mencionan a continuación:

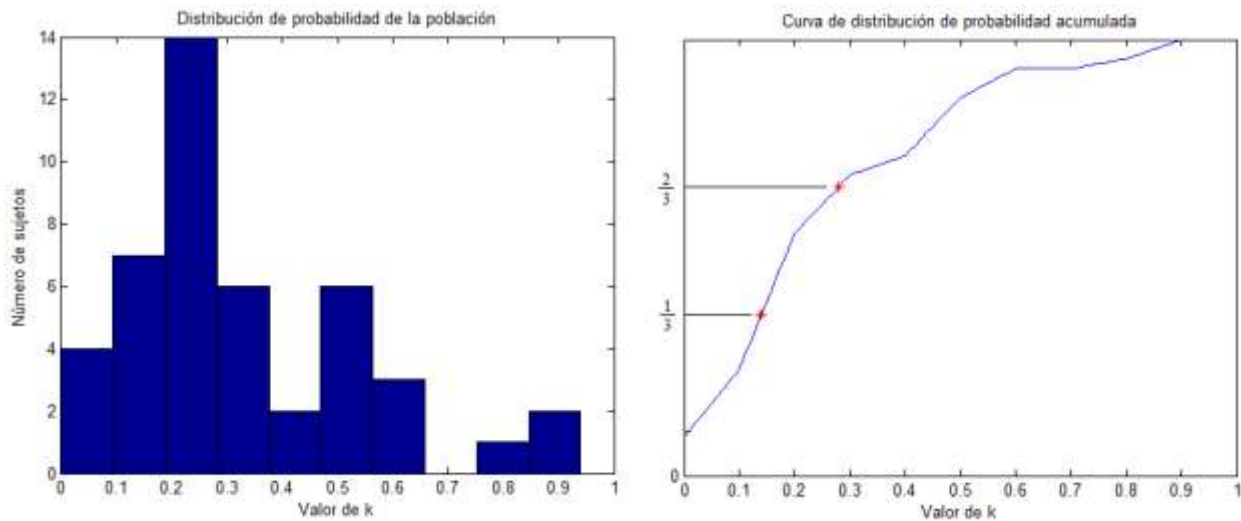
1. Sin asincronía.
2. Asincronía ligera.
3. Asincronía moderada.
4. Asincronía grave.

La relación entre la medida propuesta y la categoría a la que pertenece cada paciente obedece a que mientras mayor sea la norma del vector respectiva a un sujeto, mayor es la gravedad de la asincronía.

Para definir los umbrales que separan a cada categoría se analizó la función de distribución de probabilidad de la población de estudio y a partir de ella se calculó la función de distribución de

probabilidad acumulada, la cual se interpoló mediante la técnica de *splines* cúbicos para seleccionar los valores adecuadamente.

Para generar una partición equitativa en una distribución de probabilidad de tipo uniforme, los valores de corte se encuentran a  $1/3$  y  $2/3$  del intervalo total. Así, al calcular la distribución de probabilidad acumulada se pudo hacer un mapeo de esos valores de corte de acuerdo a la distribución de probabilidad de nuestra población. De esta manera, los umbrales de selección tomaron los valores que se muestran en la tabla 5.



**Figura 14. Gráfica de distribución de probabilidad de la población (izquierda) y curva de distribución de probabilidad acumulada (derecha). K: medida de asincronía.**

En la curva de distribución de probabilidad acumulada de la figura 14 los asteriscos rojos marcan los valores de los umbrales de decisión.

Categorías	Umbral propuesto
1. Sin asincronía	$k=0$
2. Asincronía ligera	$0 < k \leq 0.16$
3. Asincronía moderada	$0.16 < k \leq 0.28$
4. Asincronía grave	$0.28 < k \leq 1$

**Tabla 5. Umbrales de decisión propuestos y ajustados para la medida de asincronía.**

Esta metodología propone que aquellos sujetos que obtengan una medida  $k=0$  no presentan ninguna anomalía en el patrón de contracción, es decir, son sujetos normales.

### **5.5.2 Etiqueta por médico experto.**

Como ya se mencionó, en la práctica clínica no suele evaluarse la severidad en la asincronía del patrón de contracción cardíaca, por ello además del método propuesto en la sección anterior, se solicitó a un médico experto en imágenes VRIE que analizara la condición de los sujetos del grupo de pacientes para clasificarlos en alguna de las categorías antes mencionadas. Para ello, el experto realizó la interpretación de rutina de las imágenes de cada paciente en la que analizó la imagen de fase por Fourier. Así, con la información obtenida a partir de este análisis más la experiencia como cardiólogo experto en el área logró realizar una clasificación de cada paciente dentro de alguna de las categorías propuestas. Este análisis se realizó mediante un software diseñado por Jiménez [25] durante el desarrollo de la tesis doctoral y las imágenes de fase posteriormente fueron corroboradas en la estación de trabajo del departamento de cardiología nuclear del INCICH. Por otro lado, el AFED fue desarrollado como parte de esta tesis.

Considerando que la experiencia del cardiólogo experto juega un papel fundamental en el diagnóstico de los pacientes involucrados y que la metodología de la sección 5.5.1 es una primer propuesta, se decidió construir el clasificador de la sección 5.6 con la estratificación asignada por el médico.

## 5.6 Algoritmo de clasificación.

En este trabajo se implementó una máquina de soporte vectorial del tipo C-SVM, para ello se hizo uso de la librería LIBSVM [52].

LIBSVM es una librería que permite implementar máquinas de soporte vectorial de una manera simple para el usuario, esto mediante múltiples interfaces para distintos sistemas de desarrollo, en particular para este proyecto se utilizó la interfaz que permite hacer uso de la librería en el software MATLAB<sup>®</sup>.

Los autores de LIBSVM proponen una metodología para hacer uso de su librería [52], la cual consiste en una serie de pasos que permiten obtener buenos resultados.

Paso 1. Es necesario determinar las características de los datos que se van a clasificar y acomodarlas como un vector de rasgos o características. Además hay que hacer un escalamiento proporcional en aquellas características cuyos valores se separen considerablemente del resto.

Paso 2. Seleccionar el modelo de máquina de soporte vectorial que se va a usar así como la función del kernel deseada.

Paso 3. Utilizar la técnica de validación cruzada [40] para realizar una selección óptima de los parámetros involucrados en el modelo.

Paso 4. Entrenar el modelo.

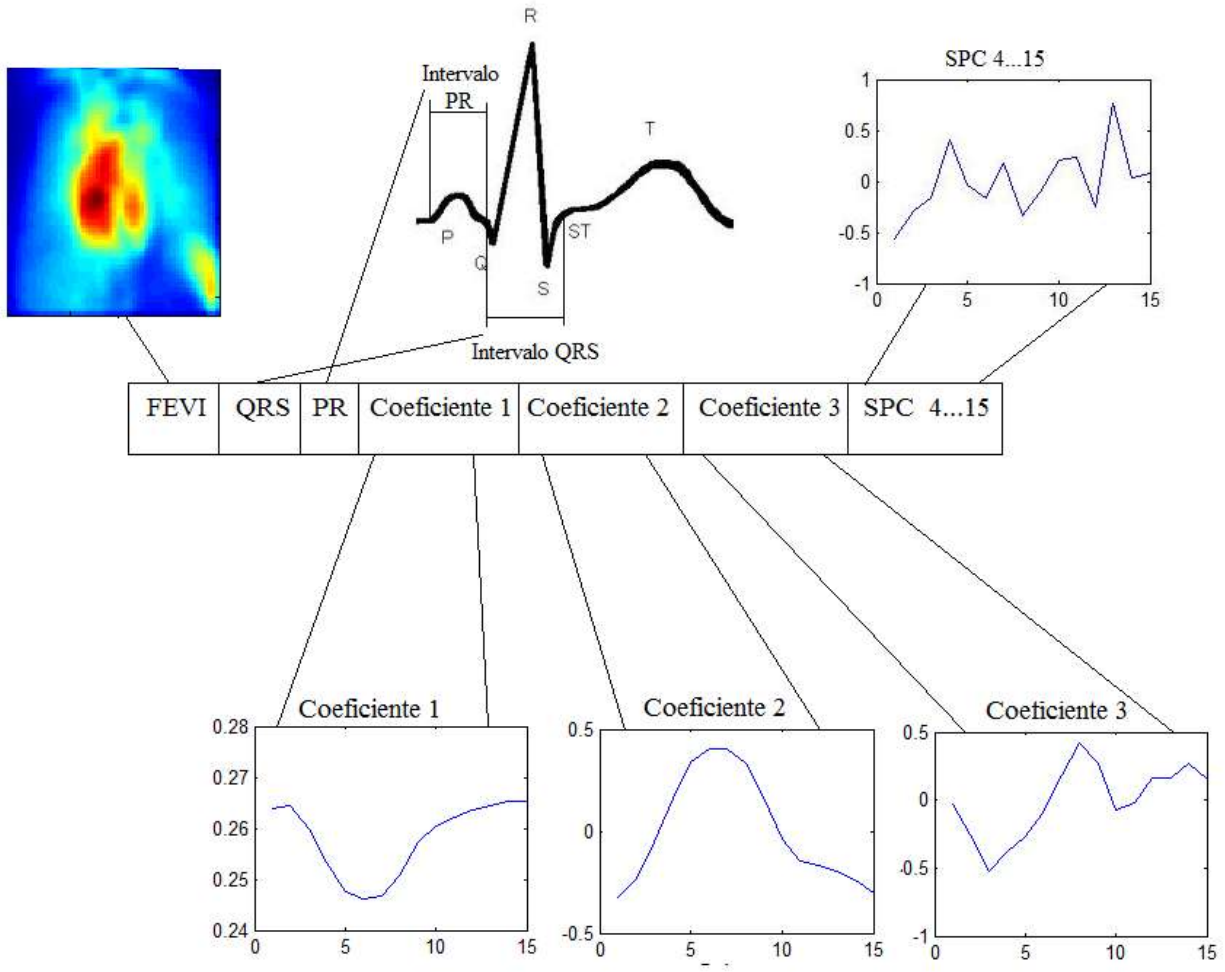
Paso 5. Probar el modelo.

Para resolver tareas de clasificación multiclase, la librería LIBSVM implementa la técnica de “uno contra uno”.

### **5.6.1 Selección de características y escalamiento de los datos.**

Las máquinas de soporte vectorial requieren que las características de los datos que se van incorporar al modelo tengan una representación vectorial en una dimensión determinada. En particular para este proyecto la información que se incorporó en dicho vector de características es aquella extraída a partir de los coeficientes del AFED más la información clínica relacionada de cada sujeto (FEVI, QRS y PR), cuyos valores fueron obtenidos del ECG aplicado a cada paciente en la fecha más próxima al estudio VRIE, esa información fue extraída del expediente clínico de cada sujeto. La construcción del vector de características de cada sujeto se muestra en la figura 15.

Los primeros tres valores de este vector corresponden a la FEVI (en porcentaje normalizado), intervalo QRS e intervalo PR respectivamente (medidos en segundos). Los siguientes 45 valores son proporcionados por los valores de las curvas que describen el primer, segundo y tercer coeficientes del AFED respectivamente. Y los últimos quince valores son proporcionados por el resultado de realizar una suma ponderada de los coeficientes (SPC) cuatro al 15 del mismo análisis. De esta manera el vector de rasgos para cada uno de los sujetos de estudio está constituido por 63 valores, esto implica que la dimensionalidad de los datos es  $N= 63$ .



**Figura 15. Esquema representativo de la construcción del vector de características para la construcción del modelo de clasificación. SPC: suma ponderada de coeficientes.**

Una vez que se han seleccionado las características a incorporar en el vector de rasgos es de suma importancia hacer un escalamiento en ellos. La principal ventaja de hacer esto es para evitar que las características que se encuentren en rangos de valores muy altos no dominen sobre aquellas que tienen valores bajos, además se evitan dificultades numéricas durante el cálculo ya que los valores del kernel usualmente dependen de productos interiores de las características.

### 5.6.2 Selección del modelo.

La diferencia principal en el modelo que se decide seleccionar es el kernel de la función, cuyos tipos principales son:

- Lineal:  $K(x_i, x_j) = x_i^T x_j$ .
- Polinomial:  $K(x_i, x_j) = (\gamma x_i^T x_j + r)^d, \gamma > 0$
- Función de base radial (FBR):  $K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2), \gamma > 0$
- Sigmoide:  $K(x_i, x_j) = \tanh(\gamma x_i^T x_j + r)$ .

En donde  $\gamma$ ,  $r$  y  $d$  son parámetros del kernel.

En este trabajo se seleccionó el kernel de función de base radial o kernel gaussiano debido a que es un caso más generalizable, ya que se ha demostrado que bajo ciertos parámetros, este kernel se puede comportar como el kernel lineal o el kernel sigmoide [53,54]. Además tiene las ventajas de que el número de parámetros a definir es reducido a comparación del kernel polinomial.

### 5.6.3 Optimización de los parámetros.

La máquina de soporte vectorial con kernel gaussiano requiere de la selección de los parámetros  $\gamma$  y  $C$ . El primero representa el inverso de la varianza de la función gaussiana y el segundo es el valor de la penalización de clasificación o función de costo. No es posible saber de antemano cuáles son los mejores valores de los parámetros para un problema en particular, entendiéndose por “mejores” a aquellos parámetros que permitan obtener la clasificación más alta para un conjunto de datos “desconocido”. La técnica utilizada para determinar los valores de los parámetros se llama validación cruzada [40], en términos generales consiste en dividir el conjunto de datos en varios subgrupos y alternarlos como conjunto de entrenamiento y conjunto de prueba para finalmente promediar los desempeños obtenidos. Mediante esta

metodología se realiza un barrido de valores para cada uno de los parámetros probando distintas combinaciones y se selecciona aquella combinación para la cual se obtuvo el mejor desempeño de clasificación. Para este trabajo se realizaron pruebas dividiendo el número total de sujetos en 2, 3, 4 y 5 grupos y se seleccionaron los mejores resultados.

#### **5.6.4 Entrenamiento y prueba.**

Esta es la etapa final de la implementación de la máquina de soporte vectorial, consiste en seleccionar un subconjunto del grupo de datos para entrenar al modelo y posteriormente probarlo con aquellos datos que no se tomaron en cuenta para el entrenamiento, así la SVM hará una predicción de la clase a la que pertenecen los datos del conjunto de prueba.

Finalmente se comparan las predicciones del modelo con las etiquetas de los datos de prueba y se calcula el porcentaje de clasificación así como la matriz de confusión de la clasificación, que es una técnica para identificar los aciertos y errores del modelo. Consiste en elaborar una matriz de  $n \times n$  donde  $n$  representa el número de clases, los renglones de la matriz representan a las clases verdaderas y las columnas a la predicción del modelo sobre cada dato. En la diagonal principal se encuentran los datos que fueron correctamente clasificados.

Como parte de la implementación del clasificador se realizaron dos series de pruebas utilizando distintos porcentajes de sujetos en los conjuntos de prueba y entrenamiento del modelo. En la primer serie se utilizó al 50.6% de los sujetos como conjunto de entrenamiento y al 49.4% como conjunto de prueba mientras que en la segunda serie se utilizó al 68% como conjunto de entrenamiento y al 32% como conjunto de prueba. Además para cada serie se evaluaron tres casos distintos:

- ▶ Caso 1. En el análisis se utilizó el vector de características completo, es decir, con dimensión  $N=63$ .

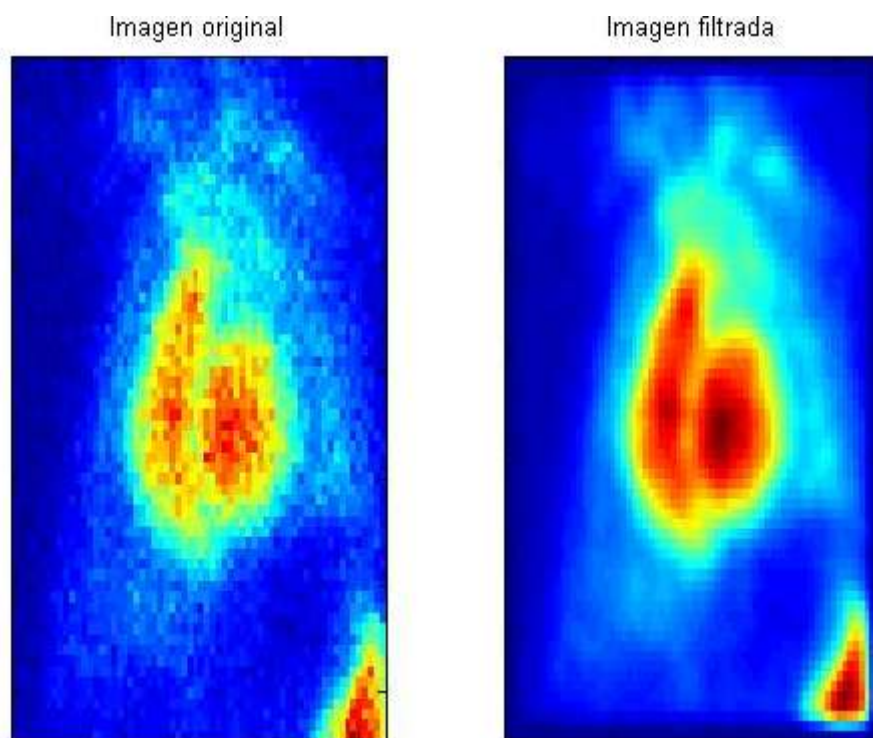


- ▶ Caso 2. Se utilizaron los primeros 48 valores del vector de características, es decir, la información clínica y los primeros tres coeficientes del AFED. (Dimensión 48)
- ▶ Caso 3. Sólo se incorporó la información aportada por los primeros tres coeficientes del AFED, es decir, 45 valores. (Dimensión 45)

## 6 Resultados y discusión.

### 6.1 Preprocesamiento de las imágenes.

La metodología descrita en la sección 5.1 se aplicó a todos los estudios VRIE de los sujetos que participan en este trabajo, como resultado se obtuvieron un total de 75 conjuntos de imágenes filtradas y acondicionadas para ser procesadas, la figura 16 es un ejemplo del resultado adquirido al aplicar el filtrado a una imagen real.



**Figura 16. Comparación entre imágenes VRIE reales antes y después de aplicar el filtrado para un sujeto normal.**

Es claro ver que el filtro cumple su función de manera adecuada ya que elimina el ruido de alta frecuencia (cambios bruscos de intensidad en la imagen) generando una mejor definición de estructuras, así es posible delimitar de una manera más eficiente las regiones de interés y es posible distinguir las cavidades ventriculares.

## 6.2 Análisis de factores de estructuras dinámicas.

El algoritmo del AFED se aplicó en todos los sujetos de estudio para obtener los eigenvectores (coeficientes) y eigenimágenes (factores) asociadas. En la figura 17 se muestran las proyecciones de los datos para los primeros tres eigenvectores, es decir, los primeros tres factores del análisis para un sujeto normal y para un sujeto del grupo de pacientes. Se puede observar que en el caso del sujeto normal, los valores máximos del primer factor (F1) se encuentran localizados en la región ventricular mientras que en el segundo factor (F2) los valores máximos positivos se localizan en la región auricular y los valores máximos negativos se ubican en la región ventricular. En el tercer factor (F3) los máximos están distribuidos de tal forma que no permiten asociarlos a una región anatómica específica. Por otro lado, en las imágenes del sujeto con patrón de contracción anormal se puede observar que los primeros dos factores se comportan de forma similar al sujeto normal con los valores máximos positivos en la región ventricular para el primer factor, los valores máximos positivos en la región auricular y los máximos negativos en la región ventricular para el segundo factor. Sin embargo, para el tercer factor se puede observar que los valores máximos tanto positivos como negativos se encuentran distribuidos en la región de las cavidades ventriculares.

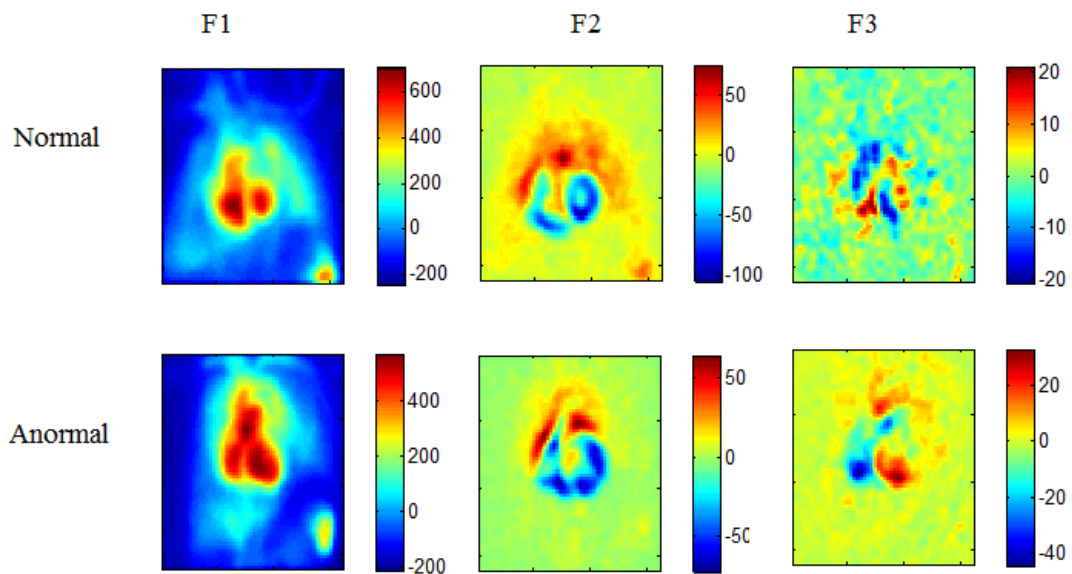


Figura 17. Primeros tres factores obtenidos a partir del AFED para un sujeto normal y un sujeto anormal.

Estos hallazgos confirman los resultados de Jiménez et al. [25,37] en donde se propone la misma distribución de los valores máximos positivos y negativos para los factores mencionados. Cabe destacar que para esos hallazgos se trabajó con sujetos normales y con dos grupos de pacientes con diagnóstico bien definido, uno de ellos incluyó sujetos con MCD y el otro se formó de sujetos con BCRIHH. Para los resultados que se presentan en este trabajo los grupos de estudio no se clasifican de acuerdo a una patología en particular, es decir que los sujetos que aquí participan pueden tener diversas patologías, la condición que comparten es el diagnóstico de asincronía de la contracción. Debido a esta diferencia únicamente se puede realizar la comparación entre resultados tomando en cuenta patrones de contracción normales y anormales.

Al analizar la contribución de los factores (ecuación 11, sección 5.3) asociados a cada coeficiente se encontró que más del 99% de la información se concentra en los primeros 3 factores. La tabla muestra los valores de contribución promedio para cada grupo de estudio.

Grupo	Contribución %
Controles	99.77± 0.08
P1	99.88± 0.03
P2	99.92± 0.04
P3	99.87± 0.07
P4	99.86± 0.08

**Tabla 6. Contribución de los factores para cada grupo de estudio.**

Este resultado justifica haber incluido únicamente los primeros tres factores para el modelo de clasificación automática.

## 6.3 Etiquetas de los grupos de estudio.

### 6.3.1 Método propuesto.

Se aplicó la metodología propuesta en la sección 5.5.1 a toda la población en estudio, la figura 18 es una gráfica de la dispersión de los resultados de acuerdo a la categoría de gravedad en la asincronía, en ella se puede observar que existe una separación significativa entre los sujetos que presentan una categoría de asincronía grave y aquellos que se encuentran en las categorías de asincronía ligera y sin asincronía. Las fronteras que separan a los sujetos que tienen una asincronía moderada de los demás grupos parecen estar parcialmente definidas sin embargo aún es posible observar la separación. Por otro lado, la frontera entre los sujetos normales y con asincronía ligera es la más difícil de definir.

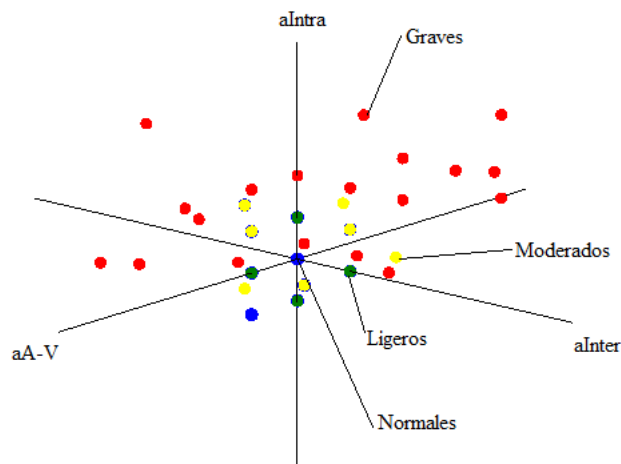


Figura 18. Gráfica de la dispersión de los resultados para el método de evaluación de la asincronía propuesto.

Los datos mostrados en la gráfica de dispersión (figura 18) nos permiten visualizar el comportamiento de la población de estudio de una manera muy general, para hacer un análisis

más detallado de los resultados se elaboró la tabla 7, en ella se presentan todas las categorías y las poblaciones de estudio separadas de acuerdo a la sección 5.4.

Población	Sin asincronía	Ligera	Moderada	Grave	Total
Controles	13	12	8	0	33
P1	0	1	4	6	11
P2	0	2	2	6	10
P3	1	1	1	6	9
P4	3	3	2	2	10

**Tabla 7. Resultados de aplicar la metodología propuesta para evaluar la severidad de la asincronía de contracción. P1: No isquémicos con QRS>120 ms. P2: No isquémicos con QRS<120 ms. P3: Isquémicos con QRS>120ms. P4: Isquémicos con QRS<120 ms.**

Del total de sujetos del grupo control (normales), 13 se ubicaron en la categoría sin asincronía y 12 en la categoría de asincronía ligera porque obtuvieron la mínima distancia posible mayor a cero, esto es, presentaron una diferencia de un frame en sólo uno de los tres tipos de asincronía. Además ocho sujetos de este grupo se ubicaron en la categoría de asincronía moderada debido a que obtuvieron una diferencia de un frame en dos de los tres tipos.

Los resultados nos indican que existe variabilidad en la condición de normalidad, no todos los sujetos normales tienen siempre un valor de asincronía  $k$  igual a cero, suposición bajo la que se diseñó la propuesta de clasificación. Esto quiere decir que la condición de normalidad debe estar definida en un intervalo y no en un solo punto (el origen del espacio 3D). Además sugiere que es necesario realizar un estudio con una mayor población de sujetos normales, al menos lo suficiente para definir adecuadamente la condición de normalidad así como para evaluar la variabilidad intra e inter sujeto.

Lo mencionado en el párrafo anterior tiene implicaciones directas sobre la selección de los umbrales de decisión en la metodología. Primero, se debe incorporar a la población de sujetos normales en el análisis de la distribución de probabilidad y de la curva de distribución de probabilidad acumulada que definen los intervalos para cada categoría, y segundo, al incluir un

intervalo de valores para la condición de normalidad la distribución equitativa de las regiones para el valor k debe ser dividida en cuatro segmentos en vez de sólo tres, esto querría decir que cada intervalo puede representar, en principio, 1/4 del total. La consecuencia inmediata de estas modificaciones sería un cambio en los valores de corte que probablemente mejore la metodología.

Por otro lado, la mayoría de los sujetos en los grupos P1-P4 se ubicaron en las categorías de asincronía moderada o grave, este resultado era de esperarse debido a que son pacientes del INCICH y se encuentran bajo algún tratamiento. Sin embargo llama la atención observar sujetos de los grupos P3 y P4 en la categoría “sin asincronía” y particularmente en el grupo P4 la cantidad de sujetos en esta categoría y en la de “asincronía ligera”. Al revisar detalladamente las características clínicas de estos sujetos se encontró que tienen presencia de cardiopatía isquémica, y más aún en el P4, con intervalo QRS menor a 120 ms. Estas características sugieren que la disfunción cardiaca se debe principalmente al grado de la isquemia y no a la presencia de asincronía de la contracción. En otras palabras se puede decir que son sujetos que presentan un patrón de contracción sin anomalías en la conducción y mecánica ventricular y la asincronía o disfunción cardiaca es generada por el grado de isquemia, teoría que se ve reforzada por ser el grupo con una FEVI más elevada.

Los resultados obtenidos mediante este análisis sugieren que se trata de una metodología que puede ayudar a identificar la gravedad en la asincronía del patrón de contracción, sin embargo es necesario incorporar más información así como incrementar el número de sujetos en la población de estudio para realizar una selección más adecuada en los intervalos de severidad.

Finalmente es necesario hacer notar que el total de sujetos del grupo de pacientes etiquetados con esta metodología es de 40 mientras que el grupo se conforma de 42, la razón de ello es que el método no pudo ser aplicable a dichos sujetos debido a que en las curvas de volumen no era posible identificar los puntos mínimos.

### 6.3.2 Etiqueta por médico experto.

Para tener una correspondencia con las categorías propuestas en la sección anterior, al experto se le solicitó evaluar únicamente a los sujetos contenidos en el grupo de pacientes (P1-P4) y clasificarlos sólo dentro de las tres categorías con presencia de asincronía de la contracción, esto es, ligera, moderada y grave. Los resultados de este proceso se presentan en la tabla 8.

Categoría	A Ligera	A Moderada	A Grave	Total
Pacientes	5	18	19	42

**Tabla 8. Etiquetas impuestas por el médico experto.**

La clasificación se realizó mediante el análisis de la imagen de fase de cada estudio, y para construir el modelo de clasificación es necesario tomar en cuenta a toda la población por lo que se decidió incluir al grupo de sujetos normales dentro de la categoría de asincronía ligera, esto debido a que clínicamente la imagen de fase de un sujeto con asincronía ligera es parecida a la de los sujetos normales. La ventaja de realizar esta inclusión es que se incrementa la población dentro de esta categoría permitiendo robustecer el modelo de clasificación. Así, el grupo de sujetos marcados con asincronía ligera consta de 38 integrantes para completar un total de 75 sujetos con los que se construirá el modelo. Además, considerando que tratamos de generar marcadores que permitan encontrar sujetos que responderán a una TRC, aquellos con una ligera asincronía difícilmente se verán beneficiados por ella, inclusive es muy poco probable que sean candidatos a la misma, por lo que para este caso se justifica la inclusión.

El clasificador automático (SVM) se construyó utilizando como características la información obtenida a partir del AFED mientras que las etiquetas se asignaron con información del análisis de fase. Esto puede introducir una variabilidad en el modelo por utilizar distintas fuentes de información, sin embargo, en la práctica clínica la evaluación del patrón de contracción se realiza mediante el análisis de fase, el AFED es una técnica que aunque ha demostrado ser superior [6,25,37], aún se encuentra en exploración y por lo tanto no existe una aplicación clínica que lo utilice, al menos en el INCICH.



### 6.3.3 Comparación entre métodos para etiquetar.

La comparación de los métodos consiste en verificar las coincidencias entre la propuesta, que es totalmente analítica y la opinión del médico experto que resulta ser subjetiva pero de suma importancia. Para poder hacer la comparación entre los métodos, se incluyó a los sujetos con resultado de categoría sin asincronía en la metodología propuesta en el grupo de sujetos con asincronía ligera para así tener únicamente tres categorías. La tabla 8 muestra las coincidencias y diferencias entre los métodos. Además, para este análisis se excluyó a los sujetos que no fue posible etiquetar con el método propuesto.

	Método propuesto Ligera	Método propuesto Moderada	Método propuesto Grave
Experto. Ligera	3	1	1
Experto. Moderada	2	5	9
Experto. Grave	6	3	10

**Tabla 9. Comparación entre métodos para etiquetar a los sujetos. E: Etiqueta de experto, P: Etiqueta propuesta.**

En total coincidieron 18 de los 40 sujetos involucrados en la comparación, esto representa el 45% de los datos. La categoría en la que hubo mayor coincidencia es en la de asincronía grave mientras que para la asincronía ligera la coincidencia fue la menor. Estos resultados muestran que existen diferencias bastante significativas entre ambos métodos, sin embargo, es posible observar que la mayoría de las diferencias se da entre categorías adyacentes lo que nos lleva a pensar que existe una mayor coincidencia entre los métodos que la que se puede observar directamente en los números. Esto implica que las fronteras de decisión de cada método se encuentran en regiones cercanas, por ello, sí se pudo clasificar algunos sujetos con la misma etiqueta mientras que otros quedan en regiones adyacentes. Además cabe resaltar que solo 7 de los sujetos fueron etiquetados de forma totalmente opuesta, es decir, que en la etiqueta del experto se situaron en una categoría de asincronía ligera ó grave mientras que para la metodología propuesta la categoría fue grave ó ligera respectivamente.

Para los 7 sujetos en los que la clasificación fue totalmente opuesta se realizó un análisis más detallado entre los resultados de ambas metodologías para así explicar estas diferencias. Se observó que 6 de ellos obtuvieron clasificación de asincronía ligera por el método propuesto y

grave por el experto y sólo en un caso ocurrió al revés. Para los primeros 6 casos, la explicación más probable es que la asincronía presente está en únicamente una región específica de las cavidades ventriculares y el resto de la masa ventricular se encuentra en sincronía por lo que con la metodología propuesta el resultado es un sujeto con asincronía ligera mientras que el experto considera que la asincronía es grave debido al comportamiento específico de esa región. Para el caso opuesto, la metodología propuesta considera al sujeto con asincronía grave debido a que hubo diferencias (mínimas) en los tres casos evaluados mientras que el experto consideró que es una asincronía ligera generalizada. En la figura 19 se muestra un ejemplo en el cual ambas metodologías coincidieron y un ejemplo en el que ofrecieron resultados opuestos, en ella se puede observar el caso descrito anteriormente. Para el sujeto en el que los métodos coinciden, la imagen de fase (análisis del experto) muestra un patrón de contracción heterogéneo en ambos ventrículos, esto se determina por la gama de colores presente en estas regiones lo que nos habla de una asincronía generalizada y al observar el análisis de la metodología propuesta para este caso se identifica presencia de asincronía aurículo-ventricular (aA-V) e interventricular (aInter). Para el caso en el que los resultados no coinciden, en la imagen de fase se observa un color homogéneo en la mayoría de la región ventricular (verde) con una pequeña porción de la región (rojo y azul) con un comportamiento distinto, por ello el médico determinó que se trataba de un caso de asincronía grave, y al observar los resultados de la metodología propuesta se observa que únicamente hay presencia de asincronía intraventricular (aIntra).

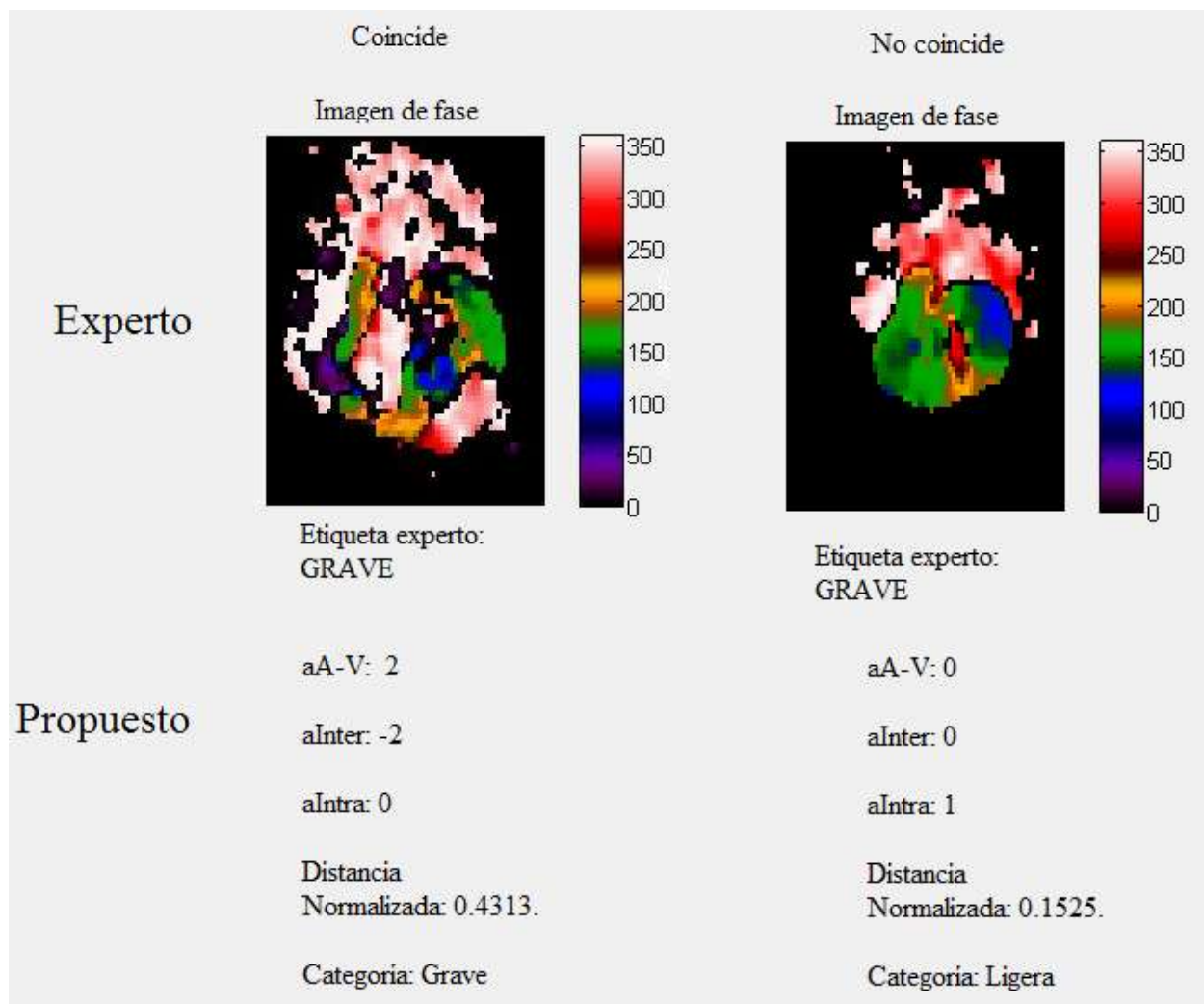


Figura 19. Comparación entre el método propuesto para evaluación de la asincronía de contracción y la clasificación del médico experto. En la primera columna se presenta un caso en el que las metodologías coinciden mientras que en la segunda se presenta un caso en el que las metodologías no coinciden.

El criterio del experto considera características que observa directamente en la imagen de fase, esto le permite formar un criterio de acuerdo a su experiencia en la evolución de la patología. Por eso, cuestiones como la localización de una región isquémica o la distribución en los ángulos de fase forman parte importante de su interpretación, y ese tipo de características no se toman en cuenta para el modelo propuesto. Es necesario desarrollar alguna técnica que permita incorporar más información al modelo propuesto para obtener una clasificación más adecuada.

## 6.4 Algoritmo de clasificación (Máquina de soporte vectorial).

Las máquinas de soporte vectorial, al igual que la mayoría de los clasificadores, requieren de un conjunto de entrenamiento y de un conjunto de prueba. Del total de sujetos de estudio (33 controles y 42 pacientes) se hicieron diversas pruebas seleccionando distintos grupos como entrenamiento y prueba de acuerdo a las etiquetas de cada sujeto. En la tabla 10 se muestra la cantidad de sujetos que pertenecen a las distintas categorías. Es necesario resaltar lo mencionado en la sección 6.3.2 respecto a que para elaborar el modelo de clasificación se incluyó al grupo de sujetos normales en el grupo de sujetos con asincronía ligera.

Categoría	Cantidad de sujetos.
1. Normal-Asincronía Ligera	38
2. Asincronía moderada	18
3. Asincronía Grave	19
Total.	75

Tabla 10. Número de sujetos para el modelo con su clase asignada.

### 6.4.1 Optimización de los parámetros.

El tipo de máquina de soporte vectorial utilizada requiere de la selección de dos parámetros. El primero, es la función de costo “C” y el segundo es el inverso de la varianza de la función gaussiana que se usa como kernel “ $\gamma$ ” (gamma). Para encontrar los valores óptimos de estos parámetros se realizó un barrido en el que se probaron múltiples combinaciones y mediante la técnica de validación cruzada [40] se generaron diversos conjuntos de entrenamiento y de prueba. Los valores que se seleccionaron para los parámetros son aquellos que en las pruebas con validación cruzada obtuvieron los mejores porcentajes de clasificación. Los intervalos para los parámetros en los que se obtuvieron los mejores resultados son:

$$2 \leq C \leq 6$$

$$0.15 \leq \gamma \leq 0.25$$

En la tabla 11 se muestran los resultados para dicha selección. Se incluye el número de grupos para la validación cruzada y los porcentajes de clasificación máximo y mínimo para cada caso.

Número de grupos para validación cruzada.	% de clasificación mínimo	% de clasificación máximo
2	74.66	78.66
3	76	78.66
4	76	80
5	77.33	80

**Tabla 11. Porcentajes de clasificación para la optimización de los parámetros.**

Se seleccionó un valor de 4.5 para la función de costo ( $C=4.5$ ) y un valor de 0.21 para el inverso de la varianza del kernel gaussiano ( $\gamma=0.21$ ) debido a que estos valores presentaron los porcentajes de clasificación más elevados y constantes.

Una vez definidos los parámetros, se realizaron pruebas utilizando distintos conjuntos de entrenamiento y de prueba para evaluar el desempeño de la máquina de soporte vectorial.

#### **6.4.2 Conjuntos de entrenamiento y prueba.**

El desempeño de la SVM depende enteramente del conjunto de entrenamiento seleccionado por lo que se realizaron dos series de pruebas utilizando distintos porcentajes de sujetos como conjuntos de entrenamiento y de prueba. En la primera, se usó el 50.6 % de los sujetos como conjunto de entrenamiento y el 49.4 % como conjunto de prueba, mientras que en la segunda serie se usó el 68% como conjunto de entrenamiento y el 32% como conjunto de prueba. La tabla 12 muestra la cantidad de sujetos de cada clase usados en cada una de las series.

	Serie 1		Serie 2	
Clase	Entrenamiento	Prueba	Entrenamiento	Prueba
1	19	19	26	12
2	9	9	12	6
3	10	9	13	6
Total.	38	37	51	24

**Tabla 12. Conjuntos de entrenamiento y prueba.**

### Serie de pruebas 1

Los sujetos que conforman los grupos de entrenamiento y prueba se seleccionaron de manera aleatoria repitiendo el proceso 10000 veces para obtener un promedio en la tasa de clasificación, además se analizaron distintos casos que se mencionan a continuación (sección 5.6.4).

- Caso 1. Se utiliza todo el vector de características. (Dimensión 63).
- Caso 2. Se utilizan los primeros 48 valores del vector de características. (Dimensión 48)
- Caso 3. Se utilizan los 45 valores del vector de características correspondientes a los primeros tres eigenvectores. (Dimensión 45).

Los resultados de esta serie de pruebas se presentan en la tabla 13.

Serie 1	% clasificación máximo	% clasificación mínimo	Promedio (%)
Caso 1	91.89 (34/37)	45.95(17/37)	76.12
Caso 2	94.59 (35/37)	48.65(18/37)	76.79
Caso 3	89.19 (33/37)	29.73(11/37)	69.57

**Tabla 13. Resultados de clasificación para la serie de pruebas 1.**

## Serie de pruebas 2

Al igual que para la serie de pruebas 1, se realizó la selección aleatoria de los sujetos que conforman los conjuntos de entrenamiento y de prueba además de que el proceso se repitió 10000 veces para obtener un promedio en la tasa de clasificación. Nuevamente se analizaron los mismos casos que en la serie de pruebas 1 y los resultados se presentan en la tabla 13.

<b>Serie 2</b>	% clasificación máximo	% clasificación mínimo	Promedio (%)
Caso 1	100 (24/24)	41.66 (10/24)	77.65
Caso 2	100 (24/24)	50 (12/24)	78.24
Caso 3	95.83 (23/24)	45.83 (11/24)	72.22

**Tabla 14. Resultados de clasificación para la serie de pruebas 2.**

Al comparar los valores promedio de clasificación entre las series 1 y 2 se puede observar que un incremento en la cantidad de sujetos que se utilizan en el conjunto de entrenamiento tiene como resultado una mejor tasa de clasificación, por otro lado resalta el hecho de que la peor clasificación se obtiene cuando no se toma en cuenta las características clínicas de los sujetos en el modelo, esto confirma que aportan información relevante en el análisis del patrón de contracción.

El objetivo principal de estas series de pruebas fue poder analizar el desempeño del clasificador de acuerdo al conjunto de características seleccionado. Los resultados mostrados en las tablas 13 y 14 permiten observar que existe una tendencia del algoritmo a clasificar de forma adecuada entre el 75% y 80% de los datos por lo que se puede sugerir que el desempeño es relativamente bueno, sin embargo requiere de incorporar más información para ser más confiable.

### 6.4.3 Modelo de clasificación final.

La máquina de soporte vectorial se construye a partir de un único conjunto de entrenamiento, los resultados mostrados en la sección anterior representan un conjunto de pruebas y valores promedio sobre el desempeño de múltiples SVM's, sirven para observar la tendencia y el desempeño de este tipo de clasificadores aplicados a este análisis en particular. A continuación se presentan los resultados del modelo seleccionado.

Como conjunto de entrenamiento se utilizaron 26 sujetos de la clase marcada como sujeto normal o con asincronía ligera (clase 1), 12 sujetos de la clase marcada con asincronía moderada (clase 2) y 13 sujetos marcados con la clase de asincronía grave (clase 3). Por lo tanto el conjunto de prueba quedó formado por 12, 6 y 6 sujetos respectivamente. Se usaron las características del "caso 2" (Dimensión 48). En la figura 20 se muestra la matriz de confusión calculada para el desempeño de esta SVM.

Tasa de clasificación: 87.5%

12	0	0
0	4	2
0	1	5

**Figura 20. Matriz de confusión de la SVM. Los renglones representan la etiqueta original y las columnas representan la predicción.**

Se observa claramente que la clase que mejor se pudo separar es la 1 con el total de los sujetos del conjunto de prueba bien clasificados, además la mayoría de los sujetos de las clases 2 y 3 también se clasificaron adecuadamente.



Sólo tres de los sujetos del conjunto de prueba resultaron mal clasificados y el error se presentó en la clase inmediata, esto quiere decir que muy probablemente los sujetos se encuentren en la frontera entre las clases separadas por esa frontera de decisión.

Describir las razones por las que hubo datos que se clasificaron de forma incorrecta es sumamente complicado, debido a que la SVM realiza un mapeo a una dimensión mucho mayor a la de las características.

En términos generales se puede decir que el algoritmo de clasificación ofrece buenos resultados al obtener una tasa de clasificación cercana al 90% además de concentrar los errores en clases adyacentes. Se puede decir que existe una separación clara, al menos, entre los sujetos normales o con una asincronía de contracción ligera y aquellos sujetos con una condición de asincronía moderada o grave. En donde cuesta más trabajo clasificar a los sujetos es en la frontera que separa las categorías moderada y grave, sin embargo la región que comparten parece ser reducida.

## 6.5 Sujetos sometidos a TRC (Respuesta a la TRC).

Como se menciona en la sección 5.4.2, dentro del grupo de pacientes que conforman este estudio hay tres que fueron sometidos al implante de un resincronizador cardiaco y seis meses después del procedimiento se les realizó un estudio VRIE con el objetivo de evaluar la respuesta a la terapia. Se realizó el mismo análisis que al resto de los estudios VRIE hasta obtener el vector de características correspondiente y posteriormente fueron evaluados con el clasificador descrito en la sección 6.4.3. En la tabla 14 se muestran las predicciones del clasificador para estos sujetos antes del procedimiento de TRC, es decir en estado basal y seis meses después del implante.

	Estado Basal	Post resincronizador
Sujeto 1	Asincronía moderada	Asincronía moderada
Sujeto 2	Asincronía grave	Asincronía grave
Sujeto 3	Asincronía moderada	Asincronía ligera

**Tabla 15. Comparación de resultados de predicción del clasificador para sujetos sometidos a TRC en estado basal y seis meses después del procedimiento.**

Estos resultados muestran que para dos de los sujetos no hubo un cambio en la categoría a la que pertenecían en el estado basal lo que nos quiere decir que probablemente no respondieron a la terapia de la forma esperada. También se puede suponer que el beneficio del procedimiento no fue lo suficientemente grande como para cambiar de categoría pero probablemente hubo una modificación al interior de la misma. Por otro lado se observa que uno de los sujetos sí presentó una mejoría en la categoría de severidad en la asincronía, esto nos indica que la información incorporada en el vector de características a partir del estudio post resincronizador sí presentó las modificaciones adecuadas para situarlo en una mejor condición con lo que se puede decir que sí respondió a la TRC.

Además de analizar los resultados arrojados por el modelo de clasificación, también es necesario analizar la interpretación de los estudios VRIE realizada en el INCICH por el personal médico, esto para hacer una comparación entre ambos resultados y así fortalecer el modelo aquí propuesto. Para los sujetos que no mostraron cambios en la clasificación, el reporte basal presenta diagnóstico de asincronía intra e interventricular izquierda en ambos casos con FEVI de 17% y 19% en cada caso y QRS mayor a 120 ms, y el reporte del estudio post resincronizador presenta un diagnóstico de asincronía inter e intraventricular izquierda en ambos casos con FEVI de 21% y 20% respectivamente y QRS mayor a 120 ms. Además, en el segundo caso también se cuenta con diagnóstico de asincronía intraventricular derecha. Estos datos respaldan los resultados obtenidos por el modelo de clasificación al no haber un cambio considerable tanto en los parámetros clínicos como en la interpretación médica de los estudios. Así, podemos decir nuevamente que estos sujetos no respondieron a la TRC ó no tuvieron una respuesta suficiente para cambiar de categoría.

Por otro lado, al analizar las interpretaciones médicas del paciente que sí presentó una mejoría en la clasificación se encontró que en el estado basal el diagnóstico fue de asincronía inter e intraventricular izquierda con FEVI de 25% y QRS de 80 ms mientras que la interpretación del estudio post resincronización tiene un diagnóstico de sincronía intraventricular izquierda y derecha además de sincronía interventricular, esto con una FEVI de 29% y un intervalo QRS de 80 ms. Al igual que el caso anterior, estos datos respaldan los resultados arrojados por el modelo de clasificación ya que existe un cambio considerable en la condición del paciente.

Lamentablemente el número de sujetos en los que se pudo evaluar la respuesta a la TRC es muy reducido, esto nos limita bastante a poder hacer cualquier tipo de análisis estadístico al respecto, sin embargo los resultados nos muestran que sí es posible encontrar modificaciones en la clasificación para el mismo sujeto. Esta condición nos alienta a pensar que la propuesta de clasificación de la severidad puede ser un parámetro clínico a incorporar en el diagnóstico en un futuro, además nos brinda un índice numérico que confirma la respuesta a la TRC y también nos permite pensar que puede ser un parámetro a incorporar en los criterios de decisión de candidatos al procedimiento.

Es necesario resaltar que el sujeto que sí presentó un cambio en la categoría fue sometido al procedimiento sin cumplir del todo los criterios de inclusión de la NYHA y fue decisión del médico encargado aplicar la terapia, en particular, no se cumplió con el criterio de duración del intervalo QRS > 120 ms. Esta condición nos permite pensar que es necesario seguir trabajando en depurar los criterios de inclusión a la TRC ya que existen sujetos que pueden verse beneficiados aún cuando no cumplen del todo con ellos.

## 7. Conclusiones.

Detectar la asincronía de contracción en pacientes con falla cardiaca es fundamental para realizar un diagnóstico del sujeto ya que permite decidir de manera más acertada el tratamiento que éste requiere. Sin embargo, es necesario continuar trabajando en el desarrollo de técnicas que permitan evaluar más detallada y cuantitativamente las características de cada tipo de asincronía. La VRIE ha demostrado ser una excelente opción como una de estas técnicas de evaluación debido a su relativa disponibilidad y bajo costo, pero fundamentalmente por su alta reproducibilidad [27]. Gracias a ello el esfuerzo por desarrollar técnicas de análisis sobre estas imágenes se ha continuado en la búsqueda principal de un objetivo, detectar características y proponer índices que permitan identificar más acertadamente a los sujetos candidatos a TRC.

En el presente trabajo se propone en principio establecer distintos grados de severidad en la asincronía de contracción lo que resulta una novedad en la práctica clínica ya que actualmente sólo se evalúa la presencia o ausencia de esta condición. Esta tarea resulta complicada, comenzando porque existen tres tipos diferentes de alteraciones en la sincronía de contracción y actualmente no existen datos certeros sobre cuál de ellas pueda generar un mejor pronóstico de respuesta a la TRC. Además cada uno de estos tipos puede presentar particularidades dependientes de cada sujeto y de la patología que lo genera. La propuesta aquí desarrollada para evaluar la severidad de la asincronía se basa en una metodología totalmente analítica y reproducible en casi la totalidad de los sujetos. Se basa en parámetros adquiridos mediante el análisis de los estudio VRIE y dichos parámetros son representativos de las patologías que identifican. Sin embargo, la medida de asincronía propuesta ( $k$ , ver sección 5.5.1) aún necesita de un mayor refinamiento para poder ser usada en la clínica, esto debido a varias razones. Primero, que la opinión de una serie de cardiólogos expertos en las patologías y sus procedimientos concuerde en que la medida es representativa. Segundo, los umbrales de decisión para las categorías en la asincronía son deficientes ya que se calcularon en una población relativamente pequeña en la que se hicieron suposiciones sobre la condición de

normalidad que posteriormente se vieron parcialmente erróneas al no incluir al grupo de sujetos control en la selección de dichos umbrales. Pese a las limitaciones, la medida que se propone para evaluar la gravedad en la asincronía se puede considerar una opción para la futura evaluación clínica, para ello será necesario realizar las modificaciones necesarias.

Como alternativa al método propuesto en la evaluación de la gravedad en la asincronía de contracción, se solicitó la ayuda de un cardiólogo experto en estudios VRIE para etiquetar a los sujetos del grupo de pacientes dentro de alguna de las categorías presentadas, esto debido a que sus conocimientos y experiencia en el tratamiento de estas patologías puede aportar información muy valiosa que es muy difícil detectar de otra manera, sin embargo tiene el inconveniente de ser una evaluación altamente subjetiva. Posteriormente se hizo la comparación entre los métodos para etiquetar a los sujetos y los resultados mostraron tener una concordancia poco menor al 50%, aún así permitieron ver que la mayoría de los errores en la comparación se presentaron entre clases adyacentes. Por ello, la inclusión de sujetos normales y un incremento en la cantidad de pacientes para la depuración de los umbrales de selección, más la inclusión de algunos criterios de análisis por parte de un experto clínico pueden ser herramientas suficientes para diseñar una metodología que permita evaluar eficientemente la gravedad en la asincronía de la contracción cardíaca.

La elaboración de un modelo matemático que permita clasificar automáticamente la severidad en la asincronía del patrón de contracción de un sujeto es otra de las propuestas principales de este proyecto y esto se realiza mediante la máquina de soporte vectorial. Esta técnica de clasificación es una de las más socorridas en el campo del reconocimiento de patrones debido a que ofrece ser bastante eficiente, principalmente porque ha demostrado obtener buenos resultados en problemas en los que la dimensión del espacio de características es muy grande y las clases son muy difíciles de separar en él, dificultad que se presenta en este caso particular. Los resultados muestran que al parecer si existe un espacio, cuya dimensión desconocemos, en el que hay una función lineal (hiperplano) que permite separar a los sujetos de acuerdo a las clases propuestas, sin embargo también parece ser que estas fronteras de decisión no son del todo certeras. Por ello, incrementar el banco de datos de sujetos que presenten un patrón de

contracción anormal que pueda ser caracterizado dentro de las categorías propuestas permitirá mejorar el modelo de clasificación hasta obtener uno que ofrezca una tasa de certeza superior al 95%.

La decisión de incorporar a los sujetos del grupo control con los pacientes clasificados con ligera asincronía de la contracción se ve justificada en dos puntos principales. Por un lado en que el número de sujetos con esta etiqueta en el grupo de pacientes era sumamente reducido (5/42) y es necesario tener una mayor cantidad de muestras para entrenar y probar una SVM robusta. Por el otro lado, estos sujetos fueron incluidos en esa categoría debido a que al hacer el análisis mediante la imagen de fase, el médico experto los considero así por presentar un patrón similar al de un sujeto con sincronía de la contracción por lo que su condición patológica se debe a factores ajenos como el grado y la localización de una región isquémica, y además, el método propuesto para etiquetar mostró que los valores de normalidad deben definirse dentro de un rango y no con un solo valor específico.

En trabajos anteriores se demostró que el AFED es una técnica superior al análisis de fase por Fourier [5,6,37], sin embargo también se ha demostrado ser insuficiente para describir detalladamente la evolución del patrón de contracción [25]. Por ello, en este trabajo se incluyen a este análisis algunas variables clínicas que son de importancia en el diagnóstico de estas patologías, dichas variables son la FEVI y la duración de los intervalos QRS y PR. Esta inclusión se hizo con el objetivo de poder caracterizar más acertadamente a los sujetos dentro de las categorías propuestas al momento de ser evaluados en la máquina de soporte vectorial. Los resultados mostraron que efectivamente es información relevante para hacer una mejor clasificación. Sin embargo, existe información clínica que también puede aportar solidez al modelo propuesto, particularmente la clase funcional de la NYHA, ya que representa una evaluación general de la condición del paciente. En este trabajo se decidió no incluir dicha variable debido a que al tratar de extraer esa información del expediente clínico de cada paciente, era común encontrarse con distintas clasificaciones en el mismo sujeto y también había casos en los que faltaba dicha información.

Al tener una cantidad de sujetos reducida en el grupo de pacientes fue necesario elaborar el modelo de clasificación incluyendo las distintas patologías presentes. Esto incrementa las dificultades para describir anomalías en el patrón de contracción, por ello, incrementar el banco de sujetos que presentan asincronía permitirá hacer una selección más específica de los sujetos incluidos cada grupo y así se podrá elaborar modelos de evaluación de la gravedad particular para una patología. En principio discriminar la presencia de patología isquémica y la duración del intervalo QRS puede ayudar a generar modelos más específicos.

El incremento en el banco de datos de sujetos que presentan asincronía de la contracción así como en los sujetos que hayan sido sometidos a TRC es fundamental para poder continuar esta investigación ya que permitirá caracterizar más adecuadamente los intervalos a los que pertenece cada categoría y además podrá probar esta herramienta como un modelo de pronóstico para la respuesta a la terapia.

Hasta este punto, en esta sección se han mencionado algunas conclusiones generales sobre el proyecto realizado, a continuación se expondrán algunas de manera más puntual y específica.

El AFED más la incorporación de información clínica relacionada permitieron construir un modelo matemático que permite evaluar la severidad en la asincronía del patrón de contracción en un grupo de sujetos diagnosticados con esta patología. Este modelo ofreció un porcentaje de clasificación de 87.5%.

Para poder aplicar este modelo en la práctica clínica es necesario elaborar una metodología que permita evaluar eficientemente la severidad de la asincronía en el patrón de contracción. Tal metodología se debe construir en conjunto con personal médico experto en el área para así definir criterios generales o particulares más análisis cuantitativos que permitan una correcta clasificación. La metodología propuesta en este trabajo para hacer dicha clasificación parece ser un buen comienzo, aunque debe ser depurada y mejorada.

Continuar explorando modalidades y metodologías para el análisis del patrón de contracción permitirá depurar los criterios de selección para sujetos candidatos a TRC, además permitirá



generar modelos que pueden producir buenos resultados en otras áreas de la medicina. Principalmente la generación de algoritmos de clasificación automática pueden representar auxiliares valiosos en múltiples problemas de diagnóstico. Por ejemplo, aplicar estos modelos en el campo de la telemedicina puede auxiliar casos de diagnóstico remoto.

La tarea de incrementar el porcentaje de sujetos que responden a una TRC resulta de suma importancia en la práctica clínica. Su costo es sumamente elevado y la escasez de los dispositivos en México representa un problema de salud pública, por ello asegurar que la terapia se aplica a un sujeto que responderá adecuadamente producirá grandes beneficios.

La metodología y modelo propuestos en este trabajo permitirán evaluar de forma automática la severidad de la asincronía en el patrón de contracción y también servirá para dar seguimiento al tratamiento de sujetos con falla cardiaca.

Es necesario depurar las bases de datos de los sujetos que presentan anomalías en el patrón de contracción, esto permitirá generar modelos de clasificación de la severidad en la anomalía de la contracción de acuerdo a conjuntos de padecimientos más reducidos, Así se podrá identificar específicamente a las características involucradas en el pronóstico de la TRC.

Se considera fundamental la elaboración de una metodología de adquisición de estudios en el departamento de medicina nuclear del INCICH que obligue a la homogeneidad en la adquisición de la información clínica del paciente que pueda ser relevante en el diagnóstico y en el desarrollo de proyectos de investigación, así como una interpretación homogénea en los resultados de los procedimientos. Esta metodología debe ser elaborada en conjunto entre el personal tanto médico como técnico del departamento y los involucrados en los distintos proyectos de investigación.

Con el objetivo de incrementar el índice de respuesta a la TRC mediante la evaluación de la severidad en la asincronía de contracción y además incorporar la metodología a la práctica clínica es necesario establecer una metodología estándar que se lleve a cabo con cada uno de

los pacientes que presenten la patología. A continuación se muestra una propuesta para dicha metodología.

1. Identificar plenamente a los sujetos que son enviados a un estudio VRIE para evaluación de la contractilidad.
2. El día del primer estudio VRIE recuperar la historia clínica y realizar un ECG sólo un poco antes o después de la adquisición de las imágenes. Además tener consulta con el médico para establecer la clase funcional de la NYHA en ese momento. Recopilar los datos de los intervalos QRS y PR (a partir del ECG) y la clase funcional.
3. Dar seguimiento al paciente y recuperar la información de la interpretación del estudio en el expediente clínico con un formato estandarizado.
4. En caso de que el paciente sea programado para TRC, programar un estudio VRIE para la fecha más próxima antes del procedimiento con todas las particularidades descritas en el punto 2.
5. Programar un estudio VRIE con una fecha de seis meses después de la colocación del resincronizador con las peculiaridades descritas en el punto 2.

Siguiendo esta serie de pasos enfatizando la captura de datos estandarizada en la interpretación y en el expediente clínico se podrá incrementar el banco de datos de sujetos con asincronía de la contracción y así será posible depurar y hacer más eficientes los métodos e índices propuestos en este proyecto. Además se facilitará el manejo de la información clínica de los pacientes incluso hasta al interior del departamento de cardiología nuclear del INCICH.

## 8 Referencias.

[1] Leslie A. Saxon, Teresa de Marco, Resynchronization Therapy for Heart Failure. Educational content from the heart rhythm society. Website:

[http://www.hrsonline.org/ClinicalGuidance/upload/resynch\\_therapy\\_HF.pdf](http://www.hrsonline.org/ClinicalGuidance/upload/resynch_therapy_HF.pdf) consultada en: Noviembre 2011.

[2] Sistema Nacional de Salud. Disponible en <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/> consultada en: Julio 2011.

[3] Abraham WT, Fisher WG, Smith AJ, and et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346:1845–53, 2002.

[4] 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.

[5] Carvailloles F, Bazin JP, Pavel D, Olea E, Faraggi M, Frounin F, and Di Paola R. Comparison of 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.

[6] Kotzky P and Touzery C and Munsch T and Riedinger J and Gogou L and Piffaut P and 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.

[7] Guyton, Hall. “Tratado de fisiología médica”, Unidad III, Cap. 9-11, pp. 103-130, McGraw Hill, edición 12.

[8] J.L Moya, L. Pérez, B.M Blanco, J.L Zamorano, and A. Hernández. Valoración ecocardiográfica de la asincronía. *Revista Española de Cardiología Nuclear*, 5(Sup.B):35-45, 2005.

- [9] Ramón José Cué-Carpio, Eduardo Bucio-Reta, Raúl Navarrete-Gaona, José F Guadalajara Boo. Selección de pacientes a terapia de resincronización cardiaca, “El papel de la ecocardiografía”. Archivos de cardiología en México, vol 77, supl. 2/ Abril-Junio 2007:52, 14-23.
- [10] Leslie A. Saxon, Teresa de Marco, Resynchronization Therapy for Heart Failure. Educational content from the heart rhythm society. Website:  
[http://www.hrsonline.org/ClinicalGuidance/upload/resynch\\_therapy\\_HF.pdf](http://www.hrsonline.org/ClinicalGuidance/upload/resynch_therapy_HF.pdf) consultada en: Noviembre 2011.
- [11] Sistema Nacional de Salud. Disponible en <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/> consultada en: Julio 2011.
- [12] Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. Boston, MA,1994.
- [13] Hunt SA, Baker DW, CHIN MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. Executive Summary. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
- [14] MERIT HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT HF). *Lancet* 1999;353: 2001-07.
- [15] Katz AM. Cell death in the failing heart: role of an unnatural growth response to overload. *Cin Cardiol* 1995;18(4supp14):IV36-44.
- [16] Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improve chronicity by simultaneously delaying therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438-45.
- [17] Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1991; 66:443-7.

- [18] Xiao HB, Brecker S, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992; 68:403-7.
- [19] Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99:1567-73.
- [20] Kerwin WF, Botvinick EH, O Connel JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1221-7.
- [21] Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, et al. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol* 1999; 276:H881-H891.
- [22] Mayo Foundation for Medical education and Research. 2001-2011. Disponible en: [www.mayoclinic.org/cardiac-resynchronization-therapy](http://www.mayoclinic.org/cardiac-resynchronization-therapy). Consultada en: Abril 2011.
- [23] David Bialostosky. Imagenología no-invasiva cardiovascular clínica. Permanyer,2010. Cap. 12: 175-189.
- [24] Botvinick E. Scintigraphic blood pool and phase analysis: the optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 2003;10:424-8.
- [25] Jiménez Ángeles. Análisis cuantitativo de la sincronía de contracción cardiaca con imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio. UAM-I. Junio 2009. Tesis de doctorado, posgrado en ingeniería biomédica.
- [26] Klocke, et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of the cardiac radionuclide imaging *J ACC* 2003; July; 1:69.
- [27] Christian P. E, Nortman CA, Taylor A. Comparison of fully automated and manual ejection fraction calculations. Validation and Pit falls. *J Nucl Med* 1985;26:775-82.

- [28] Hains AD, AL-kahwaja I, Henge DA, et al. Radionuclide left ventricular ejection fraction: A comparison of three methods. *Br Heart J* 1987;57:242-6.
- [29] Goris ML. Functional or parametric images. *J Nucl Cardiol*, 323:360, 1982.
- [30] Botvinick E, Frais 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.
- [31] Enrique Vallejo, Luis Jiménez, Gerardo Rodríguez, Fernando Roffe, and David Bialostosky. Evaluation of ventricular synchrony with Equilibrium Radionuclide Angiography: Assessment of Variability and Accuracy.( ARCMED-D-09-00415) 2010.
- [32] Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, and et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: A prognosis study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*, 40:2022-30, 2002.
- [33] Somsen GA and Verberne HJ and Burri H and 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.
- [34] Barber DC. The use of principal component in the quantitative analysis of gamma dynamic studies. *Phys Med Biol*, 25: 283-92, 1980.
- [35] Di Paola R, Bazin JP, Aubury F, Aurengo A, Carvailloles F, Henry Y and Kahn E. Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans. Nucl. Sci*, Ns-43:1310-21, 1982.
- [36] 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.
- [37] Luis Jiménez-Ángeles, Raquel Valdés-Cristerna, Enrique Vallejo, David Bialostozky, Verónica Medina-Bañuelos. Factorial phase analysis of ventricular contraction using equilibrium radionuclide angiography images. *Biomed Signal Process Control* 4(2): 149-161 (2009).

- [38] Rojas Ordus. Análisis de sincronía de contracción cardiaca con imágenes VRIE-SPECT. UAM-I. Enero 2010. Tesis de maestría, posgrado en ingeniería biomédica.
- [39] J. William O'Connell, BS, Carole Schreck, CNMT, Michael Moles, CNMT, Nitish Badwar, Theresa DeMarco, Jeffrey Olgin, MD, Byron Lee, MD, Zian Tseng, Uday Kumar, MD, and Elias H. Botvinick, MD. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography, *J Nucl Cardiol*, 2005; 12(4):441-50.
- [40] Christopher M Bishop. Pattern recognition and machine learning. Springer, 2007. 7:326-339, 12:561-565.
- [41] C.-W. Hsu and C.-J. Lin. A comparison of methods for multi-class support vector machines. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 13(2):415-425, 2002a.
- [42] P. Hannequin, J.C. Liehn and J. Valeyre. The determination of the number of statistically significant factors in factor analysis of dynamic structures. *Physics in Medicine and Biology*, 34(9):1213-1227, September 1989.
- [43] A. Pérez, G. La Mura, R. Piotrkowsky, and E. Serrano. Procesamiento no lineal con wavelet para la eliminación del ruido en imágenes planares de medicina nuclear. *Bioingeniería y Física Médica Cubana*, 3(2):12-17, 2002.
- [44] J.E. Holden, J.R. Halama, and B.H. Hasegawa. The propagation of stochastic pixel noise into magnitude and phase values in the Fourier analysis of digital images. *Physics in Medicine and Biology*, 31(4):383-396, April 1986.
- [45] Therrien, Charles W. "Discrete Random Signals and Statistical Signal Processing", Prentice Hall, 1992.
- [46] Bruyant PP, Sau J, and Mallet J. Noise removal using factor analysis of dynamic structures: application to cardiac gated studies. *J Nucl Med* 1999, 40:1676-1682.
- [47] Miller D, McCabe N, Pye C, Walsh MJ et al, Fahy GJ, Inski SL. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*, 77:1185-90, 1996.

- [48] L. Munoz del Romeral, C. Stillson, M.Lesh, M.Dae, and Elias Botvinick. The relationship of myocardial contraction and electrical excitation-the correlation between scintigraphic phase image analysis and electrophysiologic mapping. *J Nucl Cardiol* 2009;16:792-800.
- [49] Maureen M. Henneman, Ernst E. van der Wall, Claudia Ypenburg, Gabe B. Bleeker, Nico R. van de Veire, Nina Ajmone Marsan, Ji Chen, ErnestV. Garcia, Jos J.M. Westenberg, Martin J. Schalij, and Jeroen J. Bax. Nuclear Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy\*. *J Nucl Med* 2007;48:2001-2010.
- [50] Mark A. Trimble, Salvador Borges-Neto, Emily F. Honeycutt, Linda K Shaw, Robert Pagnanelli, Ji Chen, Ami E. Iskandrian, Ernest V. Garcia, and Eric J. Velazquez. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2008;15:663-70.
- [51] A. Santos Díaz, R. Valdés Cristerna, L. Jiménez Ángeles, D. Bialostosky. "Evaluación de la severidad en la asincronía de contracción mediante análisis de imágenes de medicina nuclear." Memorias del V congreso latinoamericano de ingeniería biomédica (V CLAIB Habana 2011).
- [52] Chih-Chung Chang and Chih-Jen Lin, LIBSVM : a library for support vector machines, 2001. Software available at <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm> consultada en: Abril 2011.
- [53] H.-T. Lin and C.-J. Lin. A study on sigmoid kernels for SVM and the training of non-PSD kernels by SMO-type methods. Technical report, Department of Computer Science, National Taiwan University, 2003. URL <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/papers/tanh.pdf>. Consultada en: Abril 2011.
- [54] S. S. Keerthi and C.-J. Lin. Asymptotic behaviors of support vector machines with Gaussian kernel. *Neural Computation*, 15(7):1667-1689, 2003.



# Evaluación de la Severidad en la Asincronía de Contracción Cardíaca mediante Análisis de Imágenes de Medicina Nuclear

A. SantosDíaz<sup>1</sup>, R. ValdésCristerna<sup>1</sup>, D. Bialostozky<sup>2</sup> y L. JiménezÁngeles<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa/Departamento de Ingeniería eléctrica, Laboratorio de Neuroimagenología, Ciudad de México, México. alesandiaz@hotmail.com

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez/Departamento de Cardiología Nuclear, Ciudad de México, México

<sup>3</sup> Tecnológico de Monterrey Campus Ciudad de México/Departamento de Ingeniería Biomédica, Ciudad de México, México

**Abstract**— The evaluation of cardiac asynchrony has become a very important item to assess heart failure and to select candidates to cardiac resynchronization therapy (CRT). However, despite the many techniques to evaluate this issue, none of them have shown enough evidence to predict the benefits of the CRT. This article proposes a new method to assess cardiac asynchrony using equilibrium radionuclide angiography images and applies it in two groups of subjects, normal and non-healthy subjects. The results shows that this propose might be helpful to improve selection criteria for CRT.

**Palabras claves**— Terapia de resincronización cardíaca, Ventriculografía radioisotópica en equilibrio, asincronía de contracción.

## I. INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que la terapia de resincronización cardíaca (TRC) mejora la función ventricular además de reducir los síntomas y hospitalizaciones en pacientes con falla cardíaca que presentan fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%, duración del complejo QRS > 120 ms y clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) III ó IV [1]. Sin embargo, aproximadamente el 30 % de los pacientes que son sometidos a TRC no responden a la misma [2].

Se han utilizado diversas técnicas de imagen para evaluar la asincronía de la contracción cardíaca dentro de las que destacan el ultrasonido Doppler y las imágenes de medicina nuclear. Esta última presenta ventajas debido a la baja dependencia del operador y la posible automatización de los métodos [1]. El análisis de fase sobre este tipo de imágenes es una técnica que ha demostrado tener la capacidad de diferenciar entre sujetos normales y sujetos con asincronía de la contracción [1], sin embargo, hace suposiciones sobre la información al aproximar el comportamiento ventricular al primer armónico de la transformada de Fourier. Por tal motivo se han propuesto nuevas técnicas de análisis de este tipo de imágenes que evitan tales suposiciones y se apegan más a los datos, como es el caso del análisis de factores [3].

En este trabajo se propone una metodología para evaluar la gravedad en la asincronía de contracción cardíaca utili-

zando el análisis de factores de estructuras dinámicas y se aplicará a un grupo de sujetos sanos y otro de sujetos con presencia de asincronía de la contracción.

## II. MÉTODOS

### A. Ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE)

Los estudios de VRIE fueron adquiridos usando la técnica modificada *in vitro/in vivo* de marcado de eritrocitos con 749-925 MBq de Tecnecio-99m (UltraTag Mallunckrodt, St. Louis, MO) [4]. Las imágenes se adquirieron con una gammacámara de un cabezal equipada de un colimador de hoyos paralelos de baja energía y alta resolución (GE Healthcare, Waukesha, WI). Con el paciente en posición supina, las imágenes se obtuvieron en posición oblicua anterior izquierda y asegurando la mejor separación de las cavidades ventriculares. La adquisición de las imágenes fue en sincronización con la onda R del electrocardiograma (ECG) (16 imágenes por intervalo R-R) con una matriz de 64 x 64 píxeles. Los estudios se procesaron en una computadora dedicada y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se calculó con un algoritmo comercial previamente validado incluido en el paquete de software estándar [5]. Las regiones de interés para evaluar asincronía interventricular e intraventricular fueron segmentadas por métodos semiautomáticos disponibles en el mismo paquete de software.

### B. Análisis de factores de estructuras dinámicas (AFED)

El concepto general de este análisis se basa en que dada una serie dinámica de imágenes, se pueden separar regiones específicas que tienen diferente comportamiento temporal.

El AFED asume que el conjunto de curvas actividad-tiempo (CAT) de una serie dinámica de imágenes, Figura 1, es una combinación lineal de coeficientes y factores que describen el comportamiento de regiones independientes [3]. Por lo tanto determina la CAT (coeficiente) de grupos de píxeles que tienen comportamiento similar y además determina la geometría y localización espacial (factor) de estos

grupos de píxeles. Así, este análisis asume el modelo de la ecuación 1.

$$X_{CAT} = C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_kF_k = CF \dots (1)$$

Donde:

$X_{CAT}$ : Arreglo bidimensional de la serie de k imágenes del estudio VRIE.

C: Matriz de coeficientes de ponderación.

F: Matriz de factores o eigenimágenes.

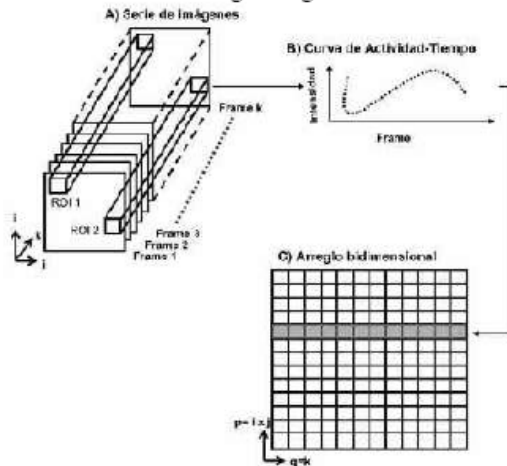


Fig. 1 A) Esquema de series de imágenes VRIE con  $i \times j$  píxeles por imagen y  $k$  imágenes. B) CAT extraída de una determinada región de interés (ROI). C) Arreglo bi-dimensional representando todas las series de imágenes [3]

De este análisis la curva descrita por el primer coeficiente de ponderación se asocia con el comportamiento de la región ventricular (volumen ventricular) mientras que el segundo coeficiente se asocia con el comportamiento auricular (volumen auricular) [6].

### C. Evaluación de la asincronía de contracción.

*Asincronía aurículo-ventricular:* Consiste en un retraso entre la contracción de los ventrículos y las aurículas. Así, las aurículas pierden su función como bombas cebadoras de los ventrículos.

La evaluación de la patología consiste en medir la diferencia temporal entre los puntos máximo y mínimo de las curvas descritas por los primeros dos coeficientes de ponderación. Este intervalo nos indica que al final de la sístole, los instantes de contracción y dilatación total de ventrículos y aurículas respectivamente no coinciden, evento que debe ocurrir en una contracción normal.

*Asincronía Interventricular:* La contracción del ventrículo derecho inicia en un momento distinto a la contracción del ventrículo izquierdo por lo que se afecta la movilidad del primero y la función de ambos. Para evaluar esta afec-

ción se obtuvieron las curvas de volumen de cada uno de los ventrículos a partir de los estudios VRIE y se midió la diferencia entre el momento en el que ocurren los puntos mínimos para cada curva. Esta medida es evidencia de la patología debido a que en un patrón de contracción normal los mínimos en estas curvas deben ocurrir en el mismo instante.

*Asincronía Intraventricular:* En este tipo de asincronía existe un retraso entre la contracción de las distintas regiones del ventrículo por lo que la sangre sólo se desplaza dentro de la cavidad y como consecuencia hay un retraso en la apertura de la válvula aórtica. Todo esto afecta el desempeño del corazón reduciendo el volumen expulsado e incrementando la presión sistólica. Si se toma en cuenta que para una población de sujetos normales las curvas de volumen ventricular tienen un comportamiento similar por lo que los puntos mínimos se presentan en el mismo porcentaje del ciclo cardíaco, es decir, el mínimo para un sujeto se presenta frecuentemente en el mismo número de imagen que para otro. Así, cuando se obtiene la curva para un sujeto que presenta este tipo de asincronía, el mínimo en la curva de volumen se presenta en otro momento, por lo que una diferencia entre este punto y el punto de referencia obtenido de la población de sujetos normales se puede considerar un indicador de la afección.

A pesar de tratarse de intervalos de tiempo, las medidas de asincronía son múltiplos enteros de números determinados por la frecuencia cardíaca. Así, la medida propuesta se determinó usando el número de imagen en que se presentan los puntos de interés y no la duración del ciclo cardíaco.

En la Figura 2 se muestran los esquemas para la obtención de la medida en los tres tipos de asincronía.

*Medida total de asincronía:* Cada una de las medidas descritas anteriormente es un número entero por lo que para relacionarlas y obtener una medida global de la asincronía presente en un sujeto se propuso una representación vectorial en un espacio de tres dimensiones, donde cada una de ellas es un tipo de asincronía y cada sujeto es representado por un punto en el espacio. Posteriormente se calculó la magnitud de ese vector y esa es la medida global. Los datos se normalizaron respecto a la magnitud del vector correspondiente al caso más crítico que se considera puede presentarse en la población del estudio.

*Umbrales de selección:* Una vez que se calculó la medida de asincronía en los sujetos de estudio se propusieron umbrales de selección para establecer categorías de la gravedad de la misma obedeciendo la suposición de que mientras mayor sea el valor obtenido mayor es la gravedad del padecimiento. Para hacer una separación equitativa entre los umbrales de selección se analizó la función de distribución de probabilidad de la medida de asincronía en la población de estudio, a partir de ahí se obtuvo la curva de distribución de probabilidad acumulada y se interpoló a 100 valores

mediante *splines* cúbicos con la intención de hacer un mapeo no lineal que permitiera la distribución equitativa que se busca. En la tabla 1 se muestran los valores de los umbrales y los intervalos de la categoría que representan.

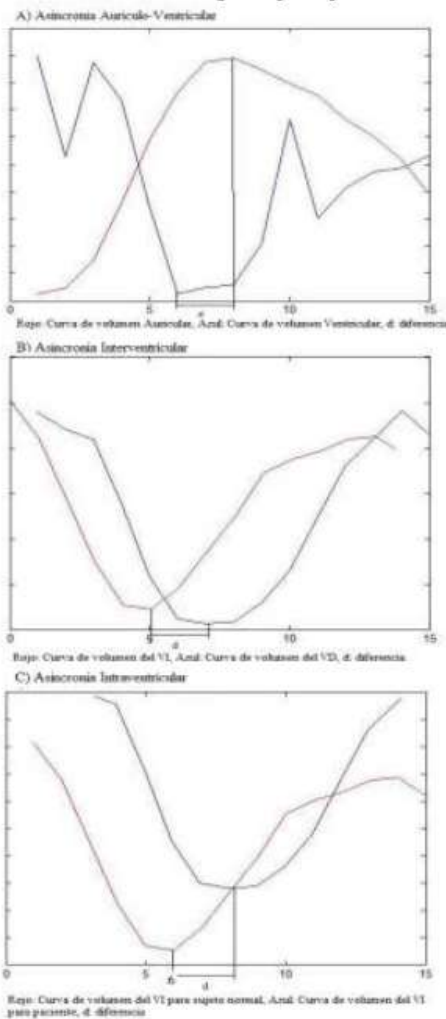


Fig. 2 Esquema representativo de las medidas de asincronía para cada tipo. En cada una de las gráficas el intervalo "d" representa la medida de asincronía para cada uno de los casos. A. Asincronía Auriculo-Ventricular, B y C. Asincronía Inter e Intra ventricular respectivamente

Tabla 1 Categorías de asincronía e intervalos de selección. K: medida de la asincronía.

Categoría propuesta	
Sin asincronía	$K=0$
Asincronía ligera	$0 < K \leq 0.1600$
Asincronía moderada	$0.1600 < K \leq 0.2800$
Asincronía grave	$0.2800 < K \leq 1$

#### D. Población de estudio

La población de estudio consiste en dos grupos principales: el grupo 1 (sujetos normales) consiste de 33 sujetos con baja probabilidad de padecimiento cardíaco y ECG normal. El grupo 2 (pacientes) consiste de 43 sujetos que han sido divididos en cuatro subgrupos de acuerdo a si presentan o no isquemia y la duración del complejo QRS en su ECG. La tabla 2 muestra las características principales de los grupos de estudio.

Tabla 2 Características de la población de estudio. P1: Grupo de pacientes sin isquemia con duración del complejo QRS  $> 120$  [ms]. P2: Grupo de pacientes sin isquemia con duración del complejo QRS  $< 120$  [ms]. P3: Grupo de pacientes con isquemia y duración del complejo QRS  $> 120$  [ms]. P4: Grupo de pacientes con isquemia y duración del complejo QRS  $< 120$  [ms].

Grupo	Número de sujetos	FEVI %	QRS [ms]	PR [ms]
No rma les	33	$59.66 \pm 5.85$	80	140
P1	10	$20.9 \pm 6.64$	$156 \pm 30.98$	$183 \pm 35.1$
P2	12	$23.75 \pm 8.2$	$81.6 \pm 5.7$	$170 \pm 24.1$
P3	7	$20 \pm 4.7$	$128.5 \pm 22.6$	$184.3 \pm 24.1$
P4	12	$32.14 \pm 11.15$	$85.7 \pm 9.38$	$181.5 \pm 40.1$

### III. RESULTADOS

*Sujetos normales:* En este grupo 13 sujetos obtuvieron una medida de asincronía de cero, 12 sujetos una asincronía de 0.1525 (que es el mínimo valor posible mayor a cero e implica una diferencia de sólo una imagen en alguno de los tipos de asincronía) y 8 sujetos obtuvieron una asincronía de 0.2157 lo que implica que tuvieron una diferencia de sólo una imagen en dos de los tres tipos de asincronía.

*Grupo de pacientes:* Los resultados obtenidos para este grupo se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 Resultados del estudio para los distintos grupos.

Grupo	Sin asincronía	Ligera	Moderada	Grave
P1	0	1	3	6
P2	0	2	4	6
P3	0	0	2	5
P4	4	4	1	3
Normales	13	12	8	0

Es posible observar que para los grupos P1, P2 y P3 la mayoría de los sujetos se colocaron en los intervalos de asincronía moderada o grave mientras que ningún sujeto tuvo ausencia de la misma. Estos resultados eran de esperarse debido a que todos esos pacientes ya han sido diagnosticados con presencia de asincronía de la contracción. Por otro lado el grupo P4 obtuvo la mayoría de los sujetos en las categorías sin asincronía y asincronía ligera.

Otro punto a resaltar es que en el grupo de sujetos normales la mayoría se ubican en los grupos sin asincronía o con asincronía ligera. Sin embargo, también existen sujetos con asincronía moderada. Eso puede deberse a que en el proceso de selección de umbrales no se incluyó a este grupo ya que se realizó bajo el supuesto de que en un patrón de contracción normal la medida obtenida debe ser cero, caso que se cumple en un alto porcentaje de los sujetos.

De los 43 sujetos que pertenecen al grupo de pacientes, 16 cumplen con los criterios de selección para terapia de resincronización cardíaca de acuerdo a las guías de la NYHA [7], y todos ellos obtuvieron una medida que los coloca en los grupos de asincronía moderada (5 sujetos) o grave (11 sujetos).

#### IV. DISCUSIÓN

Este estudio propone un índice que permite cuantificar la gravedad en la asincronía de la contracción cardíaca mediante análisis de estudios VRIE. Graduar la gravedad de la asincronía en esta modalidad de imágenes es una propuesta novedosa debido a que en la actualidad las técnicas que se ocupan de evaluar esta característica sólo discriminan entre si existe o no un patrón de contracción anormal. Los resultados mostrados permiten observar que existe una separación significativa entre los sujetos normales y aquellos que obtuvieron una categoría de asincronía de la contracción grave. Sin embargo los resultados del grupo P4 muestran una distribución que llama la atención debido a que la mayoría de esos sujetos presentan un patrón de contracción similar a un sujeto normal. Por esa razón es necesario observar las características clínicas de ese grupo en particular para explicar los datos obtenidos. Esos sujetos presentan en general una FEVI considerablemente mayor a los demás grupos además de que no cumplen con el criterio de duración del complejo QRS mayor a 120 ms, por lo que no son considerados candidatos a TRC de acuerdo a las guías de la NYHA. Por lo tanto su disfunción cardíaca se podría explicar por el grado de isquemia que presentan o algún otro motivo ajeno a una asincronía de la contracción, inclusive puede tratarse de casos en los que se realizó un diagnóstico erróneo.

#### V. CONCLUSIONES

Proponer un índice de gravedad en la asincronía de la contracción puede ayudar a depurar a la población que será sometida a TRC.

La propuesta del índice de gravedad y sus categorías hasta el momento parece diferenciar entre sujetos normales y

sujetos que presentan una asincronía de la contracción grave, sin embargo habrá que tomar en cuenta otros criterios de selección para los umbrales de decisión particularmente en la frontera que discrimina a los sujetos normales de los sujetos con asincronía de la contracción ligera. Además es necesario aplicar el método a diversas poblaciones de estudio para verificar que la selección de los umbrales sea la adecuada.

Comparar esta técnica con otras existentes en evaluación de este padecimiento, tanto de medicina nuclear como otras técnicas de imagenología, permitirá validar los resultados. En particular, contrastarla con el análisis de fase por Fourier de este mismo tipo de imágenes nos puede dar un parámetro mucho más claro de las limitaciones en ambas técnicas.

#### RECONOCIMIENTOS

Al CONACyT por el apoyo al proyecto de investigación (CB-2006-01-0061657) y por la beca para estudios otorgada (Becario: 228760). Al personal médico y técnico del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por el apoyo brindado para realizar este trabajo.

#### REFERENCIAS

1. Vallejo E, Jiménez L, Rodríguez G et al. (2010) Evaluation of ventricular synchrony with Equilibrium Radionuclide Angiography: Assessment of Variability and Accuracy, *J. arcmcd*, "in press".
2. Henneman M, Van der Wall E, Ypenburg C et al. (2007) Nuclear Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy\*. *J Nucl Med* 48:2001-2010
3. Jiménez L, Valdés R, Vallejo E et al. (2009), Factorial phase analysis of ventricular contraction using radionuclide angiography images, *Biomed. Signal. Process. Control* 4,2:149-161, doi: 10.1016/j.bspc.2008.11.004
4. Bunder RJ, Haluscynski I, Langhammer H. (1998) In vivo/In vitro labeling of red blood cells with Tc-99m. *Eur J Nucl Med* 8:218-225.
5. Botvinick E. (2003) Scintigraphic blood pool and phase analysis: the optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 10:424-8
6. Carvailloles F, Bazin J.P, Pavel D et al. (1995) Comparison between factor analysis of dynamic structures and Fourier analysis in detection of segmental wall motion abnormalities: a clinical evaluation, *Int J Card Imaging* 11:263-272
7. Criteria Committee of the New York Heart Association (1994) *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9<sup>th</sup> ed., Little, Brown & Co, Boston, MA



Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Iztapalapa

**“Evaluación de la anormalidad en la  
contractilidad ventricular y la respuesta a la  
terapia de resincronización cardiaca.”**

Tesis que presenta  
Ing. Alejandro Santos Díaz  
Para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias (Ingeniería biomédica)**

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles

Sinodales:

**Presidente:** Dra. Sonia Charleston Villalobos

UAM-I

**Secretario:** Dra. Raquel Valdés Cristerna

UAM-I

**Vocal:** Md. Erick Alexanderson Rosas

INCICH

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Departamento de Ingeniería Eléctrica

6 de Diciembre de 2011