



DEPARTAMENTO
DE COMPUTACION

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - UBA

Modelización Computacional de Taquiarritmias Cardíacas Reentrantes Validada por Estudios Electrofisiológicos Clínicos

11 de Agosto de 2012

Martín J. Verzilli
martin.verzilli@gmail.com

Directores

Dra. Florencia Carusela
flor@ungs.edu.ar

Dr. Benjamín Elencwajg
belencwajg@yahoo.com

Dr. Javier Marengo
jmarengo@dc.uba.ar



Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires

Ciudad Universitaria - (Pabellón I/Planta Baja)

Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina

Tel/Fax: (54 11) 4576-3359

<http://www.fcen.uba.ar>

Abstract

Tachyarrhythmias are heart rhythm disorders that lead to high heart rates. The diagnosis and treatment of these pathologies require a thorough study of the stimulus generation circuitry and its particular electrophysiological characteristics. This has become of extreme significance in recent years with the advent of radiofrequency ablation therapy, which provides a definitive cure to these arrhythmias through the application of energy emissions in very precise places.

Patient studies are frequently limited as regards information obtention and hypothesis formulation. Indeed, it is often impossible to determine the values of certain parameters, perform some evaluation procedures, test hypotheses, and so on.

Another significant problem faced by cardiologists and even electrophysiology specialists early in their training, is the lack of visualization of different reentry circuits, the behavior of their elements through time and the interactions between those elements.

In this thesis, we introduce a model of stimulus generation circuitry which enables the analysis of a wide range of possible circuits through non-stochastic discrete events simulations. Furthermore, we present a simulator based upon that model and the results of the modelling and simulation of a series of electrophysiological studies conducted on cardiological patients.

Resumen

Las taquiarritmias son trastornos del ritmo cardíaco caracterizados por producir una alta frecuencia de los latidos del corazón. El diagnóstico y tratamiento de estas patologías requiere un estudio exhaustivo de los circuitos de generación de estímulos y sus características electrofisiológicas particulares. Esto ha adquirido una relevancia extrema en los últimos años con el advenimiento de la terapia de ablación por radiofrecuencia, con la que se logra la cura definitiva de estas arritmias aplicando emisiones de dicha energía en sitios muy precisos.

Los estudios en pacientes tienen frecuentes limitaciones en cuanto a la obtención de información y la formulación de hipótesis de trabajo e investigación. En efecto, muchas veces es imposible determinar los valores de determinados parámetros, realizar ciertos procedimientos evaluativos, testear hipótesis, etc. Otro problema de importancia con el que se enfrenta el cardiólogo y aún el especialista en electrofisiología en los inicios de su entrenamiento, consiste en la falta de visualización de los diversos circuitos de reentrada y de las interacciones y temporizaciones de sus elementos.

En este trabajo, introducimos un modelo de los circuitos de generación de estímulos que permite el análisis de un amplio espectro de circuitos posibles a través de la ejecución de simulaciones de eventos discretos no estocásticas. Además, presentamos un simulador basado en dicho modelo y resultados de experimentación obtenidos a partir del modelado y simulación de una serie de estudios electrofisiológicos realizados a pacientes cardiológicos.

Índice general

1. Introducción	9
1.1. Arritmias	9
1.2. El problema	10
1.3. Relevamiento de literatura previa	11
1.4. Resumen de la tesis	12
2. Modelo de eventos discretos	13
2.1. Nociones básicas de cardiología	13
2.1.1. Corazón	13
2.1.2. Sistema excitoconductor del corazón	15
2.1.3. Registro de la actividad eléctrica del corazón	16
2.2. Hacia un modelo de eventos discretos	18
2.2.1. Propagación de estímulos eléctricos	18
2.2.2. Activación automática	19
2.2.3. Variabilidad de tiempos de conducción y refractariedad en las células cardíacas	20
2.3. Definición del modelo de eventos discretos	21
2.3.1. Modelo	21
2.3.2. Celda	22
2.3.3. Fibra	25
2.3.4. Electrodo	26
2.4. Comparación con modelos de trabajos previos	27
2.4.1. Computer Simulation Of Reentry Tachycardias [BDD88]	27
2.4.2. A Mathematical Model To Study Reentrant Cardiac Arrhythmias [D83]	27
3. Descripción de la implementación	29
3.1. Requerimientos	29
3.2. Implementación	29
3.2.1. Lenguaje de programación	29
3.2.2. Organización en módulos	30
3.2.3. Simulador	31
3.2.4. Modelo	33

4. Experimentación	39
4.1. El proceso de modelado	39
4.1.1. Esquema electroanatómico del corazón	39
4.1.2. Simulador del polígrafo	40
4.1.3. Simulador del estimulador eléctrico programable	42
4.1.4. Modelado	44
4.2. Fenómenos cardiológicos básicos	45
4.2.1. Automatismos	45
4.2.2. Estimulación externa	54
4.2.3. Conducción retrógrada	65
4.3. Análisis de un estudio complejo	76
5. Conclusiones y trabajo futuro	97
Apéndices	101
A. Manual del usuario	103
A.1. Ventana principal	104
A.1.1. Creación y edición de modelos	104
A.1.2. Carga y guardado de modelos en archivos XML	106
A.1.3. Simulación	106
A.2. Ventana de estímulos	107
A.2.1. Creación y borrado de estímulos	107
A.2.2. Carga y guardado de archivos de estímulos	108
A.3. Ventana de electrograma	108
A.3.1. Calipers	109
B. Análisis de correlación	111
B.1. Preparación	111
B.2. Función de correlación cruzada. Análisis.	114
B.2.1. Comparación	115

Capítulo 1

Introducción

Esta tesis surgió de un anhelo profesional del Dr. Elencwajg: tener una herramienta computacional que permitiera evaluar hipótesis sobre la configuración de los sistemas de conducción eléctrica de los corazones de sus pacientes, entender y explicar los procesos que resultan en arritmias cardíacas de distintos tipos y cómo estas arritmias se detienen tanto espontáneamente como ante la intervención de un profesional de la cardiología, y asistir en la formación y entrenamiento de nuevos especialistas en el diagnóstico y tratamiento de las mismas.

Tal herramienta sería básicamente un simulador, un programa que permitiera estudiar la evolución de un modelo que capture los aspectos relevantes del sistema bajo estudio a lo largo del tiempo.

1.1. Arritmias

Las taquiarritmias son trastornos del ritmo cardíaco caracterizados por producir una alta frecuencia de los latidos del corazón. Comprenden un amplio grupo de patologías de diversa gravedad, algunas de las cuales son altamente peligrosas y potencialmente letales (Jordan & Christini [JC06]).

Pese a esa diversidad, el mecanismo básico subyacente a la gran mayoría de estas taquiarritmias es el mismo: la conformación de un circuito autoperpetuante de generación de estímulos, denominado circuito de reentrada. Si bien los elementos funcionales constituyentes son siempre los mismos (zona de bloqueo unidireccional, zona de conducción lenta, tiempos críticos de conducción y períodos refractarios del circuito), existe un gran número de variantes tanto anatómicas como funcionales que le otorgan una enorme complejidad.

El diagnóstico y tratamiento de estas patologías requiere un estudio exhaustivo de dichos circuitos y sus características electrofisiológicas particulares. Esto ha adquirido una relevancia extrema en los últimos años con el advenimiento de la terapia de ablación por radiofrecuencia, con la que se logra la cura definitiva de estas arritmias. Esto se logra aplicando emisiones de dicha energía en sitios muy precisos del circuito de reentrada, que producen una lesión de los tejidos de esa zona, interrumpiendo el circuito y por ende

evitando la producción de la arritmia.

Estos procedimientos de diagnóstico y tratamiento se llevan a cabo mediante estudios electrofisiológicos, en los que se introducen en forma percutánea diversos catéteres multipolares que se posicionan bajo control radioscópico en sitios precisos del corazón. Por medio de estos catéteres se obtienen registros de potenciales eléctricos intracardíacos que se visualizan en equipos poligráficos. Seguidamente, mediante la aplicación de estímulos eléctricos exógenos en sitios e instantes críticos, se realizan diversos procedimientos (inducción y reversión controlada de las taquiarritmias, determinación de tiempos de conducción y períodos refractarios de diversas estructuras, temporización relativa y absoluta de los potenciales, etc.), para determinar las características del circuito de reentrada en estudio y aplicar las terapias indicadas.

Un problema de importancia con el que se enfrenta el cardiólogo y aún el especialista en electrofisiología en los inicios de su entrenamiento consiste en la falta de visualización de los diversos circuitos de reentrada y de las complejas interacciones y temporizaciones de sus elementos. La obtención de esta capacidad de comprensión del problema requiere en general de mucha experiencia.

1.2. El problema

Cuando el electrofisiólogo se enfrenta con una arritmia y debe establecer sus características, formula hipótesis en base a los datos obtenidos desde el electrocardiograma (ECG) o los estudios electrofisiológicos (EEF) invasivos.

En la mayoría de los casos, las arritmias corresponden a mecanismos clásicos bien conocidos y, por lo tanto, hipótesis generales, sin demasiados detalles, son suficientes para que el electrofisiólogo experimentado pueda comprender su mecanismo y resolver el problema clínico.

Sin embargo, esto no resulta tan sencillo para el cardiólogo general o el electrofisiólogo en los inicios de su formación.

Por otra parte, frecuentemente aparecen arritmias que no responden a los esquemas habituales o que presentan particularidades no habituales. A veces estas particularidades son de carácter “electrofisiológicamente interesante” o meramente especulativo, pero otras veces su desentrañamiento resulta fundamental para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

En estos casos, el electrofisiólogo debe formular hipótesis que expliquen el problema. En muchas ocasiones, dichas hipótesis deben formularse sin contar con la totalidad de los datos (debido a que existen múltiples factores que pueden impedir su obtención) o bien resultan muy complicadas por las complejas interacciones temporales y funcionales de los elementos involucrados: es para estos casos que resulta de suma utilidad contar con un sistema de simulación que permita testear y validar el modelo elucubrado.

Una de los mayores dificultades en el análisis de los EEF es que sólo brindan información de *caja negra*: permiten conocer el momento en que se producen los fenómenos pero no los procesos que los causan.

Por eso es deseable contar con una visualización más orientada al modelo de *caja blanca*. Es decir, que además de permitir recabar datos que puedan contrastarse con estudios reales para su validación, debería ser capaz de exhibir los fenómenos que están teniendo lugar en el modelo internamente. Un simulador que proveyera de este tipo de visualizaciones, además de facilitar la tarea del electrofisiólogo experto en la formulación de hipótesis y la comprensión de los mecanismos revelados por los EEF, podría resultar de gran valor como herramienta didáctica, permitiéndoles a aquellos que son entrenados acelerar la formación de modelos mentales sobre el funcionamiento del sistema de conducción eléctrica del corazón.

1.3. Relevamiento de literatura previa

En esta sección haremos una breve reseña de los trabajos previos similares a éste de los cuales tenemos conocimiento. En la Sección 2.4, luego de presentar nuestro modelo, discutiremos brevemente las similitudes y diferencias entre nuestro modelo y los que introducimos aquí.

El trabajo de Begemann et al. [BDD88], presenta un software que permite simular la ejecución de cuatro modelos computacionales de circuitos de reentrada; con énfasis en la simpleza, interpretabilidad de los resultados y el desarrollo de una interfaz de usuario intuitiva.

Cada modelo consiste básicamente en un grafo en el cual el usuario puede asignarle a cada eje velocidades de conducción y de refractariedad. Además, provee una visualización de los resultados de la simulación en lo que los cardiólogos denominan usualmente *diagrama en escalera*.

Por otra parte, en su tesis doctoral, Dassen [D83] propone un modelo matemático para estudiar arritmias cardíacas reentrantes, pensado para ser utilizado en una simulación de tiempo discreto.

El modelo consiste en una red de segmentos para los que se pueden definir una serie de parámetros: tiempos de conducción y refracción anterógrada y retrógrada.

Un caso de simulación con este modelo consiste en:

1. Definición de la estructura del modelo: se decide qué segmentos formarán parte del modelo, cómo se interconectan y qué sentidos de conducción de estímulos permiten.
2. Elección de parámetros de segmentos: para cada segmento definido en el paso anterior, se eligen parámetros de tiempos de conducción y refracción anterógrada y retrógrada.
3. Programación de estímulos: se define el comportamiento en cuanto a estímulos de cada una de las juntas del modelo. Para ello Dassen permite combinar la configuración de estímulos que se producen periódicamente en cada junta, con extra-estímulos (estímulos que ocurren en momentos determinados y no necesariamente se repiten periódicamente).

El modelo de Dassen se basa en calcular el estado de cada segmento constituyente en función de 1 de 35 estados posibles ante cada paso de tiempo simulado. Es decir, está pensado para ejecutar simulaciones de tiempo discreto.

1.4. Resumen de la tesis

En el Capítulo 1, *Introducción*, introducimos el concepto de arritmias y enumeramos someramente los elementos que intervienen particularmente en la formación de taquiarritmias. Además, mencionamos brevemente algunas de las prácticas médicas relacionadas con su diagnóstico y tratamiento, así como las limitaciones y desventajas que dichas prácticas presentan. Luego, pasamos a presentar los problemas a resolver con esta tesis y los productos que de ella surgen. Terminamos con un breve comentario sobre algunos trabajos anteriores relacionados a éste.

En el Capítulo 2, *Modelo de eventos discretos*, hacemos un repaso de algunos conceptos elementales de cardiología y las características funcionales y anatómicas del corazón. Además, discutimos las particularidades de las células cardíacas respecto de su comportamiento eléctrico e introducimos el sistema excito-conductor del corazón y sus componentes fundamentales. Definimos qué es un electrocardiograma, qué es un electrograma y señalamos sus diferencias. Luego, explicamos brevemente qué son y cómo se clasifican los bloqueos y damos una definición sintética de arritmia. Una vez presentados dichos conceptos cardiológicos, nos dedicamos a presentar el modelo desarrollado: describimos sus elementos fundamentales y discutimos la relación entre los elementos del modelo y las estructuras cardiológicas presentadas previamente. Concluimos el capítulo con una comparación más detallada de nuestro trabajo con otros preexistentes en la literatura.

En el Capítulo 3, *Descripción de la implementación*, ahondamos en los detalles más técnicos del simulador que desarrollamos. Empezamos por presentar los requerimientos que orientaron a nuestro trabajo y sirvieron como guía a medida que la implementación crecía, comentamos las tecnologías utilizadas y describimos la arquitectura de la implementación. Luego, presentamos en detalle los módulos que componen al simulador y cómo colaboran para implementar el modelo.

En el Capítulo 4, *Experimentación*, describimos el proceso de modelado y presentamos una serie de estudios electrofisiológicos con sus modelos correspondientes. En la primera parte, presentamos una serie de modelos para reproducir fenómenos cardiológicos básicos. En la segunda, mostramos cómo modelamos el corazón de un paciente para reproducir un estudio en el que se pueden observar fenómenos más complejos.

En el Capítulo 5, *Conclusiones y trabajo futuro*, discutimos los resultados del trabajo en forma global y los objetivos alcanzados y pendientes. Para terminar, esbozamos posibles direcciones en las que podría evolucionar el trabajo en el futuro.

Capítulo 2

Modelo de eventos discretos

2.1. Nociones básicas de cardiología

2.1.1. Corazón

El corazón tiene una doble función: por un lado bombear la sangre hacia los tejidos y células de todo el cuerpo, llevándoles oxígeno y otros nutrientes; por el otro, impulsar esa misma sangre, esta vez con un menor contenido de oxígeno y mayor concentración de CO_2 hacia los pulmones, donde se desprende del CO_2 y se recarga de oxígeno, reiniciando el circuito.

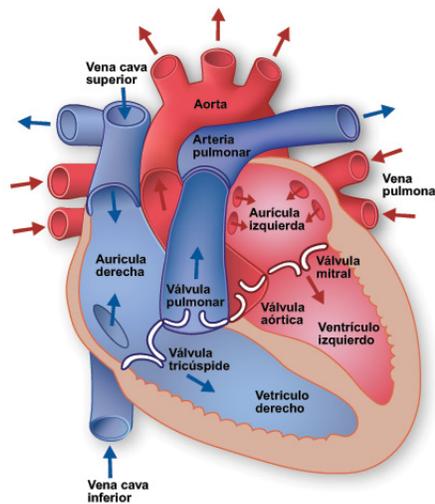


Figura 2.1 Anatomía del corazón.

Fuente: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/anatomy_Esp/anato_sp.cfm

Si bien la anatomía y la fisiología cardíacas son complejas, a los fines de esta tesis podemos considerar esquemáticamente que está constituido por cuatro cámaras: dos aurículas (derecha e izquierda) y dos ventrículos (también, derecho e izquierdo).

La sangre oxigenada proveniente de los pulmones llega a la aurícula izquierda, pasando luego al ventrículo izquierdo, que la impulsa hacia los tejidos y células de todo el organismo a través de las arterias. Seguidamente, la sangre circula por las venas, a través de las cuales llega a la aurícula derecha y posteriormente al ventrículo derecho, que la impulsa hacia los pulmones. Por último, la sangre retorna hacia la aurícula izquierda, completando el circuito.

Habiendo entendido la fisiología de la circulación de la sangre, algunas particularidades de la arquitectura cardíaca resultan obvias: las dos aurículas entre sí y los dos ventrículos entre sí deben estar aislados anatómicamente a fin de que no se mezcle la sangre rica en oxígeno (aurícula izquierda y ventrículo izquierdo) con la que mayormente carece de dicho elemento (aurícula y ventrículo derechos). Existen, por lo tanto, un tabique interauricular y un tabique interventricular.

Por otra parte, debe haber una comunicación entre cada aurícula y su ventrículo correspondiente, con una válvula interpuesta que permita el pasaje de sangre de aurícula a ventrículo e impida la circulación en sentido contrario. La válvula entre las cámaras izquierdas se denomina *mitral*, y la derecha, *tricúspide*. Las arterias por donde sale la sangre del ventrículo izquierdo y del derecho se denominan *aorta* y *pulmonar* respectivamente. Entre los ventrículos y sus arterias también existen válvulas, llamadas *aórtica* y *pulmonar*. Las venas que llegan a la aurícula derecha se denominan *venas cavas* y las que llegan a la aurícula izquierda desde los pulmones, *venas pulmonares*.

Queda fuera del alcance de esta tesis entrar en mayores detalles anatómicos, a excepción del *seno coronario* (Figura 2.2), cuyo conocimiento, como veremos oportunamente, resultará crítico para comprender algunos puntos de este trabajo. El seno coronario es una vena que transcurre entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, desembocando en la aurícula derecha. Su función es recoger la sangre que irriga al corazón.

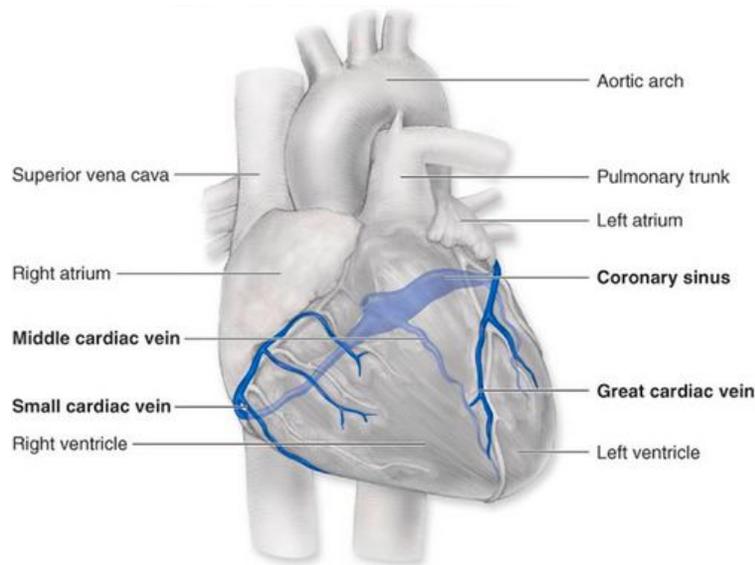


Figura 2.2 Seno coronario (coronary sinus).

Fuente: <http://tube.medchrome.com/2011/04/coronary-circulation-anatomy.html>

2.1.2. Sistema excitoconductor del corazón

Para expulsar la sangre el corazón debe contraerse. Más aún, esta contracción debe ser ordenada y a una frecuencia adecuada a las cambiantes necesidades del organismo. Para ello, se requiere un sistema que regule la contracción cardíaca: el *sistema excitoconductor*. A este sistema nos referiremos con mayor detalle, ya que constituye la base del ritmo normal y de gran parte de las arritmias.

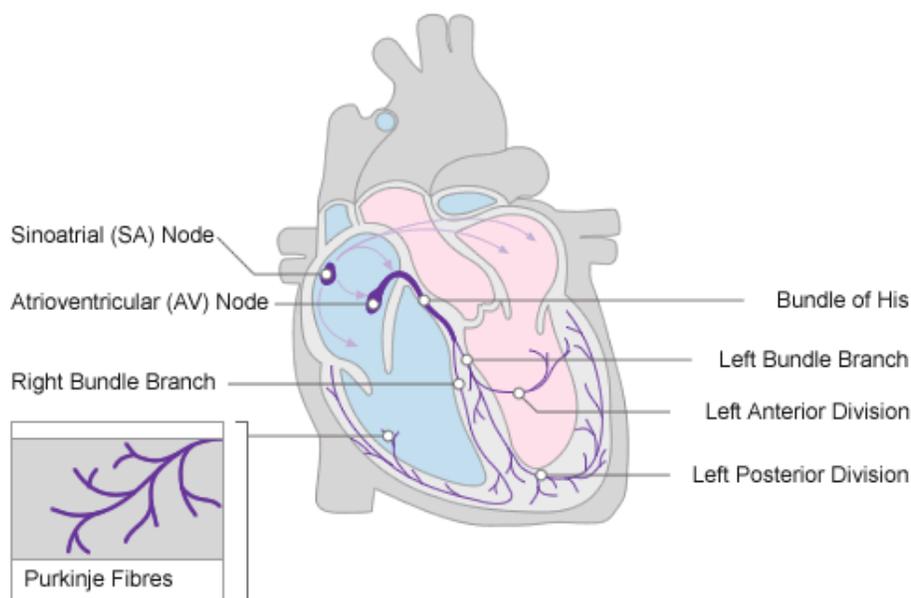


Figura 2.3 Diagrama del sistema excitoconductor del corazón.

Fuente: <http://www.nottingham.ac.uk/nursing/practice/resources/cardiology/function/conduction.php>

El sistema excitoconductor genera y transmite la “orden” (un estímulo eléctrico) para que el corazón se contraiga. Este estímulo se origina normalmente en una estructura del corazón denominada *nódulo sinusal*, que se encuentra en la zona superior y lateral de la aurícula derecha. Desde ahí, el estímulo se propaga hacia abajo y hacia la izquierda, activando la aurícula izquierda. A esta activación se la denomina habitualmente *despolarización*.

Una particularidad muy importante del sistema excitoconductor es que normalmente las aurículas se encuentran aisladas eléctricamente de los ventrículos. Existe un sólo “puente”, que permite el paso del estímulo: el *nódulo aurículoventricular* (nódulo AV). Este nódulo se continúa con otro grupo de células o fibras, denominado *haz de His*.

El haz de His se encuentra en una ubicación anatómica estratégica: el centro de la encrucijada entre las dos aurículas y los dos ventrículos. Se divide en dos ramas: una que se dirige al ventrículo derecho y otra al ventrículo izquierdo.

La rama correspondiente al ventrículo izquierdo se subdivide a su vez en dos: un *fascículo anterior* y otro *posterior*.

Por último, las ramas se arborizan, constituyendo una red de fibras que llevan rápidamente el estímulo a las fibras musculares que conforman los ventrículos. A dicha estructura se la denomina *red de Purkinje*.

Una característica muy especial de las fibras musculares auriculares y ventriculares es que son capaces también ellas de transmitir o conducir los estímulos de una a otra. La gran diferencia entre la conducción por el sistema excitoconductor y por las fibras musculares es la velocidad de conducción, que es mucho mayor a través de aquel.

Sin entrar en detalle acerca de los mecanismos por los que se producen los fenómenos que discutiremos más adelante, diremos que todas las fibras cardíacas, tanto las del sistema excitoconductor como las musculares, pueden encontrarse en uno de dos estados: de *excitabilidad* o de *refractariedad*.

Si en estado de excitabilidad una fibra recibe un estímulo de una fibra adyacente o externo (por ejemplo, de un estimulador electrónico), ésta se activa o despolariza y a su vez conduce el estímulo a sus fibras adyacentes.

Si por el contrario el estímulo es recibido durante el período refractario, la fibra no se despolariza y por lo tanto tampoco transmite el estímulo. Cada una de estas fases tiene un tiempo de duración determinado, pero variable según diversas circunstancias.

Por otra parte, tanto los tiempos de conducción como los períodos refractarios pueden variar según la conducción se produzca en sentido *anterógrado* o *retrógrado*. El primero es aquel en el cual la conducción sigue el orden normal. Por ejemplo, como normalmente el sentido de la despolarización es de aurícula a ventrículo, toda conducción aurículo-ventricular por el nódulo AV es anterógrada; si por alguna circunstancia se despolarizan antes los ventrículos y luego las aurículas (conducción ventrículo-auricular), la conducción por dicho nódulo es retrógrada.

Habiendo expuesto estos conceptos, ya contamos con los elementos básicos constitutivos del ritmo normal y muchas de las arritmias cardíacas: los focos automáticos, la conducción de los estímulos, y los estados de excitación y refractariedad de las células.

2.1.3. Registro de la actividad eléctrica del corazón

La actividad eléctrica cardíaca reseñada hasta aquí puede ser registrada por un polígrafo mediante electrodos convenientemente ubicados. Podemos considerar a los electrodos como “ojos” que observan la actividad eléctrica desde distintas posiciones, proveyendo distintos tipos de información. Según dónde estén ubicados estos electrodos, se pueden obtener básicamente tres tipos de registros:

1. **Electrocardiogramas (ECG)**: este método permite un análisis de alto nivel del corazón. Mediante electrodos colocados en la superficie del cuerpo, brindan información global del corazón.
2. **Electrogramas intracavitarios (EGM)**: los electrodos se encuentran dentro del corazón, en contacto inmediato con sus estructuras. En este caso, brindan información sobre la actividad de la zona inmediatamente próxima a su ubicación.

3. **Registros intracelulares:** en este caso los electrodos (extremadamente pequeños, naturalmente) se introducen dentro de la célula, y registran exclusivamente la actividad eléctrica de ésta.

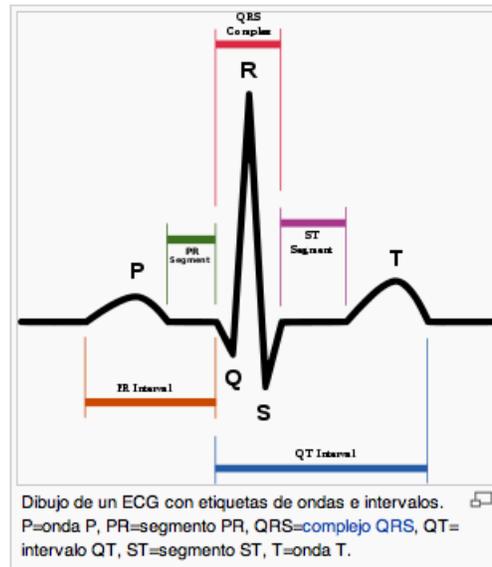


Figura 2.4 Dibujo de un ejemplo teórico de ECG. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma>

Dado el enfoque del estudio y simulación de las arritmias motivo de esta tesis, trabajaremos la mayor parte del tiempo con los registros de electrogramas intracavitarios.

Los electrodos para el registro de los EGM se encuentran ubicados en catéteres especiales. Se los inserta en las venas o arterias y se los avanza hasta llegar a la posición deseada dentro del corazón. Una vez ubicados, se conectan a un polígrafo, asignándole un canal determinado.

Por ejemplo, si el polígrafo tiene diez canales y el electrodo está ubicado en la aurícula derecha podemos asignarle el canal 3 a ese electrodo. Así, cuando en el canal 3 observemos una señal, sabremos que se produjo una despolarización de la aurícula derecha.

En el ECG, la morfología de la señal graficada brinda gran cantidad de información. En cambio, la morfología del EGM por lo general no tiene mayor significado: lo importante es que marca el momento en que se despolarizó el elemento registrado. Por ello, como veremos más adelante, en la salida generada por el simulador puede representarse como una simple línea.

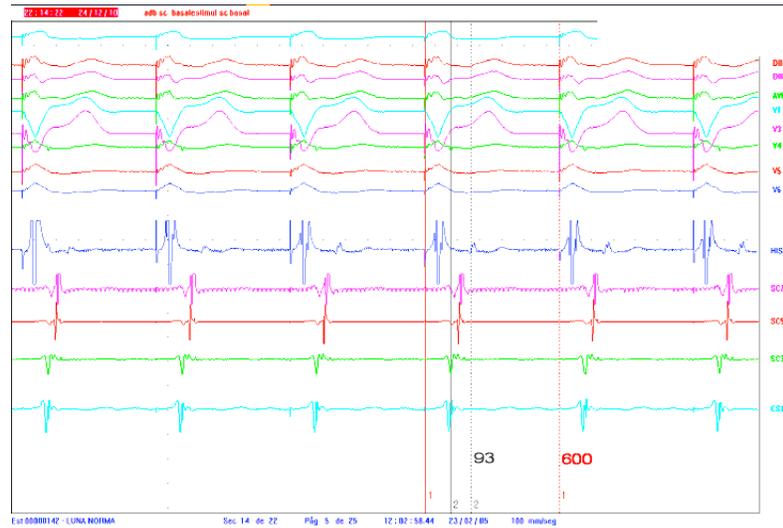


Figura 2.5 Electrograma. Fuente: *Estudio efectuado por el Dr. Benjamín Elencwajg*

El *estudio electrofisiológico* o *EEF*, en el caso de las taquiarritmias, está destinado a establecer cuál es el mecanismo por el cual se producen, cuáles son las estructuras anatómicas involucradas en su ocurrencia y cuáles las características funcionales de dichos componentes.

A tal fin se colocan electrodos en posiciones estratégicas (determinadas por el electrofisiólogo en base a ciertas características de la arritmia) y se llevan a cabo procedimientos para obtener la información deseada. Uno de los más utilizados es la estimulación eléctrica de diversas estructuras en momentos críticos. Esto se lleva a cabo a través de un *estimulador*, un equipamiento especializado que permite programar en forma precisa el tiempo de emisión de los estímulos requeridos.

2.2. Hacia un modelo de eventos discretos

Antes de exponer nuestro modelo de eventos discretos, presentamos algunas de las ideas seminales a partir de las cuales lo desarrollamos.

2.2.1. Propagación de estímulos eléctricos

Hemos mencionado que la propagación de estímulos eléctricos a través de las células cardíacas se da en buena medida por adyacencia, de célula en célula, por decirlo de algún modo.

A partir de observar esa característica, supusimos que una posible aproximación discreta de ese comportamiento podría lograrse cómo se ve en la figura siguiente.

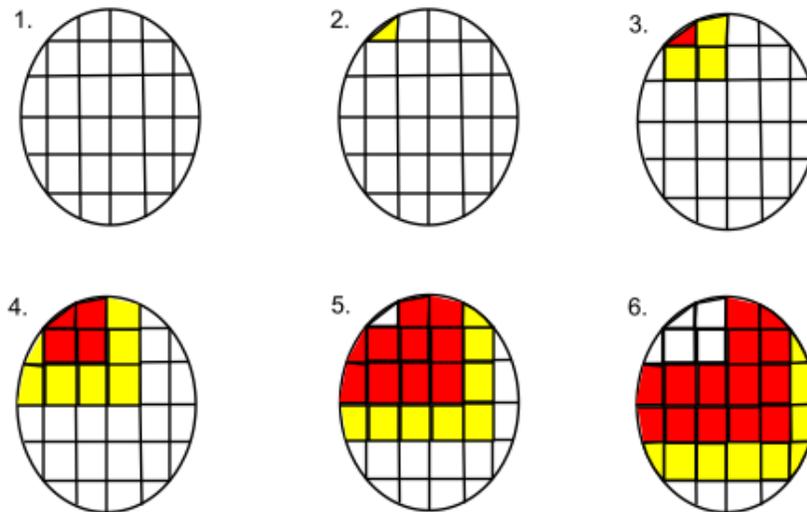


Figura 2.6 Propagación de un estímulo en un conjunto de células.

Recordemos los posibles estados de las células que discutimos previamente: en la figura, el blanco representa una célula *excitable*; el amarillo, una célula que está *conduciendo* un estímulo; el rojo, una célula en estado de *refractoriedad*. Así, la figura representa gráficamente la siguiente secuencia:

1. Iniciamos la observación con todo el conjunto de células en estado de excitabilidad.
2. Una de las células se excita y conduce el estímulo.
3. El estímulo se propaga de la célula a sus vecinas, y pasa a quedar en estado de refractoriedad.
4. La estimulación eléctrica se sigue propagando por adyacencia.
5. Pasado cierto tiempo, la primera célula en conducir vuelve a ser excitable.
6. Mientras en algunas zonas aún se están propagando los estímulos, en otras las células van retornando al estado de excitabilidad.

Estas observaciones tienen una incidencia directa en las estructuras de datos que decidimos utilizar para construir el modelo.

2.2.2. Activación automática

Algunas células del corazón no necesitan recibir estímulos eléctricos externos o por adyacencia para activarse eléctricamente, sino que lo hacen de forma autónoma, ya sea de forma periódica o circunstancial.

Las células del nódulo sinusal constituyen el ejemplo más notable de este tipo de comportamiento, pero no el único posible.

Al activarse, como vimos anteriormente, estas células estimulan a sus adyacentes, que a su vez estimulan a sus propias adyacentes, y así sucesivamente. Es decir, ante la ausencia de estimulación externa, éstas son las células que dictan el comportamiento autónomo del sistema de conducción eléctrica del corazón.

A partir de la observación de este hecho, estimamos que a la hora de elaborar un modelo sería importante poder caracterizar estructuras que se comporten análogamente.

2.2.3. Variabilidad de tiempos de conducción y refractariedad en las células cardíacas

Los tiempos que demora una célula cardíaca en conducir un estímulo a sus adyacentes y luego en volver a ser excitable pueden sufrir variaciones en función de diferentes factores.

Uno de los factores más importantes es la frecuencia con la cual la célula recibe estímulos eléctricos. Esta variabilidad es más o menos notoria en algunos conjuntos de células cardíacas que en otros.

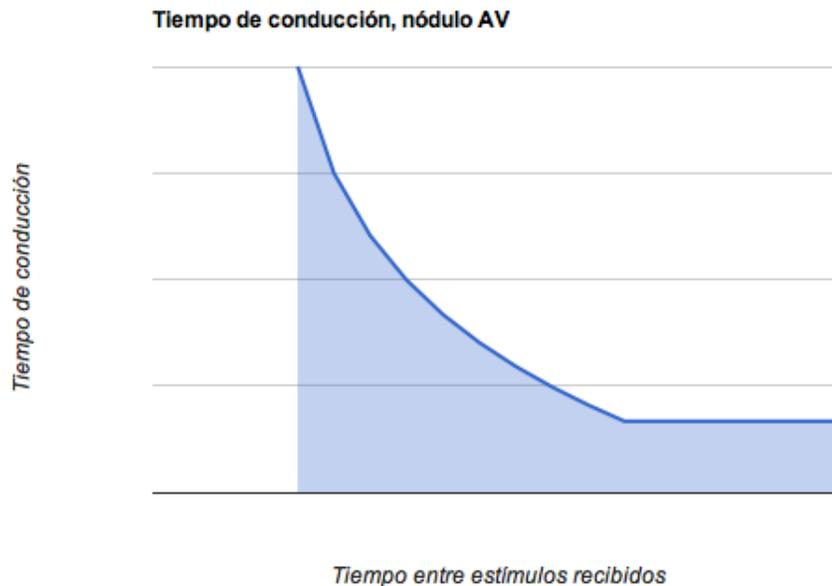


Figura 2.7 Esquema de la curva de tiempo de conducción en función del intervalo entre estímulos recibidos en el nódulo AV.

El esquema anterior muestra cómo varía la velocidad de conducción en función de la cercanía en el tiempo entre los estímulos recibidos en una fibra del nódulo AV.

Este es otro concepto que consideramos importante capturar en nuestro modelo, ya que de este tipo de comportamiento se derivan algunos fenómenos de importancia.

2.3. Definición del modelo de eventos discretos

2.3.1. Modelo

Cada instancia de nuestro modelo es un grafo dirigido cuyos nodos son máquinas de estado finito. A su vez, cada modelo representa la configuración del sistema excito-conductor de un corazón, y permite simular su comportamiento.

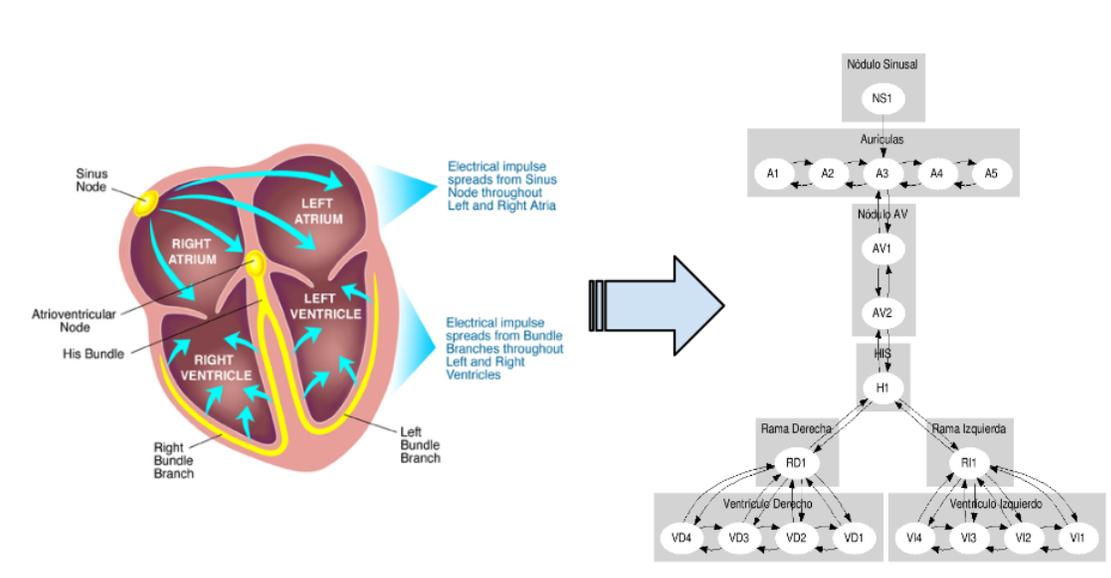
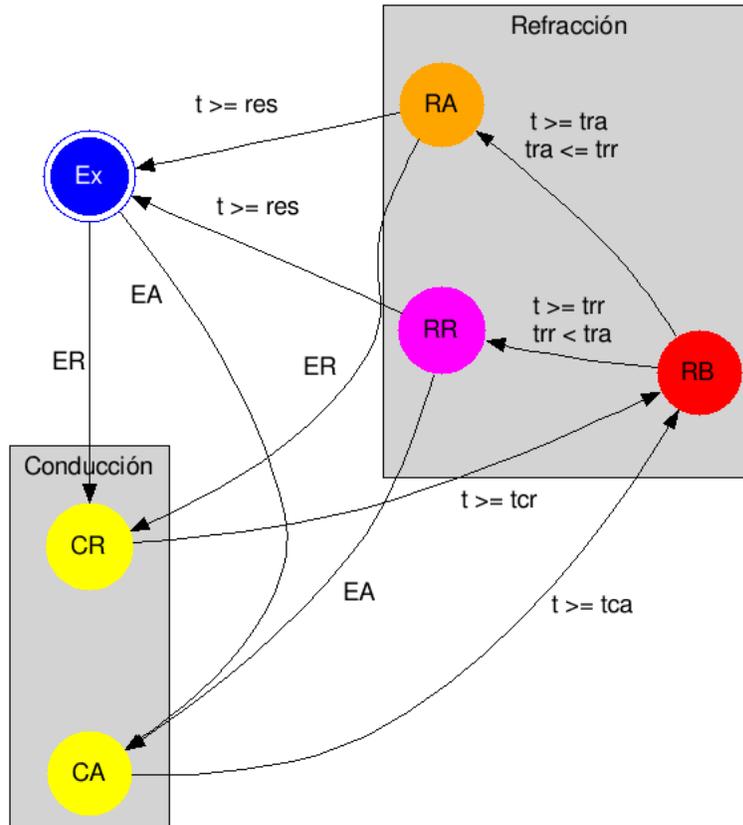


Figura 2.8 Un modelo plausible de un sistema excito-conductor.

Fuente imagen izquierda: <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F1943>

2.3.2. Celda

Denominamos *celda* a cada nodo de un modelo. Una celda es una máquina de estado finito, cuyas características discutimos a continuación.



- Ex: Excitable
- CA: Conducción Anterógrada
- CR: Conducción Retrógrada
- RB: Refracción Bidireccional
- RA: Refracción Anterógrada
- RR: Refracción Retrógrada
- EA: Estímulo Anterógrado
- ER: Estímulo Retrógrado
- t: tiempo transcurrido en el estado del que sale la transición
- tca: Tiempo de Conducción Anterógrada
- tcr: Tiempo de Conducción Retrógrada
- tra: Tiempo de Refracción Anterógrada
- trr: Tiempo de Refracción Retrógrada
- res: $\max(tra, trr) - \min(tra, trr)$

Figura 2.9 Máquina de estado finito correspondiente a una celda.

Conceptualmente, una celda puede estar en uno de cinco estados: excitable, conduciendo, refractaria bidireccional, refractaria anterógrada, refractaria retrógrada. Sin embargo, en la figura se ven seis estados: el estado de conducción se divide en *Conducción Anterógrada* y *Conducción Retrógrada*. Esto se debe a un tecnicismo derivado de tener que expresar que el tiempo que una celda pasa en estado de conducción depende de la dirección de la que haya provenido el estímulo que la llevó a ese estado.

Para que una celda pase del estado excitable al estado de conducción debe recibir un evento externo, al cual denominamos *estímulo*.

La celda permanecerá en el estado de conducción por t_c milisegundos, tras los cuales pasará al estado de refracción. La notación t_c corresponde al *tiempo de conducción* asociado a esa celda. Adicionalmente, al pasar del estado de conducción al de refracción, la celda emite un estímulo a todas sus adyacencias.

En principio, la celda será refractaria tanto a estímulos anterógrados como retrógrados, de ahí el nombre del estado *Refracción Bidireccional*. Cada celda tiene un t_{ra} (*Tiempo de Refracción Anterógrada*) y un t_{rr} (*Tiempo de Refracción Retrógrada*) asociado. Estos parámetros representan durante cuánto tiempo, una vez abandonado el estado de conducción, la celda es refractaria a estímulos anterógrados y retrógrados respectivamente.

El siguiente estado de la celda dependerá de cuál de los dos parámetros sea el menor. Si el t_{ra} es menor que el t_{rr} , la celda dejará de ser refractaria a estímulos anterógrados pero continuará siendo refractaria a estímulos retrógrados por un tiempo. En ese caso el siguiente estado de la celda será *Refracción Retrógrada*. Análogamente, si la relación entre t_{ra} y t_{rr} es la opuesta, la celda pasará al estado de *Refracción Anterógrada*.

De aquí en adelante la situación es simétrica sea que la celda pase a uno u otro estado. Por lo tanto, basta con que expliquemos uno de los casos: la celda permanecerá en *Refracción Anterógrada* hasta que pase el tiempo restante del t_{ra} (es decir, $t_{ra} - t_{rr}$) o llegue un estímulo retrógrado. Si llega un estímulo retrógrado, la celda pasará al estado de *Conducción Retrógrada*. Si se termina el t_{ra} , la celda pasará a estar *Excitable*.

Tanto el tiempo de conducción como el tiempo de refracción de una celda pueden ser constantes o variables, en cuyo caso se definen en función de la frecuencia con la que la misma recibe estímulos. Más adelante discutiremos el rol de estos tiempos en mayor detalle.

Si una celda recibe un estímulo mientras se encuentra en estado de conducción o refracción bidireccional, su estado interno no sufrirá ninguna modificación. La celda sólo reacciona a un estímulo cambiando de estado cuando éste llega mientras está en estado excitable o en el correspondiente de los estados de refracción unidireccional.

2.3.2.1. Tiempos de conducción y refracción

El comportamiento de una celda está prácticamente determinado por la elección de sus tiempos de conducción y refracción. Estos tiempos pueden definirse como constantes, en cuyo caso no cambiarán a lo largo de las simulaciones que se ejecuten con el modelo; o variables, en cuyo caso cambiarán en función de la frecuencia con que la celda reaccione a estímulos entrantes.

Definimos una función de tiempo variable a partir de un conjunto de pares (x, y) , donde

x representa el tiempo transcurrido entre el penúltimo y el último estímulo recibidos por la celda e y representa el tiempo (de conducción o refracción) asociado a la transición correspondiente.

Sea S un conjunto de n pares (x, y) que caracterizan a una función de tiempo variable t . Sean $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \dots (x_n, y_n)$ los pares del conjunto S , tales que $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n$. La función queda determinada de forma total por estos pares del siguiente modo:

$$t(x) = \begin{cases} y_1 & \text{si } x \leq x_1 \\ y_i + \frac{y_j - y_i}{x_j - x_i}(x - x_i) & \text{si } x_i \leq x \leq x_j \wedge i, j \leq n \\ y_n & \text{si } x \geq x_n \end{cases}$$

Es decir, t queda definida como una función por partes, donde los valores asociados a puntos del dominio que no están explícitamente incluidos en S se obtienen por interpolación lineal entre los puntos más cercanos a derecha e izquierda.

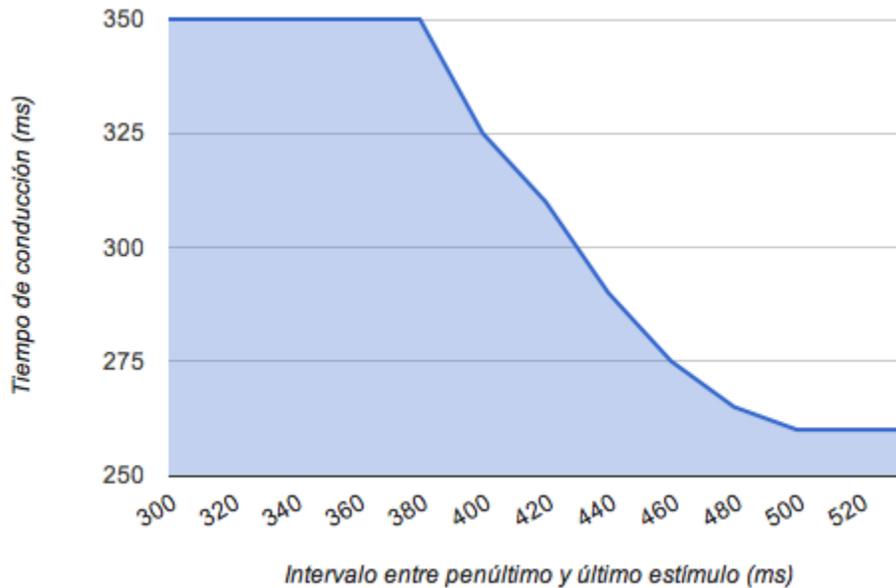


Figura 2.10 Ejemplo de una función de tiempo variable.

El gráfico de arriba corresponde a una t definida con los siguientes pares:

x	y
380	350
400	325
420	310
440	290
460	275
480	265
500	260

2.3.2.2. Relación entre una celda y una célula cardíaca

En las células cardíacas, el estado de excitabilidad y de refracción se debe a complejos mecanismos biológicos que producen lo que se denomina *potencial de acción de la célula*. El modelo no intenta capturar los comportamientos que producen esos fenómenos, sino sus consecuencias: el estado de excitabilidad o refractariedad, su duración y variabilidad de acuerdo a la dirección de activación (anterógrada o retrógrada) y su respuesta a la frecuencia y precocidad de los estímulos (desde otras células o desde un estimulador externo).

En la sección *Variabilidad de tiempos de conducción y refractariedad en las células cardíacas*, mencionamos que los tiempos de conducción y refracción varían en función de la frecuencia de los estímulos. Análogamente, las *funciones de tiempo variable* que definimos en la sección anterior permiten modelar distintas curvas de tiempo de conducción o refracción.

A pesar de las relaciones que hemos señalado y de la influencia que tienen las características de las células cardíacas en el comportamiento que elegimos para las celdas, no podemos decir que una celda represente a una célula en una relación de uno a uno. Si bien la celda intenta capturar el comportamiento de una célula, es más adecuado decir que cada celda modela a un conjunto de células que comparten comportamiento y son anatómicamente adyacentes.

Esto permite a quien diseña modelos elegir el nivel de resolución que estos tendrán en función de las necesidades de experimentación. Por *resolución* nos referimos a la granularidad con que podremos observar eventos a la hora de simular. Naturalmente, contar con una mayor resolución implicará que el modelo esté conformado por una mayor cantidad de celdas, y que por ende las simulaciones requieran más recursos de memoria y/o tiempo de ejecución.

2.3.3. Fibra

Una fibra es una secuencia de celdas que comparten una misma configuración. El concepto de fibra no es esencial al modelo, pero constituye una metáfora que acerca su definición a los datos que un cardiólogo puede obtener al realizar mediciones eléctricas sobre un corazón. A partir de las mediciones se puede determinar empíricamente cuánto tarda un estímulo en llegar desde la ubicación de un electrodo *A* a la ubicación de otro electrodo *B*. Así, se puede caracterizar el comportamiento eléctrico de segmentos del corazón sin necesariamente conocer específicamente el comportamiento de cada célula.

2.3.3.1. Propiedades básicas.

En principio, una fibra tiene un nombre (que permite identificarla en un modelo), un sentido de conducción (retrógrado, bidireccional o bloqueado) y un número de celdas.

2.3.3.2. Tiempos de conducción.

Cada fibra tiene un número fijo de celdas y parámetros que definen su comportamiento relacionados a los tiempos de conducción anterógrada y retrógrada. Estos tiempos son distribuidos proporcionalmente a cada celda. Por ejemplo, si configuramos una fibra de diez celdas para que el tiempo que tarda un estímulo anterógrado en atravesarla de principio a fin sea de 100 ms., cada celda en dicha fibra tendrá un tiempo de conducción anterógrada de 10 ms.

2.3.3.3. Tiempos de refracción.

A diferencia de lo que sucede con los tiempos de conducción, los tiempos de refracción seleccionados para una fibra dada se replican en cada una de las celdas. Por ejemplo, si configuramos una fibra de 10 celdas para que el tiempo de refracción ante estímulos anterógrados sea de 100 ms., cada una de sus celdas tendrá un tiempo de refracción anterógrada de 100 ms.

2.3.3.4. Estímulos automáticos.

Si decidimos que una fibra produce estímulos automáticos, podremos indicar un intervalo de tiempo asociado a esta propiedad. Si transcurre dicha cantidad de tiempo sin que la fibra reciba estímulos, la misma generará un estímulo en su celda más central. Esto permite modelar estructuras con despolarización automática, como el *nódulo sinusal*, así como simular fenómenos de estimulación espontánea en sectores del corazón donde no deberían ocurrir.

2.3.3.5. Conexiones interfibra.

La forma de relacionar fibras, logrando así construir modelos en los que interactúan estructuras con diferentes comportamientos, es a través de la especificación de conexiones entre dos fibras. Una conexión es una relación entre una celda en una fibra determinada y otra celda en otra o la misma fibra. Esta conexión implica que las celdas que toman parte en ella serán consideradas vecinas a la hora de propagar estímulos.

2.3.4. Electrodo

La información generada por una simulación puede ser demasiado granular, dado que para cada celda en principio podríamos hacer un seguimiento de todos los eventos que ocurren. Usualmente estaremos interesados en analizar sólo los eventos que ocurren en algunas celdas predeterminadas, y los electrodos nos permiten seleccionar el conjunto de celdas cuya información observaremos.

2.4. Comparación con modelos de trabajos previos

2.4.1. Computer Simulation Of Reentry Tachycardias [BDD88]

Algunas ideas comentadas en este paper tienen puntos de contacto con nuestro trabajo, como por ejemplo:

- Grafos como soporte de representación de los modelos generados: al igual que en el trabajo de Begemann et al., planteamos cada modelo como un grafo.
- Énfasis en lograr una implementación con una interfaz de usuario intuitiva: compartimos el objetivo de que el trabajo resulte en una herramienta que no necesite un fuerte background tecnológico para ser utilizado por profesionales de la cardiología.

Para comentar con profundidad las diferencias entre nuestro trabajo y el paper comentado en esta sección, habría sido necesario contar con el código fuente o el programa compilado. Hemos intentado acceder a dicho material a través de gestiones con los autores que resultaron infructuosas.

Algunas diferencias que encontramos entre los trabajos son:

- Flexibilidad (tanto en la especificación de modelos como en la implementación): por lo que se da a entender en el paper, el foco del trabajo estuvo puesto en obtener un pequeño número de modelos que sirvan para reproducir los distintos tipos de taquicardia causada por circuitos de reentradas. En nuestro trabajo intentamos brindar una plataforma de diseño de modelos que le permita al usuario definir sus propias estructuras, incluso controlando variables como la resolución de la información que desea obtener.
- Portabilidad: el programa de Begemann et al. sólo funciona (o funcionaba) bajo sistemas Macintosh, mientras que nuestro desarrollo funciona casi idénticamente bajo Linux, Windows y Macintosh, siendo la única diferencia entre las plataformas el estilo de controles y ventanas, acorde a cada plataforma.
- Interoperabilidad: nuestro desarrollo permite leer modelos e incluso listas de eventos desde archivos XML, un formato que no sólo es standard en la industria sino que es legible por seres humanos. Esto hace sencillo compartir trabajos y experimentos entre usuarios del programa. Además, sin contar las visualizaciones de resultados provistas, permite exportar dichos resultados en formato CSV, lo cual brinda al usuario la posibilidad de analizarlos con las herramientas que le resulten más cómodas, como planillas de cálculo o aplicaciones de generación de gráficos.

2.4.2. A Mathematical Model To Study Reentrant Cardiac Arrhythmias [D83]

El trabajo de Dassen guarda muchas similitudes y otras tantas diferencias con nuestro trabajo. Entre las similitudes, destacamos la forma de encarar la preparación de una

simulación: la secuencia de definición de estructura del modelo, elección de parámetros y programación de estímulos. Un aspecto de nuestro trabajo a ponderar en este sentido, es su flexibilidad en cuanto a que facilita a quien modela la iteración entre los pasos de esta secuencia. Por no haber podido acceder a la implementación de Dassen, desconocemos si esta característica se encuentra también en ella.

Muchos de los parámetros de configuración del modelo de Dassen se encuentran también en nuestro modelo. La posibilidad de configurar tiempos de conducción y refracción anterógrados y retrógrados, así como la habilidad de especificar sentidos de conducción soportados por elementos de los modelos son ejemplos de ello.

Ambos modelos permiten además especificar velocidades de conducción variables en función de la frecuencia de estimulación, aunque no conocemos a través de qué mecanismos Dassen permite hacer este tipo de especificaciones (por ejemplo, podría permitir definir únicamente funciones lineales y monótonas o no).

Entre las diferencias entre el trabajo de Dassen y esta tesis, destacamos que mientras que el modelo de Dassen está pensado para ejecutar simulaciones de tiempo discreto el nuestro está diseñado para ser utilizado en simulaciones de eventos discretos en tiempo continuo. Esto nos permite soportar la implementación computacional de modelos con una cantidad mucho mayor de elementos, que, como se verá más adelante, son muy sencillos de explicar individualmente.

En ese sentido, mientras que la evolución de un modelo de Dassen se basa en calcular el estado de cada segmento constituyente en función de 1 de 35 estados posibles ante cada paso de tiempo simulado, la evolución de nuestro modelo resulta de la interacción en una red de máquinas de estado finito muy sencillas (de 6 estados cada una).

Capítulo 3

Descripción de la implementación

3.1. Requerimientos

El modelo que presentamos en este trabajo fue desarrollado desde el primer momento para servir al objetivo de construir una herramienta. La elección de los aspectos del corazón que el modelo captura está fuertemente influenciada (si no determinada) por los requerimientos que delineamos desde un principio.

El simulador debía tener una interfaz de usuario amigable, y hacer fuerte uso de la terminología cardiológica. La metáfora del sistema debía ser tan cercana a los elementos con los que un cardiólogo interactúa cotidianamente como fuera posible.

Para que resultara de utilidad, debía permitirle al usuario repetir un experimento o prueba tantas veces como fuera necesario, exponiendo de forma transparente el estado del modelo a cada instante simulado, dando la posibilidad tanto de detener la ejecución en un punto dado de la línea de tiempo, como retroceder y/o avanzar fácilmente a lo largo de ella. Debía favorecer la iteración rápida en ciclos de análisis, planteo de hipótesis, modelado, prueba y otra vez análisis a partir de los resultados obtenidos. Esto sólo sería viable si el modelo y el motor de simulación ofrecían un piso razonable de velocidad de ejecución.

Estos requerimientos guiaron prácticamente todas las decisiones de implementación, que describimos en detalle en las siguientes secciones.

3.2. Implementación

3.2.1. Lenguaje de programación

El lenguaje de programación que elegimos para la implementación del simulador es Java. Lo elegimos por las siguientes razones:

- Alto nivel: Java ofrece un interesante nivel de abstracción de los detalles de la máquina subyacente, que permite al programador concentrarse en los algoritmos y las estructuras de datos necesarias por sobre cuestiones de administración de memoria y/u otros tipos de recursos de hardware.

- Performance: la JVM (Java Virtual Machine) ofrece niveles de performance que consideramos suficientes para satisfacer nuestras necesidades en ese aspecto. Sin duda se podría obtener un mejor desempeño utilizando lenguajes que ejecuten directamente sobre la máquina física, como C++, pero a costa de un nivel de esfuerzo y tiempo invertidos que no consideramos suficientes en relación a las mejoras en performance.
- Portabilidad: exactamente el mismo archivo *jar* a partir del cual se ejecuta el simulador sobre plataforma Windows, también se utiliza en MacOSX y Linux. El código fuente no sufre alteraciones para adaptarse a una u otra plataforma. Además, en las tres plataformas mencionadas resulta muy sencillo ejecutar la aplicación: basta con uno o dos clicks sobre el único *jar* que la conforma. Esta característica facilitó mucho el envío y despliegue de nuevas versiones a medida que el desarrollo evolucionaba.
- Madurez: el JRE (Java Runtime Environment) provee vastas librerías de colecciones, manejo de strings, sistema de archivos, manejo de XML, sistema de ventanas y gráficos en 2D, sólo por citar algunos casos que nos fueron útiles. Tal es así que sólo necesitamos agregar una librería externa, JFreeChart (<http://www.jfree.org>), que permite generar gráficos para visualizar datos de forma sencilla y flexible.
- Gratuidad: trabajar con Java puede ser absolutamente gratuito. Se pueden obtener de forma gratuita librerías, entornos de desarrollo, herramientas de análisis de código estático, ingeniería inversa, etc, en muchos casos de altísima calidad.

3.2.2. Organización en módulos

El diseño de la aplicación puede analizarse como una composición de cuatro módulos:

- Simulador: el motor de la simulación, agnóstico del modelo.
- Modelo: la implementación del modelo que presentamos en esta tesis. Consume los servicios del módulo *Simulador*.
- Manejo de archivos: provee los servicios de persistencia en archivos del programa. Estos servicios son: lectura y escritura de estructuras de modelos, configuración de electrodos y listas de estímulos a archivos XML, y escritura de archivos de salida en CSV. Consume servicios de los módulos *Modelo* e *Interfaz de usuario*.
- Interfaz de usuario: este módulo contiene todo lo específicamente relacionado a la interfaz gráfica de la aplicación. Consume los servicios de los otros tres módulos: *Simulador*, *Modelo* y *Manejo de archivos*.

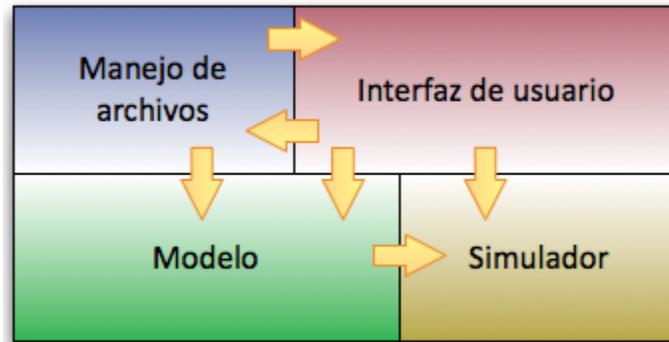


Figura 3.1 Diagrama de módulos de la aplicación y sus dependencias

Pondremos el foco en la implementación de los módulos *Simulador* y *Modelo*, dado que constituyen el núcleo de la aplicación y están directamente relacionados al tema central de esta tesis.

3.2.3. Simulador

El módulo *Simulador* contiene la lógica de ejecución de eventos discretos. Básicamente, permite registrar eventos para su ejecución en un momento dado del tiempo simulado, cancelar la ejecución de eventos y controlar el avance de la simulación en el tiempo.

El diseño es sencillo, como podemos observar en el siguiente diagrama de clases.

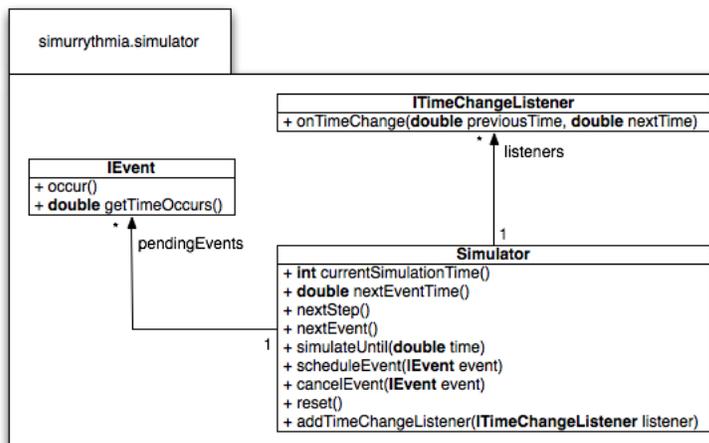


Figura 3.2 Diagrama de clases del módulo *Simulador*

La clase *Simulador* concentra la mayoría de las funcionalidades del módulo. El método *reset* permite llevar al simulador al estado inicial. Una vez inicializado el simulador, los clientes de esta clase pueden controlar el avance de la simulación con los métodos *nextStep*

(avanzar un milisegundo), *nextEvent* (avanzar hasta ejecutar un evento) y *simulateUntil* (avanzar hasta el milisegundo dado).

La interfaz *IEvent* representa un evento. Un evento contiene una rutina de ejecución (invocada a través del método *occur*) que será ejecutada en un momento dado de la simulación (denotado por *getTimeOccurs*). *Simulator* provee los métodos *scheduleEvent* y *cancelEvent* para registrar un evento a ejecutar o cancelar, respectivamente.

Los clientes del simulador definen en qué momento del tiempo simulado deben ocurrir sus eventos. Tienen la responsabilidad de crear, configurar y proveer el comportamiento de dichos eventos y de registrarlos (o cancelarlos si correspondiese) en el simulador.

Los clientes del simulador son actualmente las *celdas*, los *focos automáticos* y los *estímulos*, pero ante un eventual interés en crear nuevos tipos de clientes, sólo se necesita que éstos utilicen *scheduleEvent* y *cancelEvent*.

Además de permitir el control de avance de la simulación y la registración y cancelación de eventos, la clase *Simulator* permite registrar *listeners* (patrón *Observer*, Gamma et al., [GHJV94]) de cambios de tiempo (*ITimeChangeListener*). Cuando la simulación avanza un paso, *Simulator* les informa del cambio a todos los listeners registrados, indicando además en qué momento de la línea de tiempo simulado se encontraba la simulación antes del paso dado, y en qué momento se halla después.

Internamente, *Simulator* mantiene una cola de prioridad de eventos. La prioridad de cada evento está dada por el momento en el cual éste debe ocurrir (*getTimeOccurs* en *IEvent*), y no hemos necesitado definir un criterio de desambiguación para eventos simultáneos.

El avance en la simulación consiste básicamente en ejecutar los eventos registrados en esta cola en orden cronológico. Para ilustrar esto, supongamos que queremos ejecutar una simulación de un lapso de 30 segundos, de principio a fin, sin intervención del usuario. El siguiente pseudo-código describe los pasos que daría el simulador en ese caso.

```
mientras simulador.currentTime no alcance los 30 segundos
  eventoActual ← desencolar un evento de simulador.pendingEvents
  eventoActual.occur

  simulador.currentTime ← eventoActual.timeOccurs

  informar a cada listener en simulador.listeners
  del avance en el tiempo simulado
```

Como puede observarse, la lógica de avance de la simulación es muy sencilla, pero no por eso pierde flexibilidad. La ejecución del evento puede desencadenar tanto la generación o cancelación de otros eventos como la modificación del estado del modelo, mientras que el registro de listeners permite propagar información sobre los cambios en el sistema en el momento inmediatamente posterior a la ocurrencia del último evento. Esto último resulta útil para registrar datos de salida o refrescar el estado de alguna interfaz gráfica a través de la cual se esté visualizando el modelo por ejemplo.

3.2.4. Modelo

El módulo *Modelo* contiene la implementación del modelo presentado en el Capítulo 2. Podríamos subdividir el módulo en dos partes:

1. Núcleo: conformado por las clases fundamentales para la ejecución del modelo, cuyas instancias generan todos los eventos internos del mismo.
2. Descripción: conformada por un conjunto de clases que son accesorias al modelo ejecutado. Estas clases son abstracciones de un nivel más alto que las del *Núcleo*, lo cual las hace convenientes para interactuar con el modelo “desde afuera” del mismo.

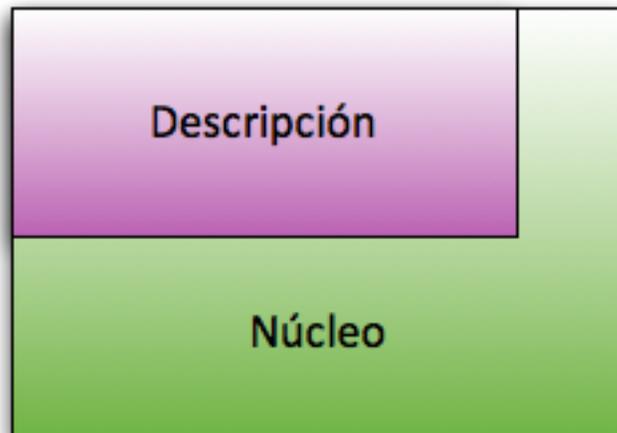


Figura 3.3 Representación de la relación entre el *Núcleo* y la *Descripción*. Si bien la *Descripción* provee abstracciones de alto nivel del modelo que ayudan a trabajar con mayor comodidad sobre el mismo, el *Núcleo* es accesible desde el exterior.

3.2.4.1. Núcleo

Como mencionamos anteriormente, el *Núcleo* está conformado por las clases fundamentales que hacen a la ejecución del modelo. A estas clases podemos sumar otras auxiliares a las primeras.

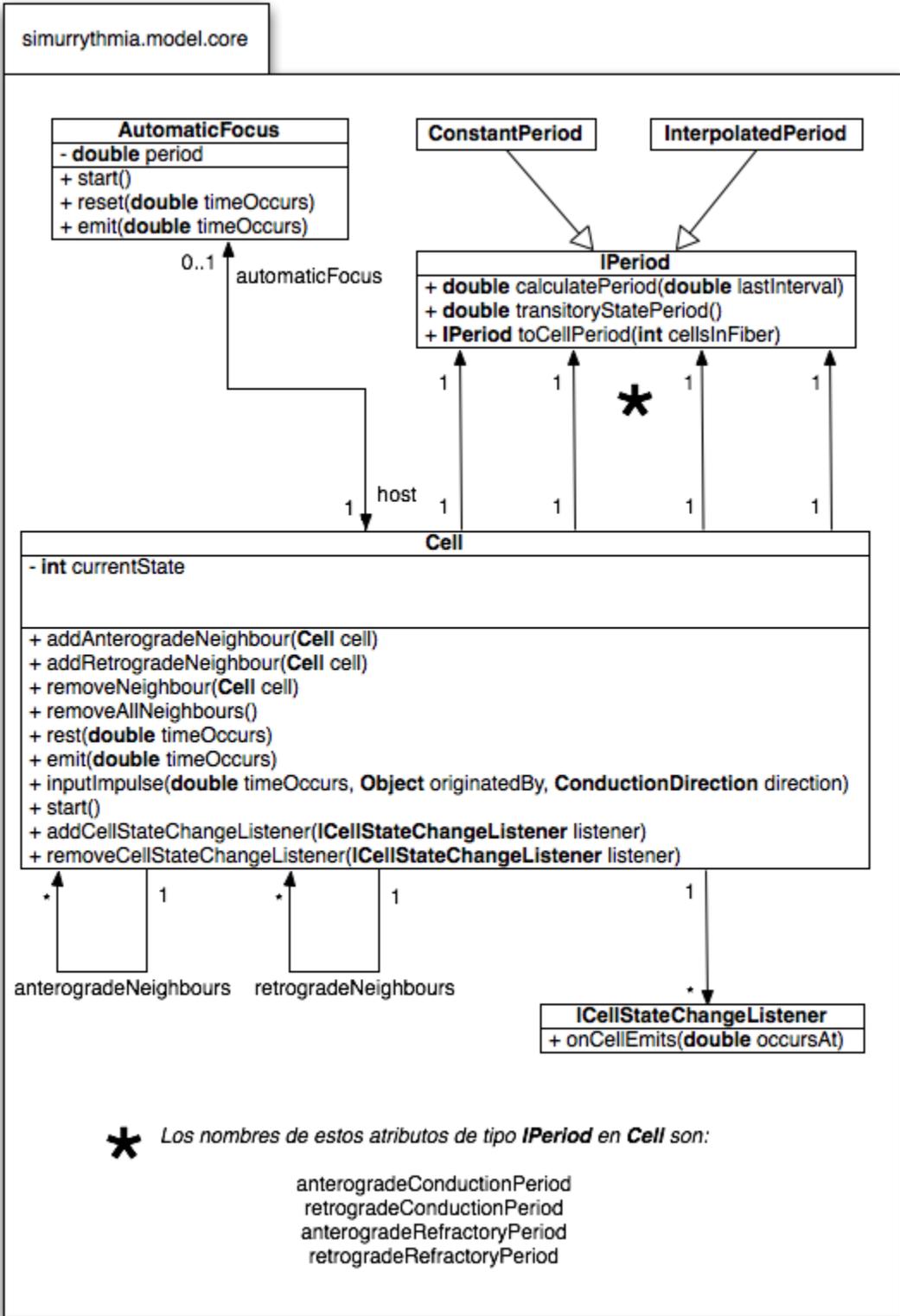


Figura 3.4 Diagrama de clases del Núcleo del Modelo

Como se puede observar en el diagrama de clases, la clase más importante es **Cell**, que se corresponde en forma directa a las **celdas** de las que hablamos al presentar el modelo.

Además, las relaciones estructurales de la celda con el resto del modelo están dadas por las listas **anterogradeNeighbours** (vecinas anterógradas) y **retrogradeNeighbours** (vecinas retrógradas). Si recordamos que nuestro modelo es un grafo dirigido de celdas, queda claro que **anterogradeNeighbours** y **retrogradeNeighbours** son listas de adyacencias de la celda actual en uno y otro sentido.

Como explicamos al definir el modelo, una celda es un autómata de estado finito temporizado. La representación interna del estado actual de la celda es simplemente la variable **currentStateId**, que puede tomar uno de los siguientes valores:

- Excitable
- Conducting (conduciendo)
- Refractory (refractaria bidireccional)
- Refractory anterograde (refractaria anterógrada)
- Refractory retrograde (refractaria retrógrada)

Los métodos **inputImpulse**, **emit**, **refract** y **rest** provocan que la celda evalúe su estado actual y ejercite la transición correspondiente.

Cuando se invoca **inputImpulse**, la celda pasa al estado **CONDUCTING** y registra un evento de **emisión** en el simulador para provocar la siguiente transición. El momento en que ocurre esa transición es elegido en función de la dirección del estímulo (un estímulo es considerado anterógrado si proviene de una celda que pertenece a **anterogradeNeighbours** y es considerado retrógrado si proviene de una celda que pertenece a **retrogradeNeighbours**) y el tiempo de conducción configurado por el usuario (**anterogradeConductionPeriod** o **retrogradeConductionPeriod**). El cuerpo del evento simplemente invoca al método **emit**.

El método **emit** puede ser invocado en tres contextos diferentes:

- Como resultado de un estímulo que ingresó desde una de las celdas vecinas (a través de **inputImpulse**)
- Por la activación del foco automático que hay en la celda
- Porque el usuario programó un estímulo sobre la celda en ese momento

En cualquiera de estos casos la invocación de **emit** provoca que la celda pase al estado **REFRACTORY**, que registre un evento de **refracción unidireccional** y que invoque el método **inputImpulse** de todas sus vecinas anterógradas y retrógradas. El momento en el que ocurre la transición siguiente es seleccionado en función de los tiempos de refracción anterógrada y retrógrada configurados por el usuario a través de los atributos **anterogradeRefractoryPeriod** y **retrogradeRefractoryPeriod** respectivamente.

Si **anterogradeRefractoryPeriod** es menor que **retrogradeRefractoryPeriod**, es el primero el que define el momento de la siguiente transición, caso contrario es el segundo.

El método **refract** es invocado al ejecutarse un evento de **refracción unidireccional**, y provoca que la celda pase al estado **REFRACTORY ANTEROGRADO** o **REFRACTORY RETROGRADO**, dependiendo de la relación entre **anterogradeRefractoryPeriod** y **retrogradeRefractoryPeriod** explicada más arriba. Si **anterogradeRefractoryPeriod** es menor que **retrogradeRefractoryPeriod**, significa que la celda tiene un período de refracción retrógrada mayor que el de refracción anterógrada y por lo tanto pasará del estado **REFRACTORY**, que representa a la celda refractaria a estímulos en ambas direcciones, al estado **REFRACTORY RETROGRADO**, que representa a la celda refractaria para estímulos retrógrados pero excitable a través de estímulos anterógrados. Si **retrogradeRefractoryPeriod** es menor que **anterogradeRefractoryPeriod**, el efecto es el complementario.

Al ejecutar **refract**, además, se registra un evento de **despolarización**, que representa la transición de la celda hacia el estado **EXCITABLE**. Dicho evento ocurrirá una vez agotado el tiempo determinado por el mayor entre **anterogradeRefractoryPeriod** y **retrogradeRefractoryPeriod**.

El método **rest** es invocado al ejecutarse el evento de **despolarización**, y tiene como único efecto que la celda pase a estado **EXCITABLE**. La celda quedará en ese estado hasta que un evento externo vuelva a iniciar el ciclo.

Por último, **Cell** provee métodos para registrar **listeners** de eventos de cambio de estado (**ICellChangeListener**). Esto permite que otras entidades reaccionen a los cambios de estado de determinadas celdas. Esta funcionalidad sólo es utilizada para registrar los eventos de emisión de aquellas celdas que tienen un electrodo asignado, pero eventualmente podría generalizarse su uso. Por ejemplo, actualmente la visualización del estado del modelo provoca un redibujado de prácticamente toda la pantalla ante cada evento producido por el simulador. Sería mucho más eficiente utilizar más **listeners** para actualizar el dibujado de cada celda únicamente cuando la misma cambia de estado.

La clase **AutomaticFocus** representa un **foco automático**, tal como lo presentamos al definir el modelo. Al ser inicializado a través del evento **start**, registra un evento de emisión en el simulador. Cuando dicho evento es ejecutado, se invoca al método **emit**, el cual a su vez invoca al método **emit** de la celda en la que está el foco automático y registra un nuevo evento de emisión acorde al período configurado para el mismo. Para el caso de focos automáticos con **reset**, el método homónimo permite provocar dicho efecto.

3.2.4.2. Descripción

Las clases que forman parte de la *Descripción* son un complemento de las del *Núcleo*. Mientras que el *Núcleo* concentra las clases fundamentales que hacen a la simulación, la *Descripción* lo aumenta proveyendo clases que acercan el trabajo con el código fuente a la metáfora en la cual se cimienta el modelo.

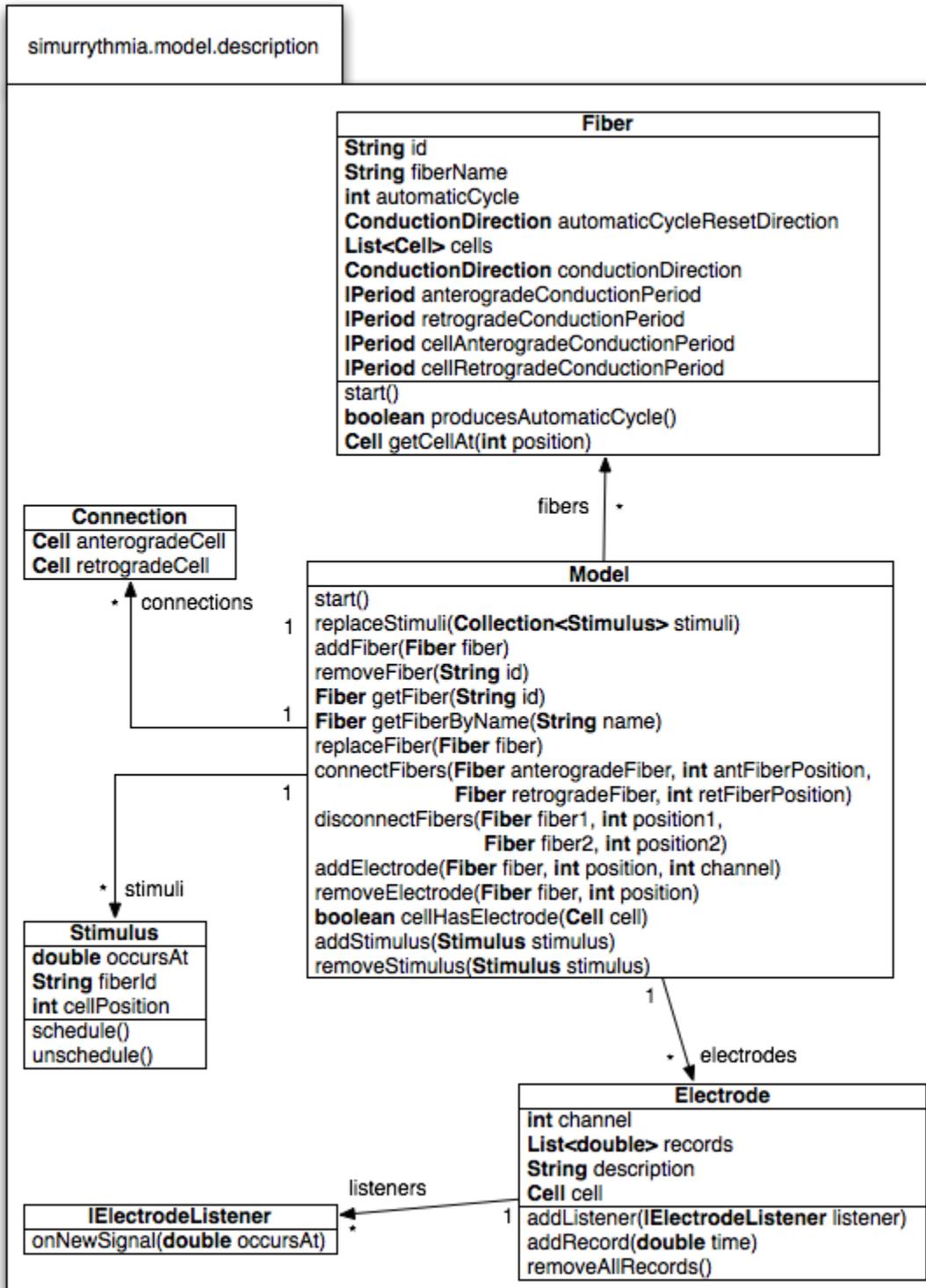


Figura 3.5 Diagrama de clases de la Descripción del Modelo

La clase *Fiber* es la representación de una fibra, que es el elemento básico a partir del cual el usuario construye sus modelos. La representación es prácticamente directa, en el sentido que sus atributos son exactamente los descritos en el capítulo correspondiente al modelo, y los valores de estos atributos para cada fibra están completamente determinados por la elección de parámetros que el usuario haya hecho para la misma.

Cada instancia de fibra construye un segmento de celdas a partir de los valores de sus atributos. La topología de un modelo se completa realizando conexiones entre fibras, donde cada conexión implica una relación entre dos celdas cualesquiera (en distintas fibras o en la misma). La razón fundamental por la que no consideramos a la clase *Fiber* parte del *Núcleo* es que en última instancia, el grafo del modelo queda determinado por instancias de la clase *Cell* relacionadas a través de listas de adyacencias. En otras palabras, una fibra desde el punto de vista de la implementación es simplemente una abstracción de un segmento de celdas y las características comunes a cada una de ellas.

La clase *Model* permite interactuar con el modelo principalmente desde el aspecto estructural. A través de *Model* podemos agregar, quitar, conectar y desconectar fibras, agregar y quitar electrodos, y agregar y quitar estímulos. Además, provee acceso a las colecciones de fibras, electrodos, estímulos y conexiones que en conjunto hacen a la representación del modelo (fibras y conexiones), su observación (electrodos) y la interacción del mismo con el mundo exterior (estímulos).

Las demás clases en la *Descripción* son representaciones prácticamente planas de las entidades que mencionamos en el párrafo anterior:

- *Connection*: representa una conexión, a través de dos instancias de *Cell*
- *Electrode*: representa un electrodo, a través de una celda, una descripción, un número de canal y una colección de registros (habrá uno por cada instante de la simulación en el que la celda observada conduzca). Además, posee una lista de instancias de *IElectrodeListener*, a los cuales notifica cada vez que se crea un nuevo registro.
- *Stimulus*: representa un estímulo, a través del momento en el tiempo simulado durante el cual debe ocurrir, y la celda en la cual ocurrirá.

Capítulo 4

Experimentación

En este capítulo expondremos los resultados de las pruebas realizadas con el simulador. En primer lugar, describimos brevemente el proceso a través del cual, partiendo de un estudio electrofisiológico, obtenemos un modelo razonable del corazón del paciente.

Luego, mostramos una serie de ejemplos de fenómenos cardiológicos básicos observados en electrogramas efectuados en pacientes reales, modelamos los corazones de dichos pacientes y contrastamos las salidas obtenidas de las simulaciones con los estudios reales.

Para concluir el capítulo, analizamos en su totalidad un electrograma en particular y lo comparamos con los resultados obtenidos a partir de simulaciones sobre el modelo correspondiente. En este caso, nuestro objetivo es mostrar cómo el modelado del corazón de un paciente permite reproducir un estudio en paciente y entender los fenómenos subyacentes que produjeron los resultados obtenidos en dicho estudio.

4.1. El proceso de modelado

Desde el punto de vista del usuario, el simulador consta de tres componentes: un *esquema electroanatómico del corazón* (Figura 4.1), un *simulador del polígrafo para registro de los electrogramas* (Figura 4.2), y un *simulador del estimulador eléctrico programable* (Figura 4.5).

4.1.1. Esquema electroanatómico del corazón

En el esquema electroanatómico del corazón se representan las diversas estructuras cardíacas en función de su comportamiento eléctrico. Si bien puede parecer muy distinto al corazón anatómico, resulta fácilmente entendible para un cardiólogo.

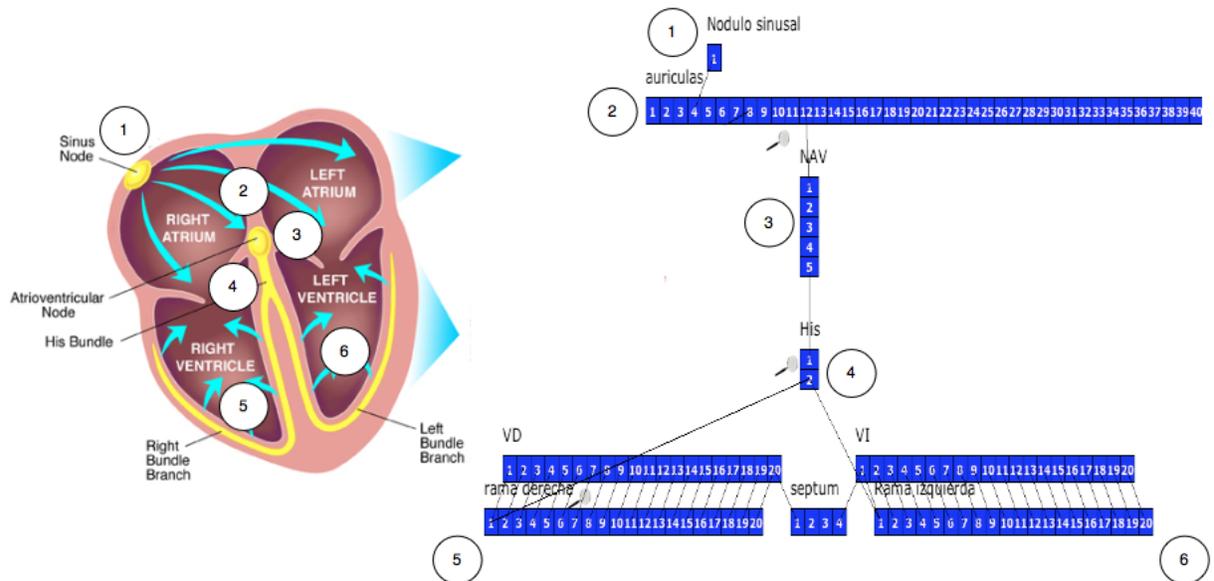


Figura 4.1 El esquema electroanatómico del corazón es una representación del sistema excitoconductor. Cada rectángulo azul corresponde a una lista de celdas de nuestro modelo (los números señalan dicha correspondencia).

4.1.2. Simulador del polígrafo

El simulador del polígrafo permite realizar un contraste más directo entre los registros de los EGM y los resultados de las simulaciones.

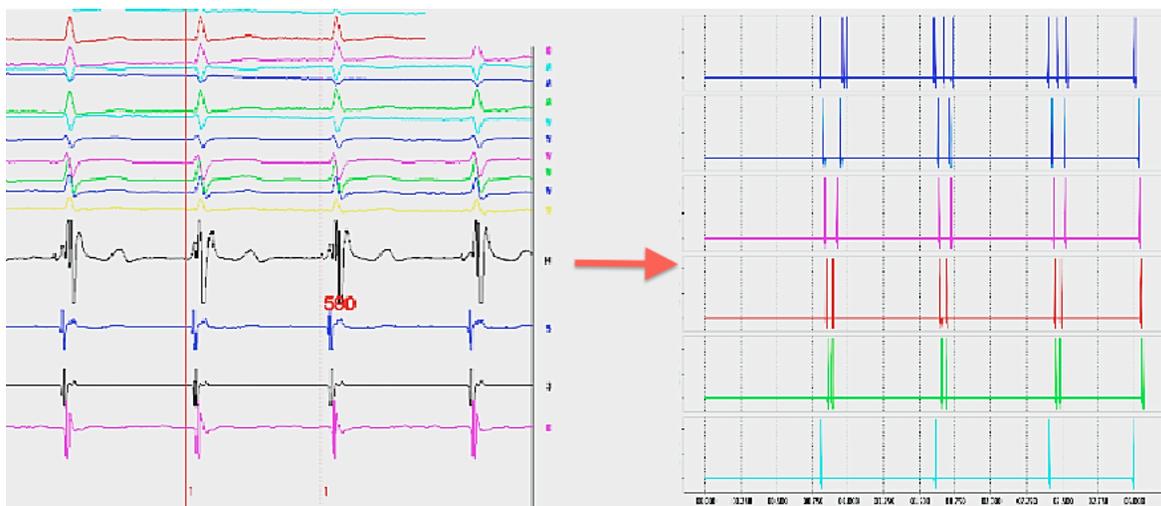


Figura 4.2 El simulador del polígrafo comparado con la salida de un polígrafo real.

Los picos observados en las señales graficadas en el simulador del polígrafo corresponden a los momentos en que una celda determinada se activa. La aplicación permite seleccionar qué celdas serán tenidas en cuenta a la hora de construir esta visualización, lo cual habilita al usuario a decidir arbitrariamente qué puntos del esquema electroanatómico serán observables en el gráfico.

Sin embargo, si el objetivo es contrastar esta salida con un EGM, resulta conveniente graficar las activaciones de celdas correspondientes a los lugares en los cuales se ubicaron los electrodos en el estudio. Para un EEF básico, estos lugares suelen ser (ver Figura 4.1): la aurícula derecha (*right atrium*), el haz de His (*His bundle*), el ventrículo derecho (*right ventricle*) y el seno coronario (*coronary sinus*).

Con respecto a los electrodos de seno coronario debemos mencionar algunas particularidades. Estos electrodos se colocan mediante un catéter multipolar, es decir que con un solo catéter se colocan varios al mismo tiempo. Por otra parte, por su ubicación anatómica, justo entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, muchas veces registra los potenciales de ambas cavidades.

Por esa razón, en el esquema electroanatómico los ubicamos como si fueran electrodos distintos, ya que la aurícula izquierda se modela como una estructura separada del ventrículo izquierdo. Podemos observar esto en la Figura 4.3. Las denominaciones *SC7-8*, *SC5-6*, *SC3-4* y *D2* se corresponden con los nombres que habitualmente reciben los canales del polígrafo correspondientes a cada electrodo de seno coronario.

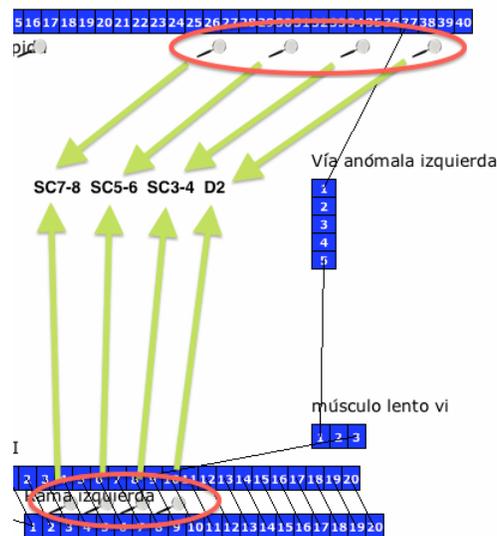


Figura 4.3 Detalle de la ubicación de los electrodos en el esquema electroanatómico. Las lupas indican qué celdas serán representadas en el simulador del polígrafo, mientras que las flechas muestran a qué electrodos de un EGM básico corresponden. Debido a un defecto gráfico de nuestra herramienta, los electrodos dispuestos en las celdas del ventrículo izquierdo no se diferencian con claridad, razón por la cual los redondeamos en rojo.

Con el electrodo del haz de His sucede algo similar: como mencionamos anteriormente, registra los potenciales de los ventrículos, de la aurícula derecha y del haz de His. Para obtener un resultado similar en el simulador, es conveniente seleccionar tres celdas que representen estas tres ubicaciones y asignarlas a un mismo canal, como podemos observar en la Figura 4.4, que es un recorte de la Figura 4.1.

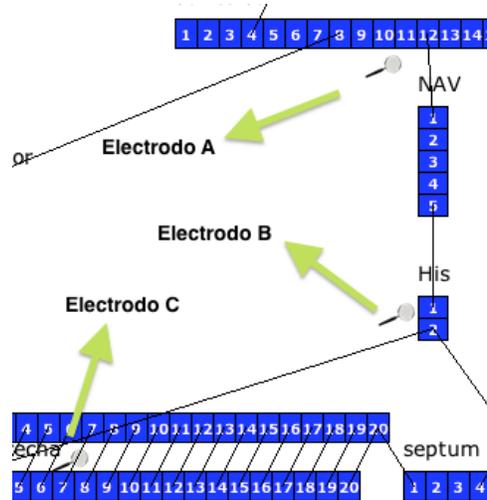


Figura 4.4 (Recorte de la Figura 4.1) Disposición de los electrodos que representan al electrodo ubicado en el haz de His en un EGM real. El *electrodo A* captará las activaciones de las aurículas, el *B* las del His y el *C* el de los ventrículos. Notar que la celda monitoreada por el electrodo *C*, si bien está “gráficamente alejada” del His, está directamente conectada a éste.

Por último, como veremos más adelante, la posibilidad de colocar calípers para medir tiempos e intervalos entre distintas señales, es indispensable tanto para la construcción del modelo a partir del análisis de los trazados como para posteriormente validar los resultados de las simulaciones.

4.1.3. Simulador del estimulador eléctrico programable

El *estimulador eléctrico programable* es un equipo que permite aplicar secuencias de estímulos sobre puntos precisos del corazón a través de electrodos dispuestos a tal fin.

El *simulador del estimulador eléctrico programable* es la representación en nuestra aplicación de dicha máquina, y posee exactamente las mismas funciones.

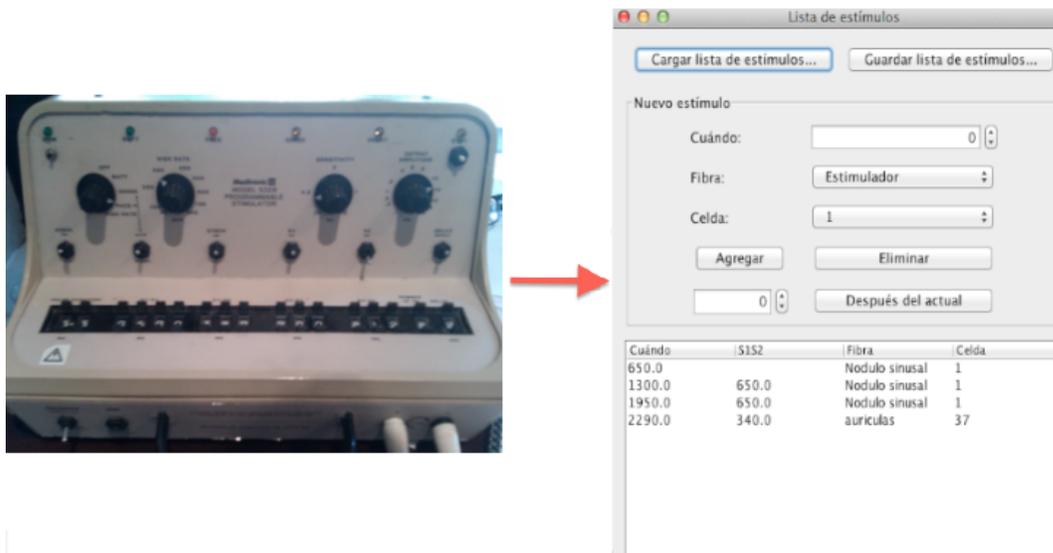


Figura 4.5 Un estimulador y su representación en la aplicación.

A través del estimulador, los arritmiólogos pueden analizar el comportamiento del corazón ante distintas frecuencias de estimulación, detener arritmias e incluso provocarlas para poder estudiarlas mejor. Así, el estimulador es la herramienta que los cardiólogos tienen para estudiar el funcionamiento eléctrico del corazón.

Algunas de las estructuras que provocan muchos tipos de arritmias sólo pueden ponerse de manifiesto aplicando secuencias de estimulación programadas por el estimulador. Veremos más adelante que en muchos casos se ejecutan secuencias de estímulos separados por diferentes períodos de tiempo.

Es frecuente que los estímulos se emitan en tandas regulares, a las que se le agregan estímulos más precoces denominados *extraestímulos*. A los intervalos regulares se los designa como intervalos *S1S1* y a los extraestímulos como *S2*, *S3*, etc. Por ejemplo, luego de varios estímulos regulares a 600 ms (*S1*), se agrega un extraestímulo a 540 ms *S2*.

A la derecha de la Figura 4.5, podemos ver la representación del estimulador en nuestra herramienta. La tabla en la sección inferior muestra la secuencia de estimulación que se aplicará durante la simulación. Cada fila representa un estímulo a ser aplicado y permite saber en qué momento del tiempo simulado se producirá la aplicación (columna *Cuándo*), cuánto tiempo transcurrió desde el estímulo anterior (columna *S1S2*) y sobre cuál elemento del modelo será aplicado (columnas *Fibra* y *Celda*).

4.1.4. Modelado

El proceso a través del cual obtenemos los modelos a partir de los EEF puede observarse en la figura 4.6.

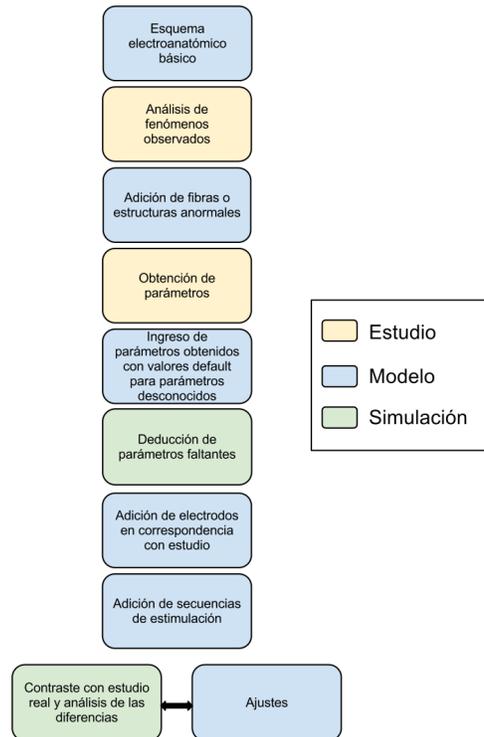


Figura 4.6 El proceso de modelado

En primer lugar, analizamos el EEF y determinamos los fenómenos electrofisiológicos que ocurren a nivel de las diversas estructuras anatómicas. Si descubrimos o suponemos que existen fibras o estructuras anormales, las agregamos al esquema electroanatómico básico (Figura 4.1), conectándolas a las fibras que correspondan.

A continuación, determinamos los valores de los parámetros de las fibras: automatismo (ver sección *Activación Automática*), tiempo de conducción, período refractario anterógrado y retrógrado, conducción decremental, conducción uni o bidireccional, etc. Si no contamos con los valores de determinada estructura (caso muy frecuente) le asignamos un valor por defecto.

En muchas ocasiones, si se trata de un valor crítico para el modelado, puede deducirse a partir del comportamiento de la simulación. En otras circunstancias, si bien no se puede definir un valor único, sí se pueden establecer rangos de valores aceptables. Cabe destacar que el proceso de obtención y ajuste de parámetros queda absolutamente en manos del usuario, dado que en su versión actual la herramienta no cuenta con la capacidad de asistirlo en dicha tarea.

Luego, ubicamos los electrodos de registro en correspondencia a los utilizados en el EEF.

En caso de que en el EEF se haya utilizado un estimulador programable, reproducimos las secuencias de estimulación utilizadas y la ubicación en la que se realizó dicha estimulación.

Finalmente, ejecutamos la simulación y corroboramos, tanto en la secuencia gráfica del esquema electroanatómico como en la simulación de los EGMs, si la modelización realizada corresponde a la situación real. De no ser así, verificamos las razones de la discrepancia y realizamos los ajustes correspondientes en el modelo.

4.2. Fenómenos cardiológicos básicos

4.2.1. Automatismos

4.2.1.1. Bradicardia sinusal

La *bradicardia sinusal* es un fenómeno que consiste en la disminución del ritmo cardíaco (por debajo de las 60 pulsaciones por minuto) como consecuencia de la disminución de la frecuencia con la cual el nódulo sinusal se autodespolariza.

Por ejemplo, la Figura 4.7 muestra un estudio en paciente en el que se visualiza una braquicardia sinusal. La señal del canal mostrado en negro en la parte inferior del electrograma proviene de electrodos ubicados en el haz de His, que por su posición central entre las aurículas y los ventrículos registran los potenciales del haz de His, la aurícula derecha baja y la zona anteroseptal del ventrículo derecho.

Se pueden ver además tres números, que miden en milisegundos distintos intervalos de interés:

- El intervalo de 80 milisegundos señala el tiempo de conducción del nódulo AV, ya que empieza con el potencial de la aurículas y termina con la activación del haz de His. A este intervalo se lo denomina *AH* (Aurícula - His).
- El intervalo de 41 milisegundos señala el tiempo transcurrido entre la activación del haz de His y la activación de los ventrículos. A este intervalo se lo denomina *HV* (His - Ventrículo).
- El intervalo de 1054 milisegundos señala el tiempo transcurrido entre dos activaciones consecutivas de las aurículas, que equivale a una frecuencia cardíaca de 57 pulsaciones por minuto. A este intervalo se lo denomina *AA* (Aurícula - Aurícula).

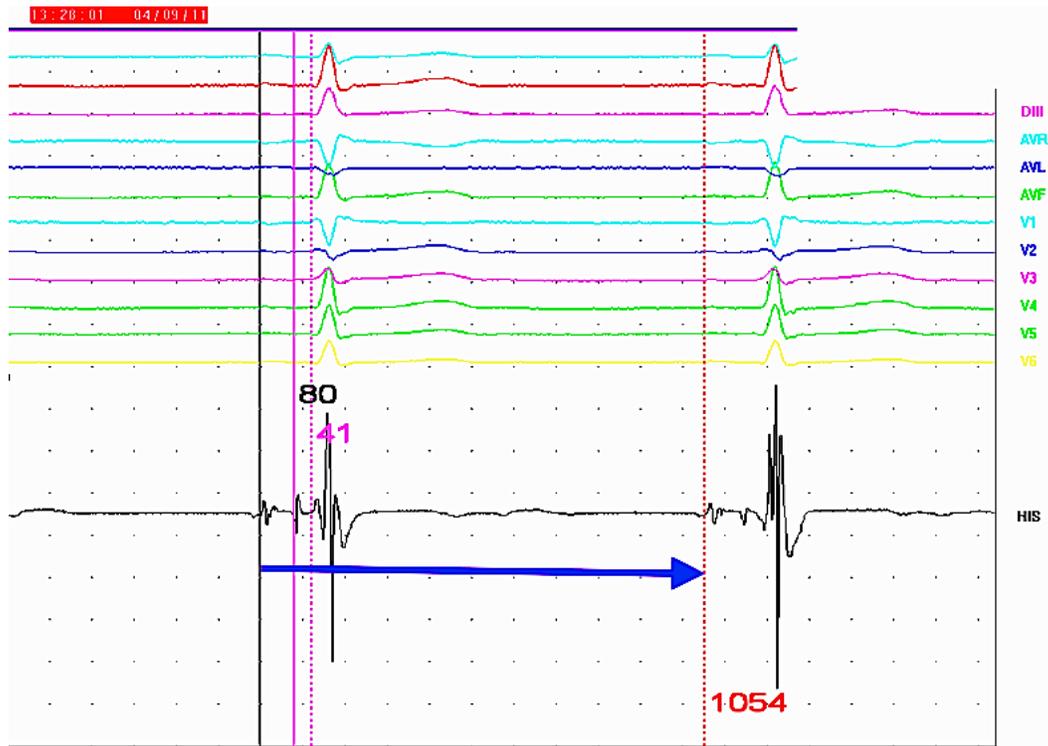


Figura 4.7 Ejemplo de bradicardia sinusal tomada de un estudio fisiológico

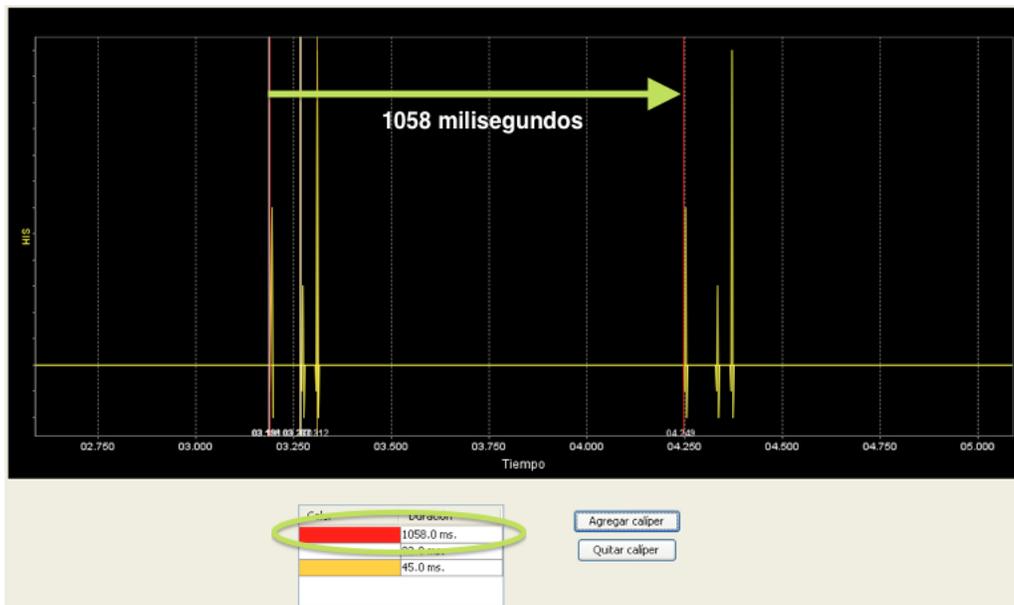


Figura 4.8 Salida del simulador para el modelo de bradicardia sinusal

En la Figura 4.8, podemos observar una única señal amarilla con picos de tres tamaños diferentes: pequeño, mediano y grande. Los picos pequeños corresponden a la simulación del haz de His, los medianos a las aurículas y los grandes a los ventrículos.

Como vemos, las mediciones son análogas a las realizadas en el estudio en paciente (Figura 4.7). Las mediciones del estudio en paciente de 41, 80 y 1054 milisegundos se corresponden con mediciones de 45, 82 y 1058 milisegundos en la simulación. Cabe destacar que ambas mediciones son susceptibles a errores al momento de colocar los calípers, y los márgenes de error de estas son mayores que la diferencia entre los valores obtenidos en uno y otro caso.

Esta situación se puede reproducir con el simulador con un modelo como el que mostramos en la Figura 4.9.

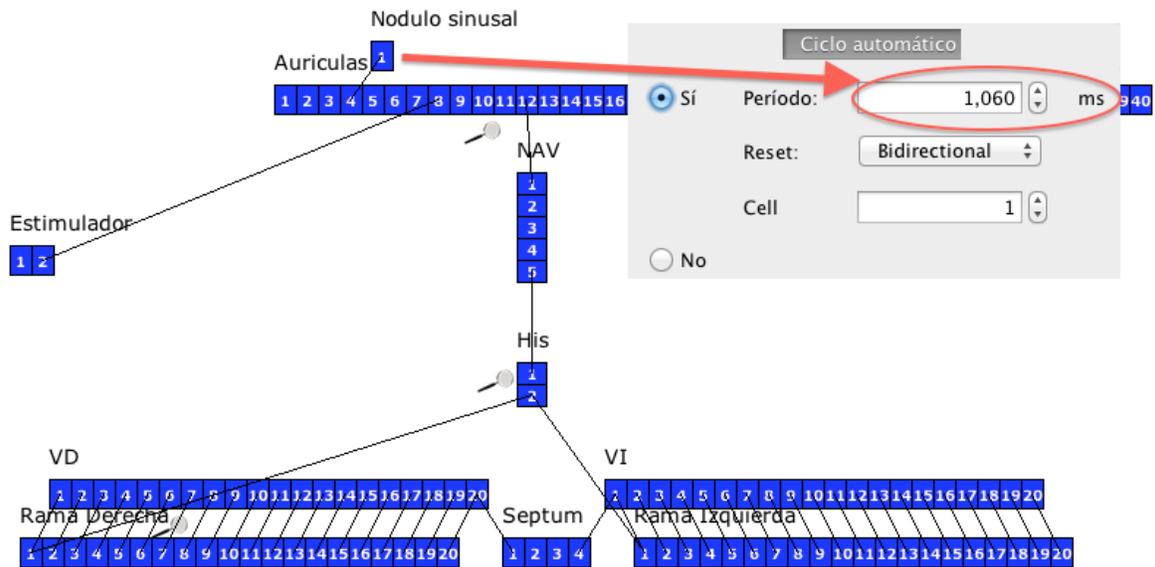


Figura 4.9 Modelo de bradicardia sinusal

El modelo admite la definición de un *ciclo automático* por fibra. Si una fibra tiene un ciclo automático de N milisegundos, el simulador generará un estímulo en ella cada N milisegundos. Esto permite representar fenómenos derivados de la autodespolarización de las células cardíacas, como es el caso de la bradicardia sinusal.

En el modelo planteado se representan estructuras como el nódulo sinusal, las aurículas, el nódulo AV, el haz de His, las ramas derecha e izquierda, la red de Purkinje, el miocardio del ventrículo derecho e izquierdo. Ninguna de estas estructuras presenta bloqueos, por lo que basta con elegir un período de autodespolarización del nódulo sinusal de alrededor de 1054 milisegundos para obtener una simulación del estudio presentado en la Figura 4.7.

4.2.1.2. Ritmo sinusal

El *ritmo sinusal* es el ritmo normal del corazón: el estímulo se origina en el nódulo sinusal, despolariza las aurículas, pasa por el nódulo AV, el haz de His, las ramas derecha e izquierda simultáneamente, la red de Purkinje de ambos ventrículos y el miocardio de éstos.

La Figura 4.10 muestra un estudio en paciente en el que se visualizan latidos de ritmo sinusal. La señal del canal mostrado en negro en la parte inferior del electrograma proviene de electrodos ubicados en el haz de His, que, como ya hemos mencionado, por su posición central entre las aurículas y los ventrículos registran los potenciales del haz de His, la aurícula derecha baja y la zona anteroseptal del ventrículo derecho.

Se pueden ver cuatro números, que miden en milisegundos distintos intervalos de interés:

- Intervalo AH: de 85 milisegundos, señala el tiempo de conducción del nódulo AV ya que empieza con el potencial de las aurículas y termina con la activación del haz de His.
- Intervalo HV: de 46 milisegundos, señala el tiempo transcurrido entre la activación del haz de His y la activación de los ventrículos.
- Los intervalos de 827 y 776 milisegundos señalan los tiempos transcurridos entre tres activaciones consecutivas de las aurículas, equivalentes a una frecuencia cardíaca de entre 72 y 77 pulsaciones por minuto.

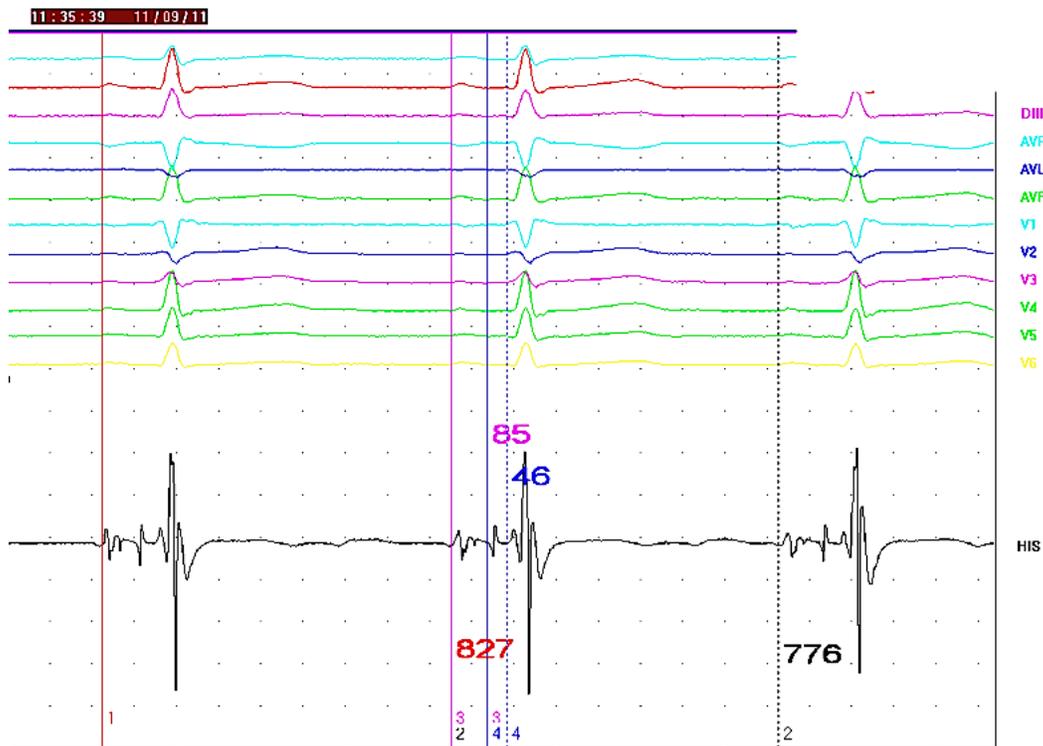


Figura 4.10 Ejemplo de ritmo sinusal tomado de un estudio fisiológico

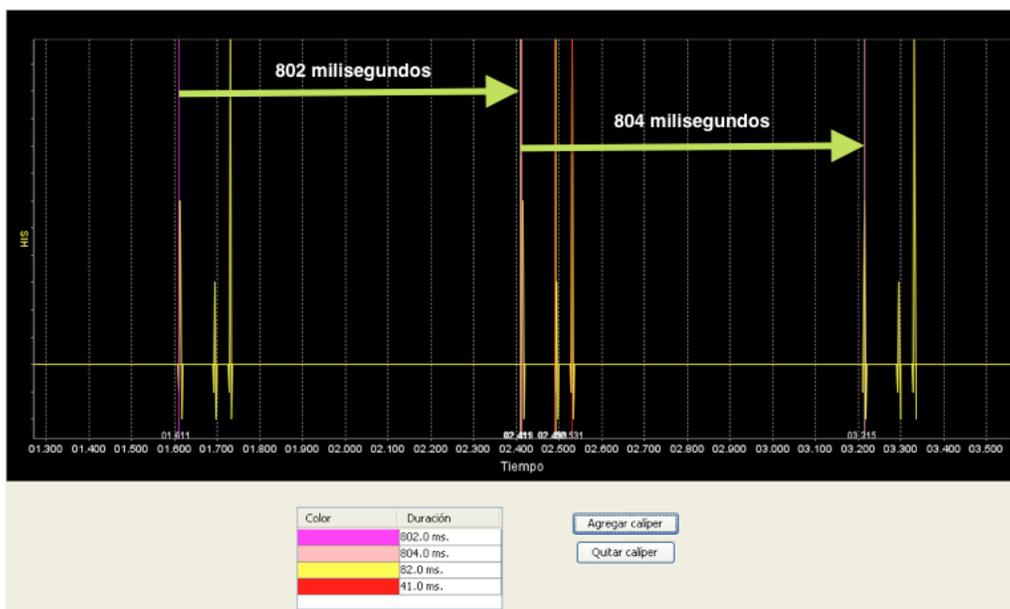


Figura 4.11 Salida del simulador para el modelo de ritmo sinusal

La señal amarilla que se ve en la figura es análoga a la que presentamos en el ejemplo de bradicardia sinusal.

En la Figura 4.11 se pueden ver valores de mediciones análogas a las realizadas en el estudio en paciente. Las mediciones del estudio en paciente de 46, 85, 776 y 827 milisegundos se corresponden con mediciones de 41, 82, 804 y 802 milisegundos en la simulación.

Esta situación se puede reproducir con el simulador con un modelo casi idéntico al que presentamos en la Figura 4.9, correspondiente al ejemplo anterior, de bradicardia sinusal. Para obtener un trazado que muestra ritmo sinusal en lugar de bradicardia sinusal, basta con disminuir el período del ciclo automático correspondiente al nódulo sinusal de 1060 milisegundos a 800 milisegundos.

4.2.1.3. Taquicardia sinusal

La *taquicardia sinusal* es un fenómeno que consiste en el aumento del ritmo cardíaco (por encima de las 100 pulsaciones por minuto) como consecuencia del aumento de la frecuencia con la cual el nódulo sinusal se autodespolariza.

Por ejemplo, la Figura 4.12 muestra un estudio en paciente en el que se puede observar taquicardia sinusal. Las señales visibles en la captura del estudio son las mismas que describimos en los ejemplos de bradicardia y ritmo sinusal.

Se pueden ver tres números, que miden en milisegundos distintos intervalos de interés:

- El intervalo AH, de 59 milisegundos.

- El intervalo HV, de 41 milisegundos.

- El intervalo AA, de 449 milisegundos, correspondiente a aproximadamente 134 latidos por minuto.

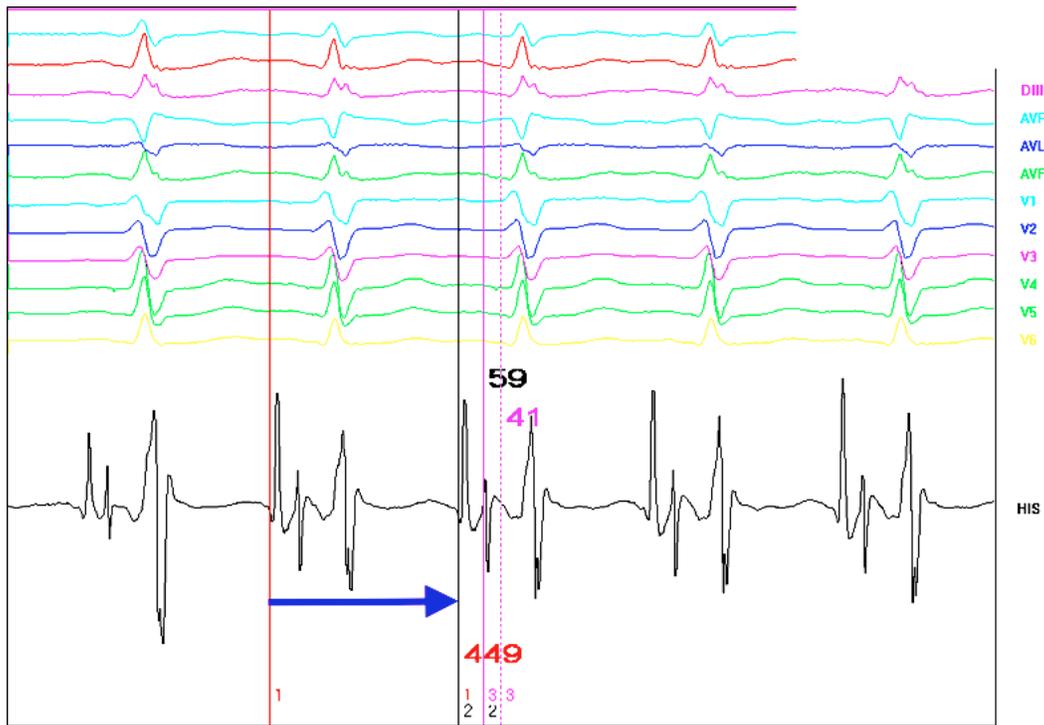


Figura 4.12 Ejemplo de taquicardia sinusal tomado de un estudio fisiológico

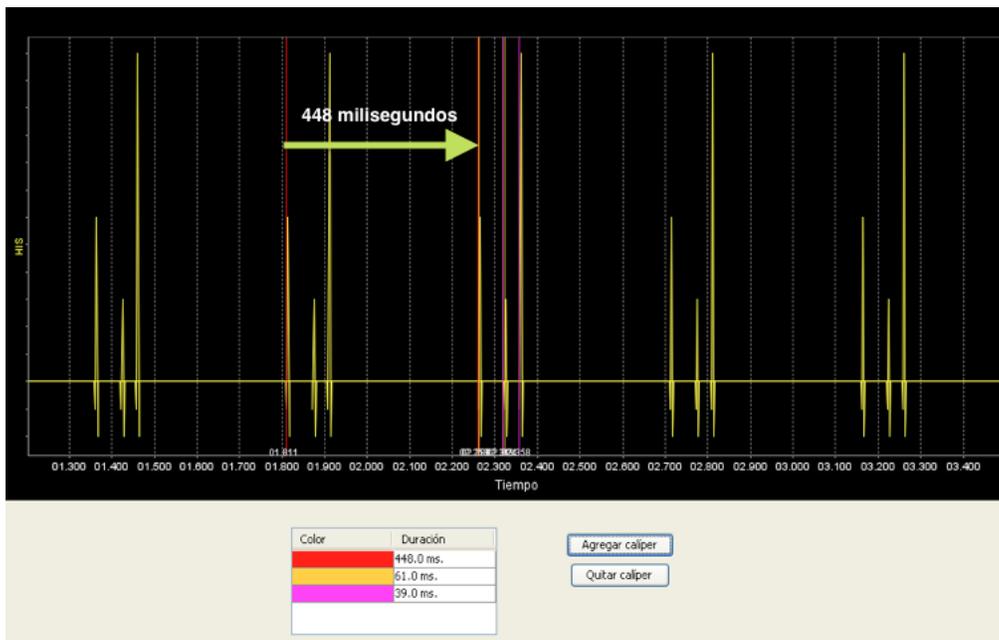


Figura 4.13 Salida del simulador para el modelo de taquicardia sinusal

La señal amarilla que se ve en la figura es análoga a la que presentamos en los ejemplos de bradicardia y ritmo sinusal.

En la Figura 4.13 se pueden ver valores de mediciones análogas a las realizadas en el estudio en paciente. Las mediciones del estudio en paciente de 41, 59 y 449 milisegundos se corresponden con mediciones de 39, 61 y 448 milisegundos en la simulación.

Nuevamente, para obtener una simulación de este fenómeno sólo es necesario modificar ligeramente el modelo de bradicardia. Basta con disminuir el período del ciclo automático correspondiente al nódulo sinusal de 1060 milisegundos a 450 milisegundos.

4.2.1.4. Automatismo ectópico de la unión

El *automatismo ectópico* consiste en la autodespolarización espontánea de células que no pertenecen al nódulo sinusal. Si la frecuencia de disparo del nódulo sinusal cae por debajo de la frecuencia de disparo de alguno de estos focos de automatismos ectópicos, son los últimos los que pasan a determinar el ritmo cardíaco.

Un automatismo ectópico es *de la unión* cuando se produce en el haz de His.

Por ejemplo, la Figura 4.14 muestra un estudio en paciente efectuado a un paciente con automatismos ectópicos de la unión. Las señales visibles en la captura del estudio son las mismas que describimos en los ejemplos de automatismos sinusales.

Observamos que en este caso, en el canal de His, esta estructura es la primera en aparecer. Las señales de las aurículas y ventrículos aparecen luego, en forma casi simultánea entre ellas. En este caso, en lugar de un intervalo AA, medimos el intervalo HH (entre dos señales del haz de His consecutivas, de 590 ms), ya que el ritmo está determinado por el foco *hisiano* y en vez del sinusal.

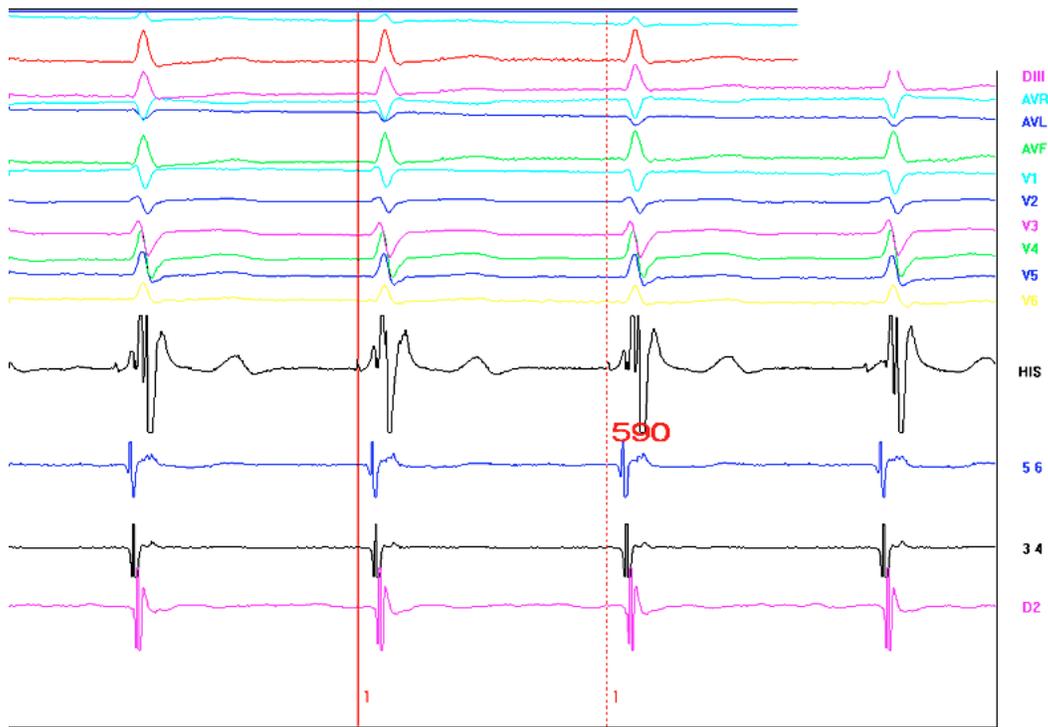


Figura 4.14 Ejemplo de automatismo ectópico de la unión controlando el ritmo cardíaco, tomado de un estudio electrofisiológico

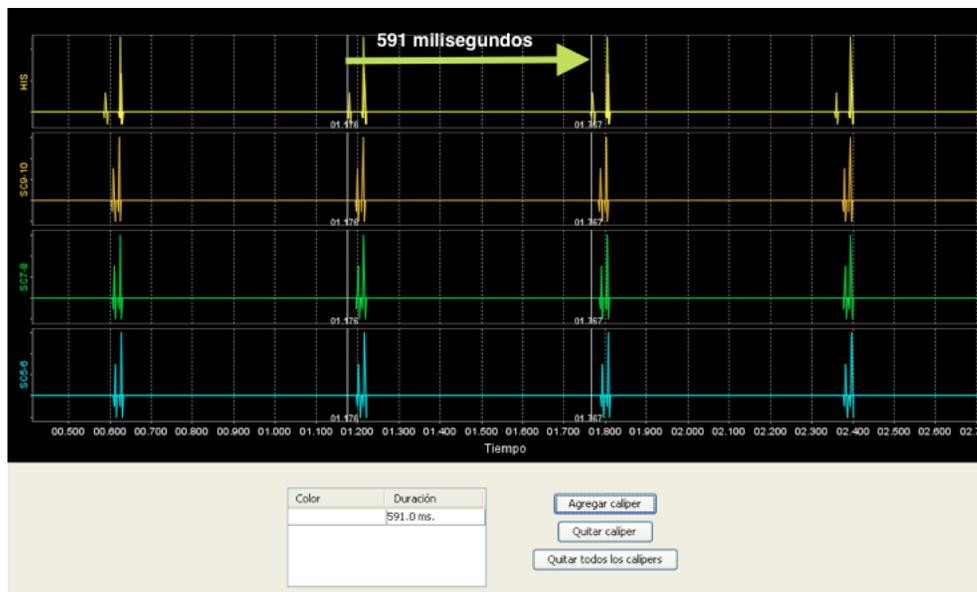


Figura 4.15 Salida del simulador para el modelo de ritmo de la unión

En la Figura 4.15 se puede ver el valor de una medición análoga a la realizada en el estudio en paciente. La medición del estudio en paciente fue de 590 milisegundos mientras que la medición efectuada sobre la salida de la simulación es de 591 milisegundos.

Podemos obtener este resultado trabajando sobre el mismo modelo que en los automatismos anteriores. Basta con configurar un automatismo de 590 milisegundos en una de las celdas del haz de His, y un automatismo de 1000 milisegundos en el nódulo sinusal. Dados estos valores y la estructura que venimos utilizando hasta aquí, el automatismo ectópico de la unión se impone sobre el del nódulo sinusal y por ende dicta el ritmo cardíaco.

4.2.2. Estimulación externa

Los siguientes dos ejemplos muestran cómo se pueden simular fenómenos producidos por la aplicación de estímulos externos a través del uso de un estimulador (para más detalles sobre cómo utilizar estimuladores ver la Sección A.2).

4.2.2.1. Estimulación externa auricular

Simulamos un caso en el que a través de la estimulación externa sobre las aurículas se provoca una arritmia reentrante.

La Figura 4.16 muestra un estudio en paciente en el que se observa el inicio de una arritmia provocada por un estimulador. La medición de 600 milisegundos corresponde a los estímulos regulares S1S1, mientras que la medición de 461 milisegundos corresponde a un extraestímulo S1S2.



Figura 4.16 Ejemplo de arritmia inducida por estimulación externa en las aurículas

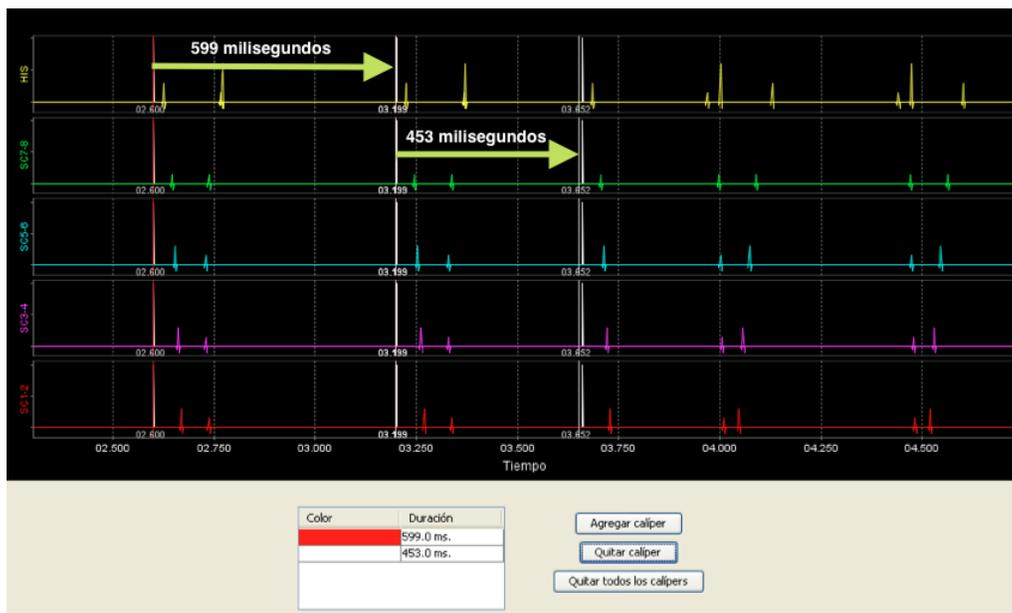


Figura 4.17 Salida del simulador para el modelo de estimulación externa auricular

En la Figura 4.17 se pueden ver valores de mediciones análogas a las realizadas en el

estudio en paciente. Las mediciones del estudio en paciente de 600 y 461 milisegundos se corresponden con mediciones de 599 y 453 milisegundos en la simulación.

Esta situación se puede reproducir con el simulador con un modelo como el que mostramos en la Figura 4.18.

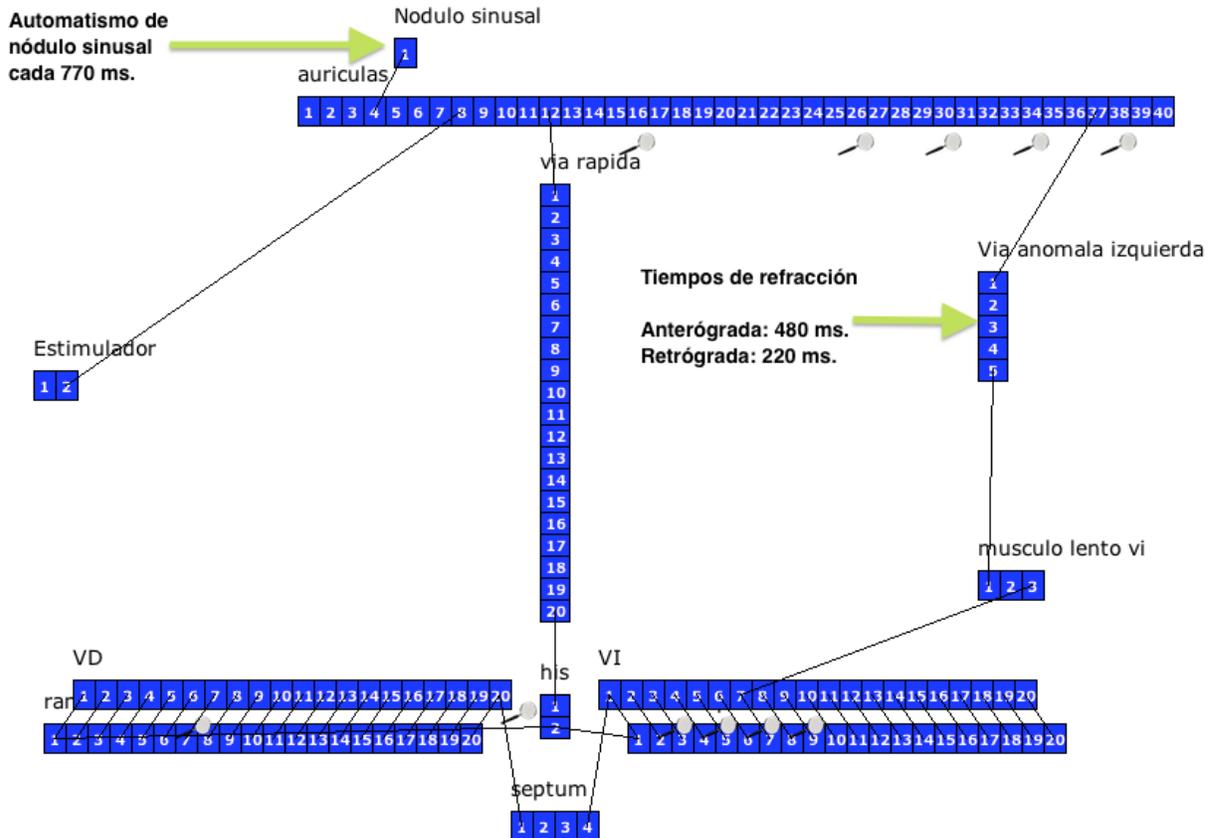


Figura 4.18 Modelo de estimulación externa auricular

El paciente a quien se le realizó este estudio tenía una vía anómala que permitía la propagación de estímulos de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo en forma directa. Para capturar esta anomalía anatómica, incorporamos dos nuevas estructuras: una *vía anómala izquierda* y el *músculo lento del ventrículo izquierdo*.

El nódulo sinusal genera un estímulo cada 770 milisegundos, mientras que la vía anómala izquierda tiene un comportamiento asimétrico respecto de los tiempos de refracción: luego de despolarizarse, queda refractaria a estímulos anterógrados por un período sustancialmente más largo que a estímulos retrógrados. Dada esta configuración, de estimularse las aurículas con suficiente frecuencia, podemos reproducir una arritmia reentrante.

Para empezar, veamos cómo funciona este modelo sin estimulación externa.

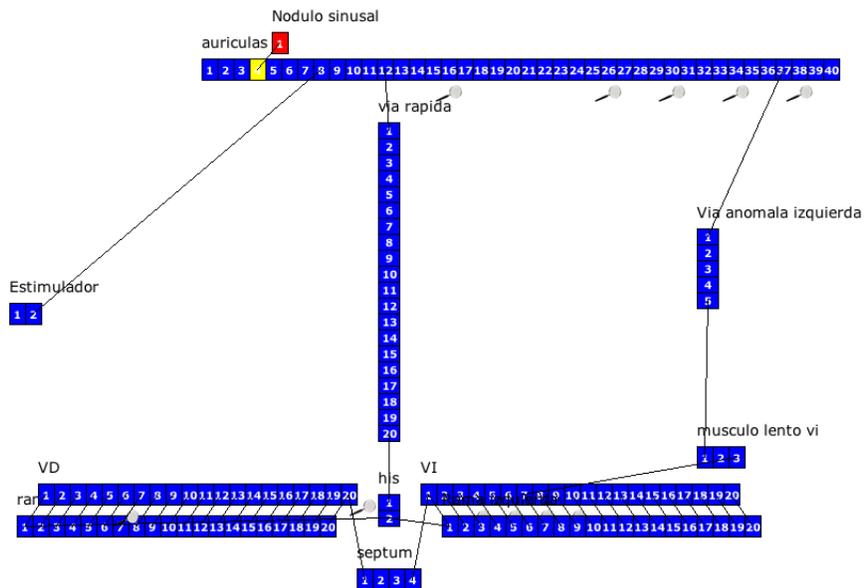


Figura 4.19 1. El ciclo inicia con una despolarización del nódulo sinusal.

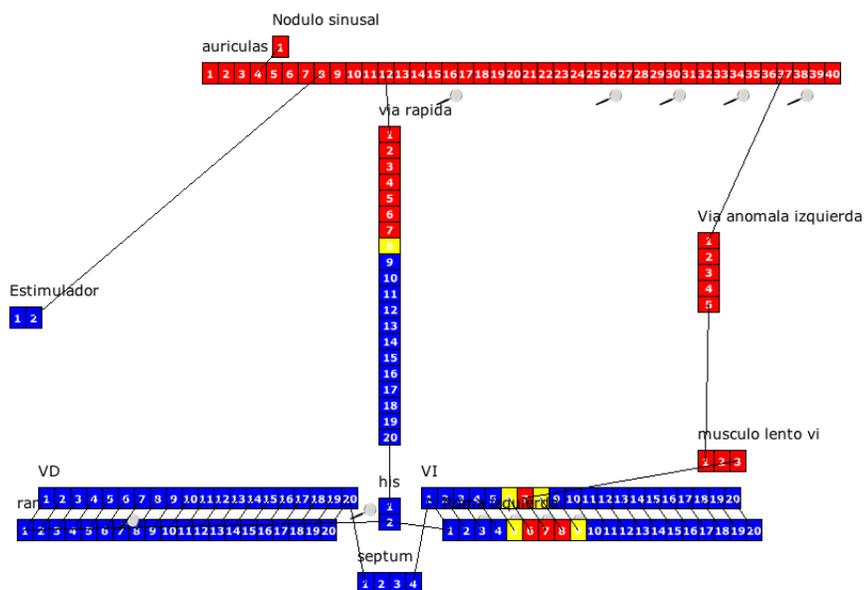


Figura 4.20 2. La vía anómala izquierda conduce más rápido que el nódulo AV (aquí denominado "vía rápida"). Como consecuencia, el estímulo llega antes al ventrículo izquierdo que al derecho.

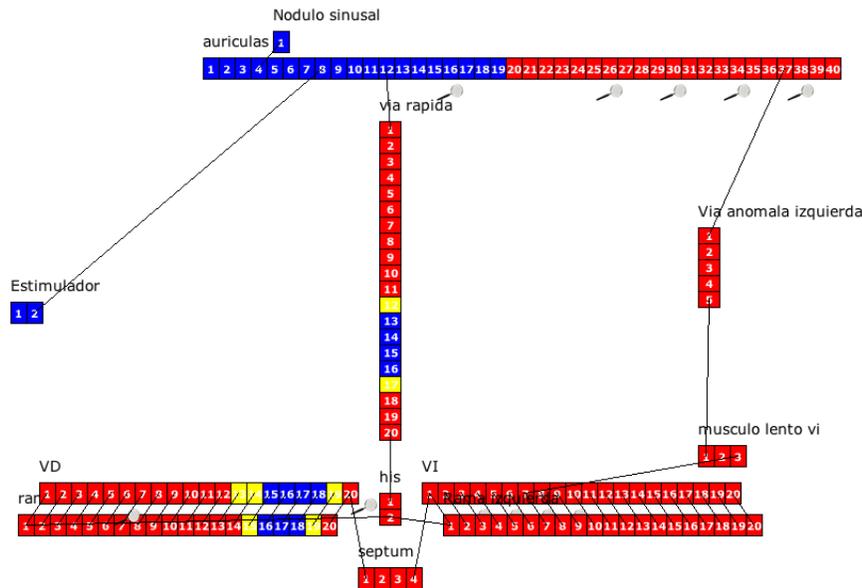


Figura 4.21 3. El estímulo proveniente de la vía anómala izquierda se propaga desde el ventrículo izquierdo al derecho y al haz de His, reentrando en el nódulo AV en sentido retrógrado. Allí se anulará con el estímulo que proviene del nódulo AV en sentido anterógrado. El ciclo se repetirá, iniciado por el nódulo sinusal cada 770 milisegundos, a menos que se produzca algún automatismo ectópico o se introduzcan estímulos externos. Esto resulta en un ritmo cardíaco aproximado de 78 pulsaciones por minuto.

En las figuras 4.19, 4.20 y 4.21 podemos observar cómo se comporta el modelo sin estimulación externa: se mantiene estable alrededor de las 78 pulsaciones por minuto.

Ahora utilizaremos otra de las funciones del simulador para modificar ese comportamiento: los estímulos externos. Generaremos una secuencia de estímulos S1S1 (600 milisegundos) y S1S2 (460 milisegundos), que modificará las condiciones de funcionamiento del modelo. Los estímulos S1, al ser de mayor frecuencia que el automatismo sinusal, reemplazarán a este en la función de marcapasos. Por su parte, cuando introduzcamos un S2, estaremos induciendo una arritmia reentrante.

La estimulación se hará sobre las aurículas, como podemos notar en la conexión que une al *Estimulador* con la celda 8 de las aurículas. En las figuras siguientes podemos observar cómo reacciona el modelo a estas secuencias de estímulos.

Cuándo	S1S2	Fibra	Celda
1400.0		Estimulador	1
2000.0	600.0	Estimulador	1
2600.0	600.0	Estimulador	1
3200.0	600.0	Estimulador	1
3660.0	460.0	Estimulador	1

Figura 4.22 1. Lista de estímulos a introducir en el modelo. De izquierda a derecha, las columnas muestran: el instante de tiempo simulado en el que se introducirá el estímulo; el intervalo entre el estímulo a introducir y el último introducido; la fibra y celda en la que se introducirá el estímulo.

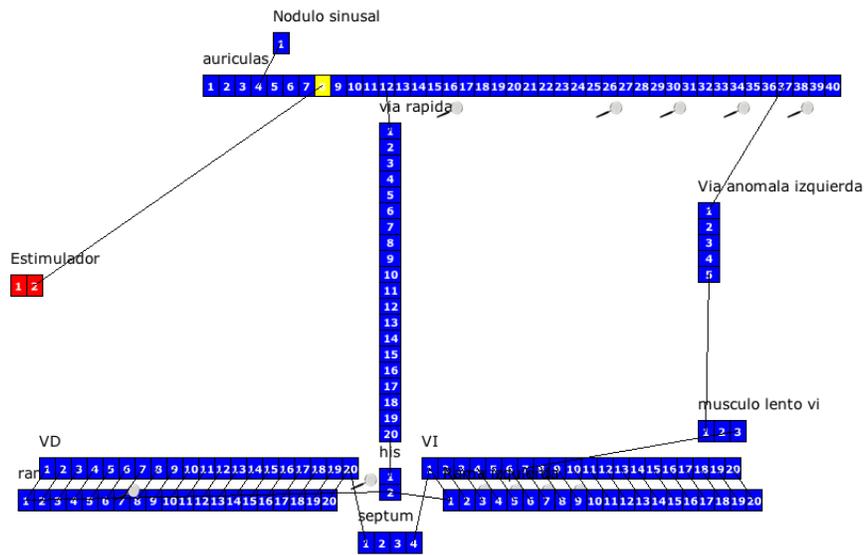


Figura 4.23 2. La secuencia comienza con el estimulador actuando sobre la celda 8 de las aurículas.

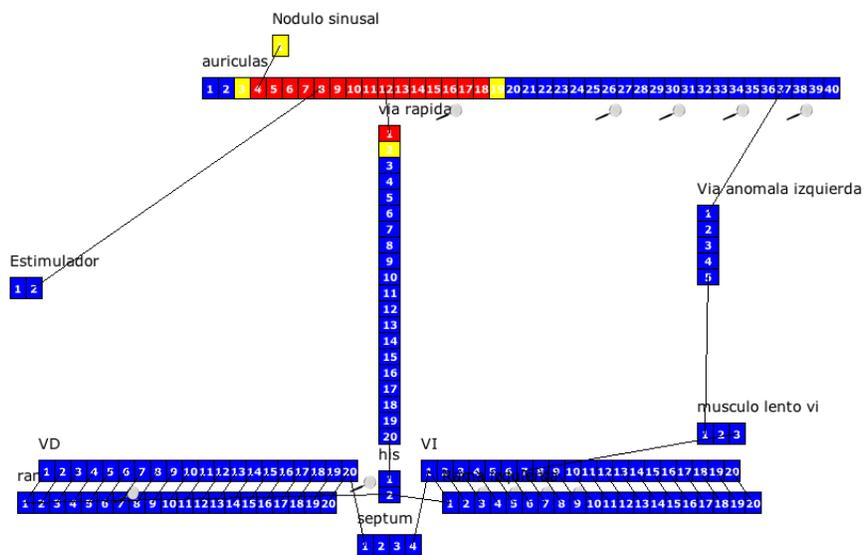


Figura 4.24 3. Poco después el estímulo llega al nódulo sinusal, el cual será relevado por el estimulador en la función de marcapasos del corazón.

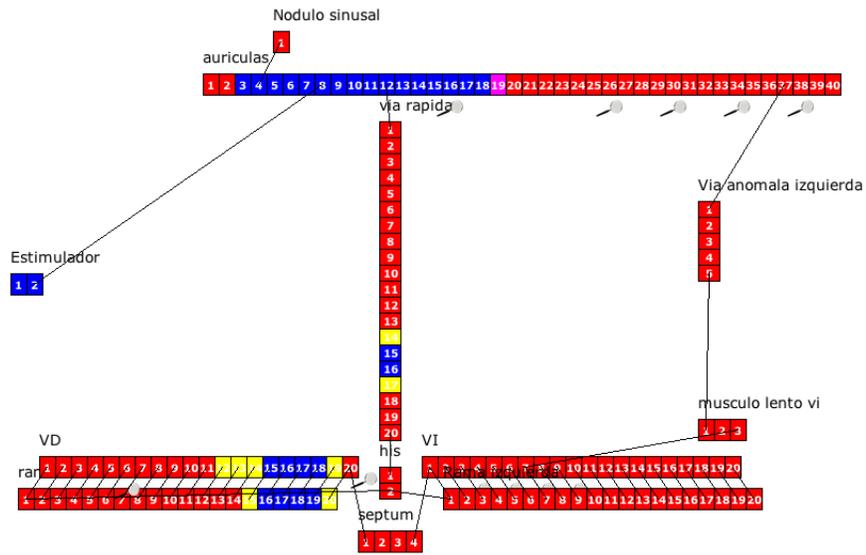


Figura 4.25 4. Aunque el estímulo externo es precoz respecto del automatismo sinusal, el comportamiento no cambia en términos cualitativos: el estímulo conducido por la vía anómala izquierda toma precedencia por sobre el del nódulo AV tal y como sucede en la secuencia normal que mostramos anteriormente. Mientras sigamos enviando estímulos a 600 milisegundos, el modelo responderá de esta forma, lo cual representa un ritmo cardíaco de 100 pulsaciones por minuto.

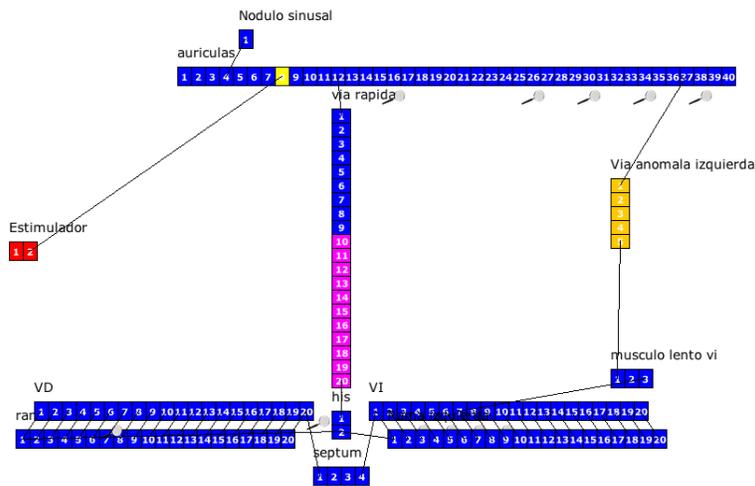


Figura 4.26 5. Luego de algunos estímulos a 600 milisegundos, estimulamos a 460 milisegundos. Este será el último estímulo externo que introduciremos en esta simulación. Si comparamos el estado del modelo en este instante con el de la Figura 4.23, notaremos dos grandes diferencias: la vía rápida aún se encuentra en parte refractaria a estímulos retrógrados y la vía anómala izquierda aún se encuentra refractaria a estímulos anterógrados. Más adelante veremos que esta última diferencia será trascendental para el comportamiento del modelo.

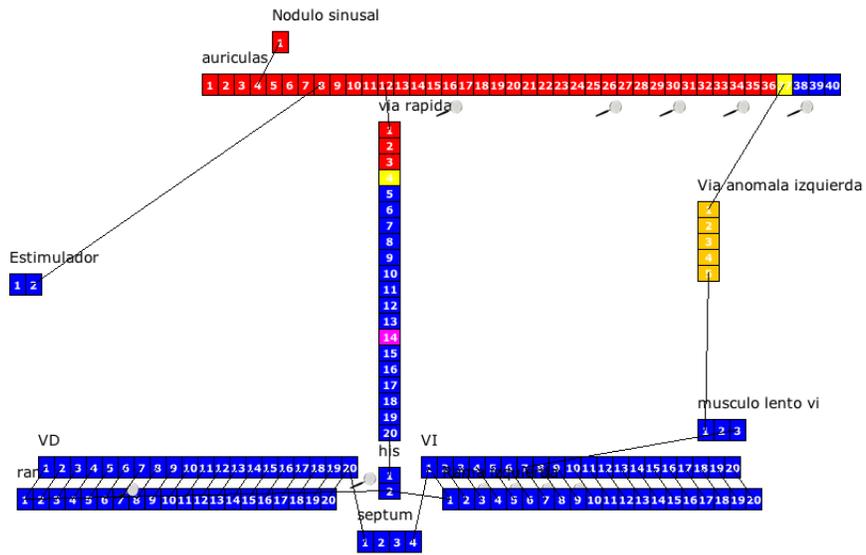


Figura 4.27 6. Cuando el estímulo llega a la vía anómala izquierda, esta aún es refractaria anterógrada, por lo que el estímulo no se propagará por allí. Esto modifica sustancialmente el comportamiento del modelo: a partir de ahora los ventrículos serán estimulados desde el haz de His, y este desde el nódulo AV.

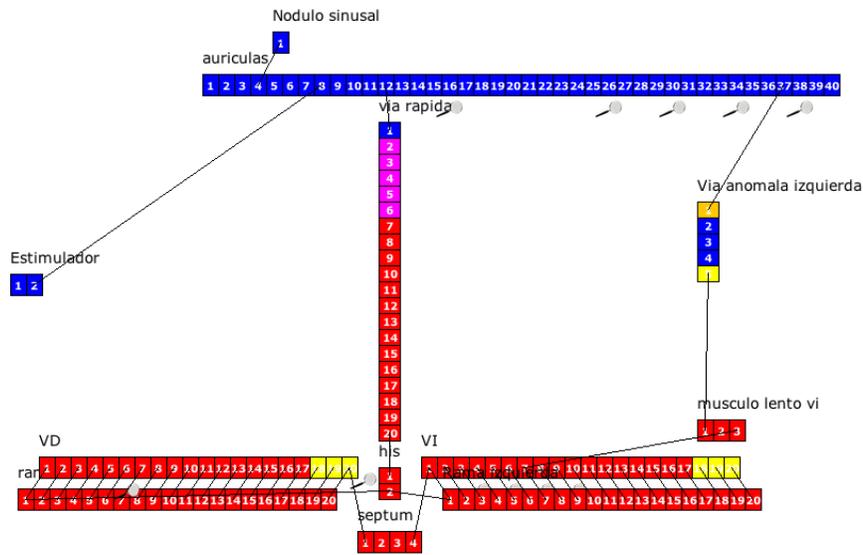


Figura 4.28 7. El estímulo reentra en la vía anómala izquierda en sentido retrógrado. Para ese momento, dicha vía ya es excitable ante estímulos retrógrados.

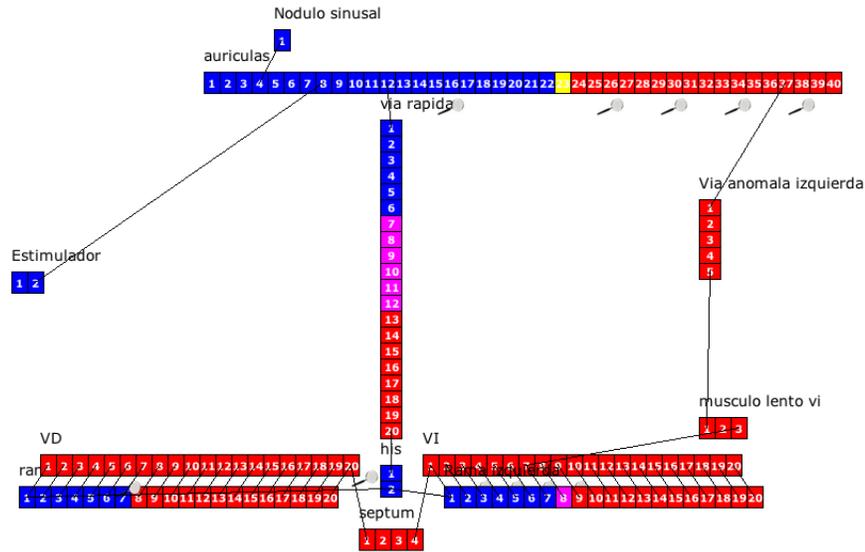


Figura 4.29 8. El estímulo vuelve a las aurículas en sentido retrógrado, a través de la vía anómala izquierda. Por otro lado, la vía rápida ya está repolarizándose y estará excitable para el momento en el que este estímulo la alcance.

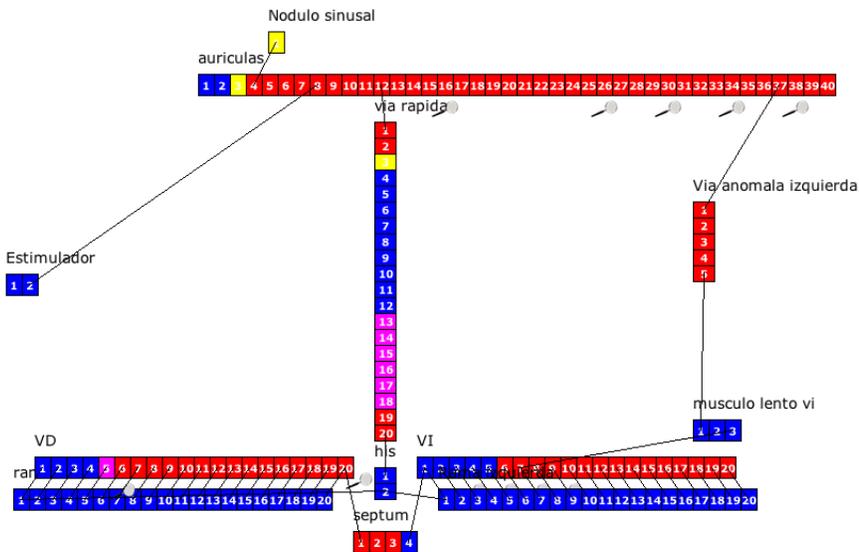


Figura 4.30 9. Vemos cómo efectivamente el estímulo vuelve a entrar por la vía rápida en sentido anterógrado. Además, este estímulo toma precedencia por sobre el nódulo sinusal.

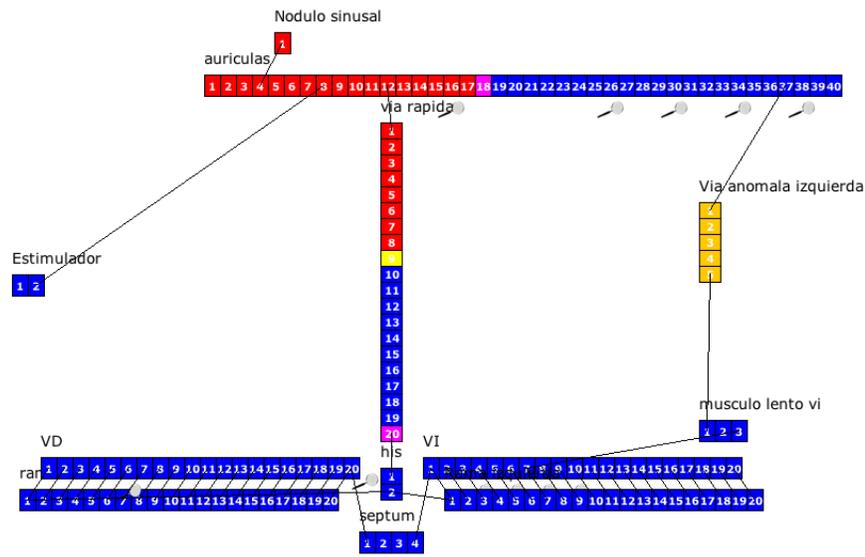


Figura 4.31 10. Mientras el estímulo avanza en sentido anterógrado a través del nódulo AV, la vía anómala izquierda vuelve a ser excitable en sentido retrógrado. Esto significa que, a menos que se produzca algún automatismo ectópico o se introduzca un nuevo estímulo externo, el estímulo volverá a reentrar en la vía anómala izquierda, regenerando una y otra vez la secuencia que comienza en la Figura 4.28. Este ciclo se repite indefinidamente con un período de 460 milisegundos, lo que lleva a un ritmo cardíaco sostenido de 130 pulsaciones: estamos en presencia de una taquiarritmia reentrante, con un circuito anatómico y funcionalmente definido en el modelo y concordante con el EEF real.

4.2.2.2. Estimulación externa ventricular

En el ejemplo anterior mostramos cómo puede simularse un estudio en el transcurso del cual se introducen estímulos externos en las aurículas. El modelo no limita la posibilidad de introducir estímulos en las aurículas, sino que permite hacerlo en cualquier estructura modelada. Como muestra de ello, en este caso introducimos estímulos en los ventrículos.

La Figura 4.32 muestra un estudio en paciente en el que se observan varias mediciones de 600 milisegundos consecutivas. Este ritmo es dictado a través de estimulación externa sobre los ventrículos.

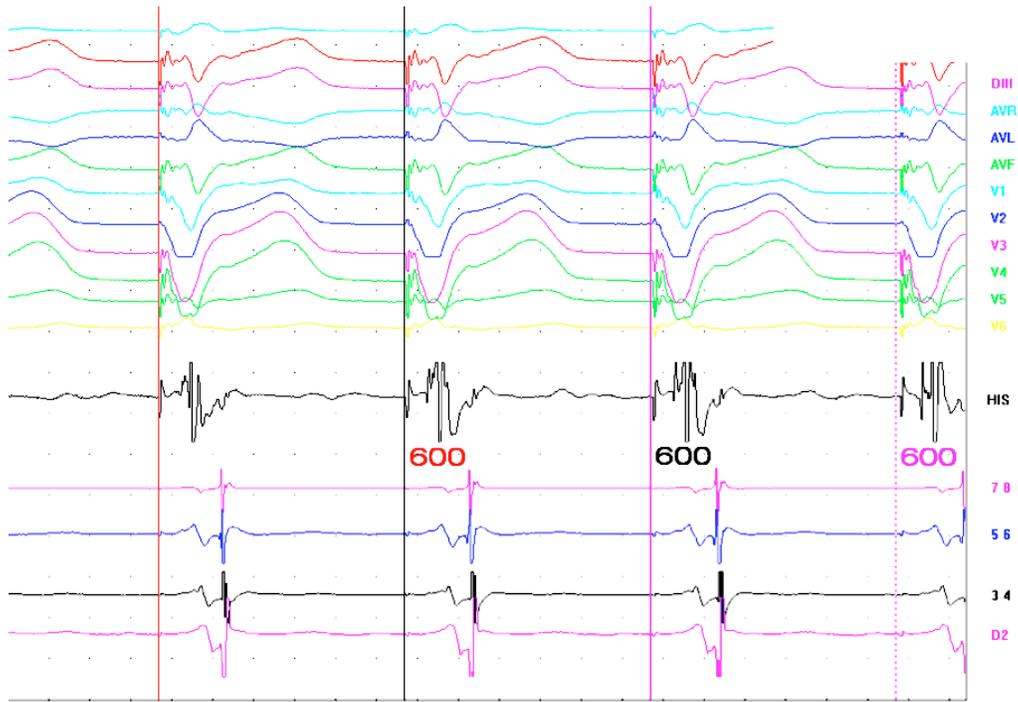


Figura 4.32 Ejemplo de estimulación externa en los ventrículos

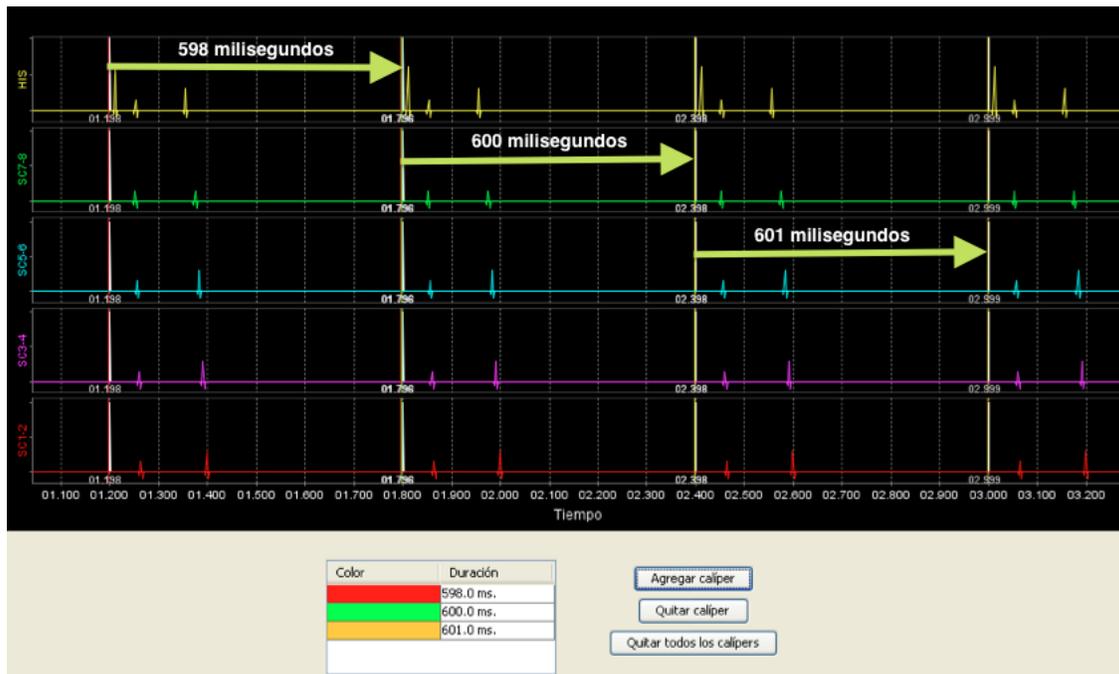


Figura 4.33 Salida del simulador para el modelo de estimulación externa ventricular

En la Figura 4.33 se pueden ver valores de mediciones análogas a las realizadas en el estudio en paciente. Las mediciones del estudio en paciente, todas ellas de 600 milisegundos, se corresponden con mediciones de 598, 600 y 601 milisegundos en la simulación.

Esta situación se puede reproducir con el simulador con un modelo como el que mostramos en la Figura 4.34.

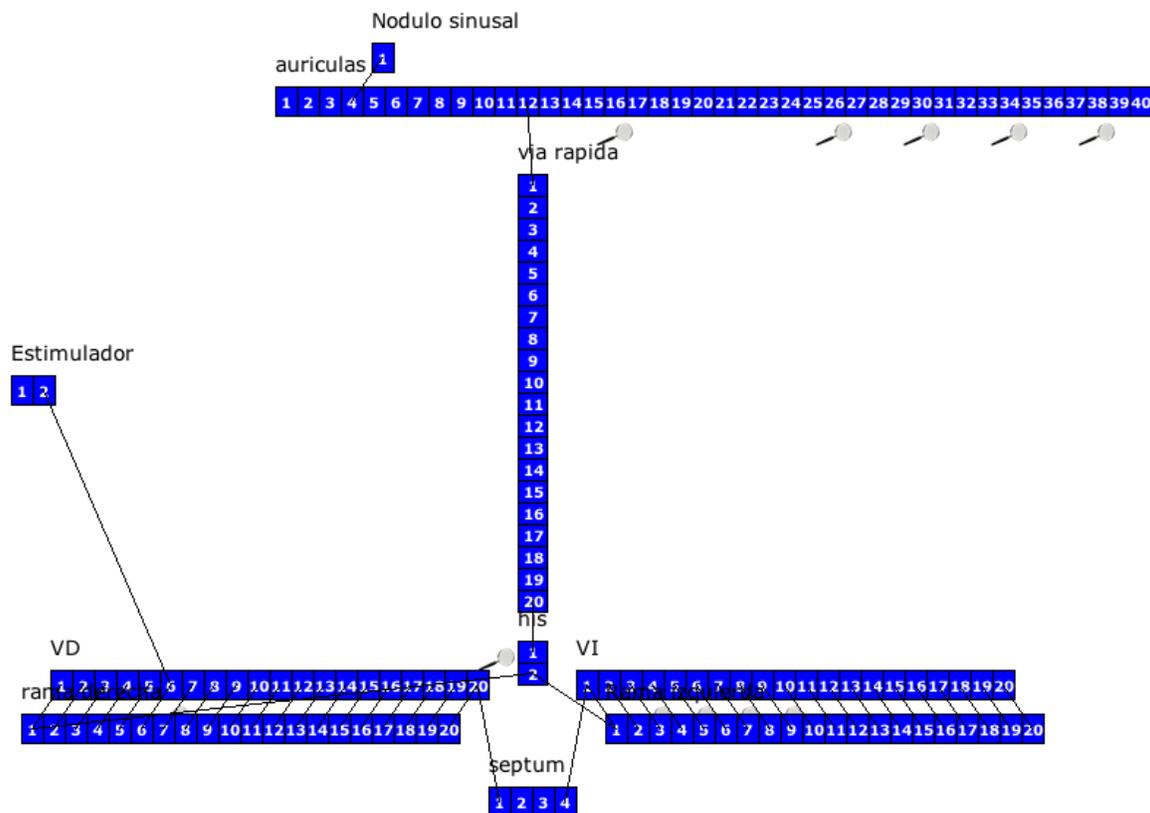


Figura 4.34 Modelo de estimulación externa ventricular

La principal característica a señalar en este caso es la conexión entre la estructura *Estimulador* y el *ventrículo derecho*. Nuevamente, el nódulo sinusal está configurado para despolarizarse cada 770 milisegundos. Dado este modelo, basta con programar una secuencia de estímulos externos a intervalos de 600 milisegundos para obtener salidas como la que podemos ver en la Figura 4.33.

4.2.3. Conducción retrógrada

Para este ejemplo, simulamos un estudio que sugiere la existencia de una vía anómala izquierda que sólo conduce en sentido retrógrado.

En la Figura 4.35 podemos ver el funcionamiento del corazón del paciente en condiciones normales.

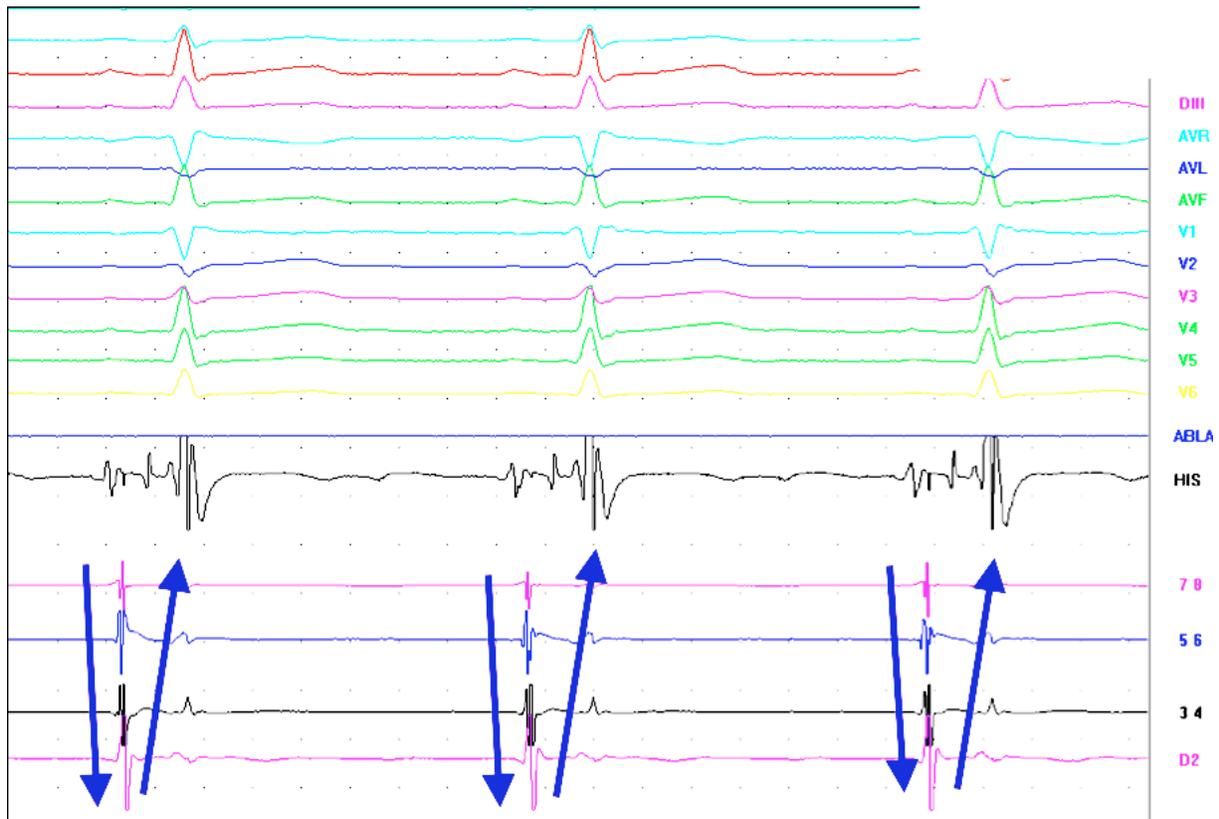


Figura 4.35 Estudio sobre paciente con vía anómala izquierda oculta.

Los picos más abruptos del canal de registro del haz de HIS (color negro) corresponden a la despolarización de los ventrículos. En los canales inferiores tenemos las señales correspondientes a electrodos ubicados en el seno coronario de derecha a izquierda. Es decir las señales 7-8, 5-6, 3-4 y D2 se corresponden a electrodos alineados de derecha a izquierda en la aurícula izquierda.

Cuando el corazón funciona con normalidad, la secuencia de activación de esas señales va de derecha a izquierda. Recordemos que el nódulo sinusal se encuentra en la pared de la aurícula derecha: desde allí comienza la despolarización auricular y avanza hacia la izquierda y hacia los ventrículos. En la Figura 4.35 las flechas descendentes remarcan esta secuencia.

Además de la activación de derecha a izquierda de los electrodos de seno coronario, en condiciones de normalidad la activación ventricular se produce después de dicha secuencia. Señalamos esto con flechas ascendentes en la Figura 4.35.

En la Figura 4.36 podemos observar el modelo que construimos para reproducir esta situación.

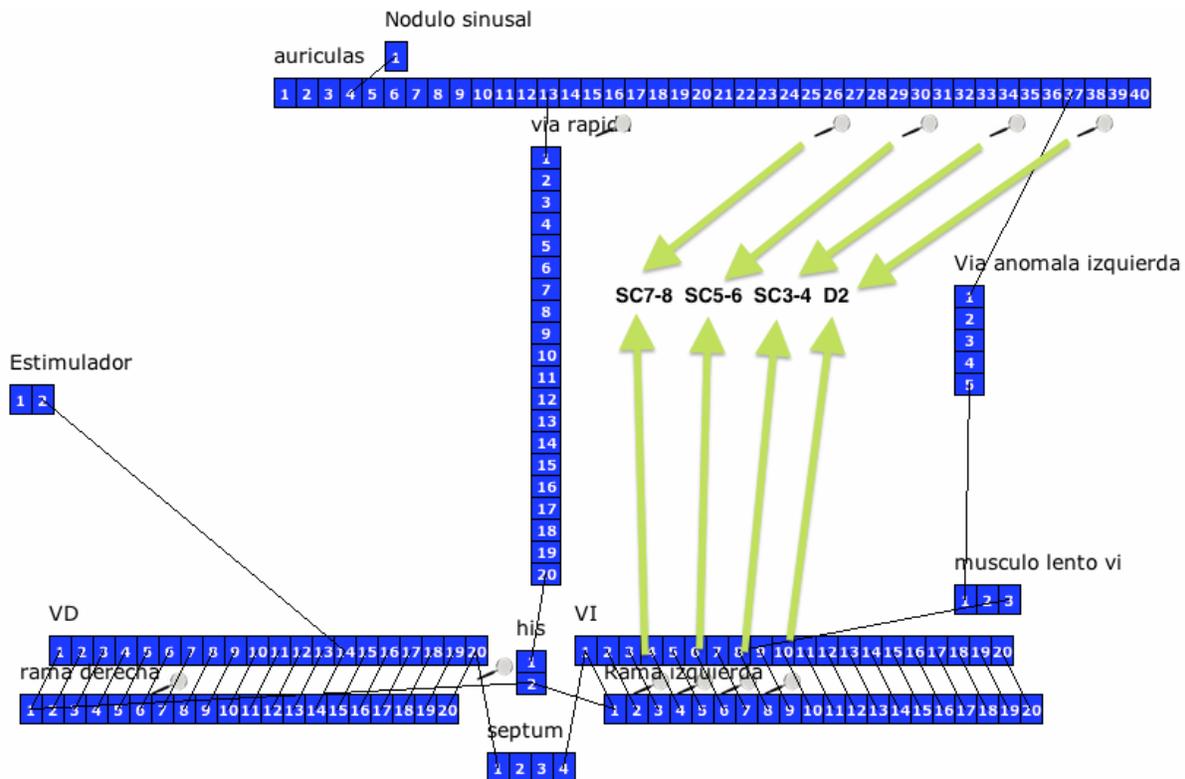


Figura 4.36 Modelo con vía anómala izquierda con conducción retrógrada

Las lupas señalan las celdas cuyas salidas serán graficadas en el simulador. El simulador permite elegir cuáles celdas serán graficadas, y en qué canal aparecerá cada una. Esto permite imitar la configuración standard (como la que vemos en la Figura 4.35), y a la vez brinda la posibilidad de personalizar la salida para realizar simulaciones específicas.

En un estudio en paciente, los electrodos del seno coronario captan activaciones tanto en las aurículas como en los ventrículos. Podemos simular esto asignándole a cada canal de seno coronario una celda de las aurículas y otra de los ventrículos. Las flechas en la Figura 4.36 señalan cómo hicimos esa asignación en nuestro modelo.

Configuramos la vía anómala izquierda para que sólo conduzca en sentido retrógrado. Si no programamos estímulos externos y dejamos que el nódulo sinusal marque el ritmo, obtenemos una salida del simulador como la siguiente.

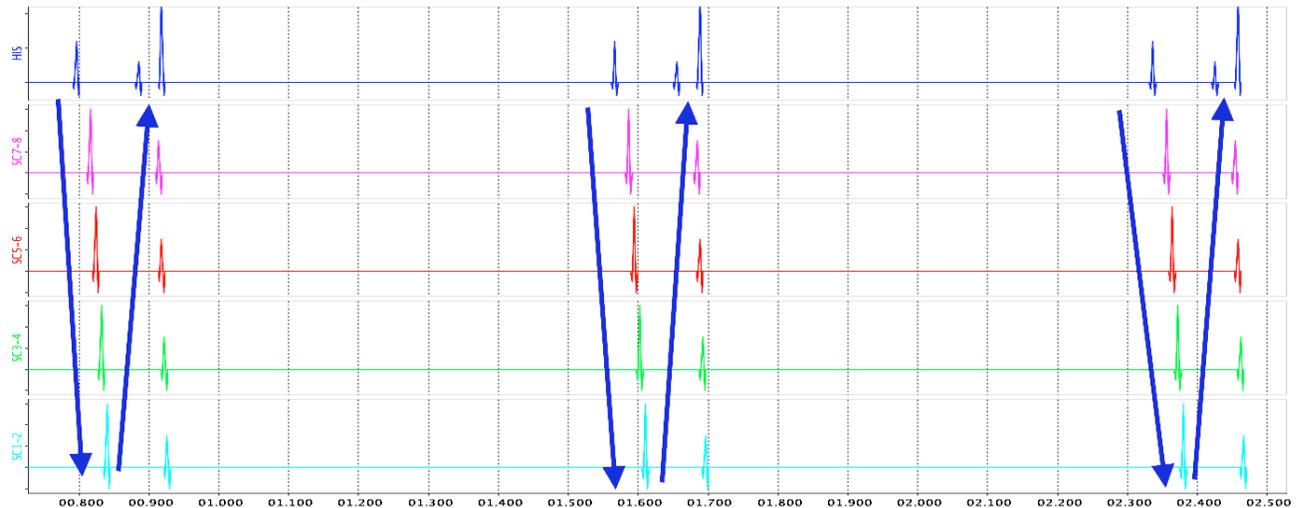


Figura 4.37 Salida del simulador sin estimulación externa

Para entender esta última figura, debemos primero aclarar cómo están compuestas las señales de cada canal.

En el canal HIS superponemos tres señales:

- Pequeña: asociada al haz de His en el modelo.
- Mediana: asociada a las aurículas en el modelo (celda 16).
- Grande: asociada al ventrículo derecho (celda 6).

En los canales de seno coronario SC7-8, SC5-6, SC3-4 y SC1-2 superponemos dos señales:

- Mediana: asociada a los ventrículos.
- Grande: asociada a las aurículas.

En la figura podemos ver cómo la activación de los electrodos de seno coronario se produce de derecha a izquierda, y es sucedida por la activación ventricular en la señal de HIS.

Al estimular el área de los ventrículos a una frecuencia superior a la del nódulo sinusal, el comportamiento del corazón cambia. En la Figura 4.38 podemos ver reflejado esto.

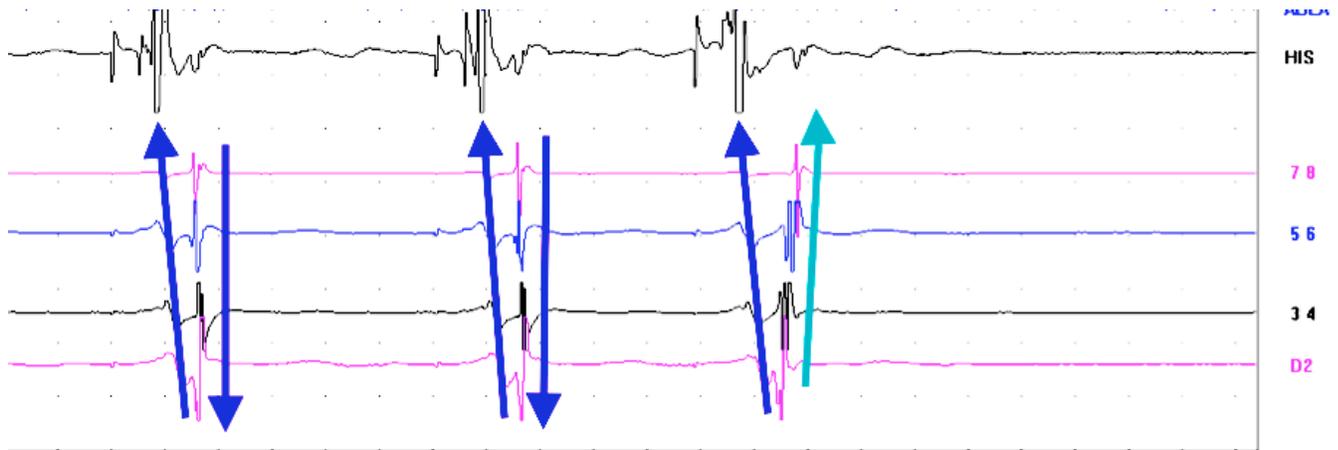


Figura 4.38 Otro momento del estudio mostrado en la Figura 4.35. En este tramo, el paciente fue sometido a estimulación externa ventricular.

En la Figura 4.38 podemos observar varios fenómenos importantes:

1. Ahora la señal ventricular antecede a las aurículas. Esto es lógico, ya que la activación cardíaca se inicia en los ventrículos y avanza en forma retrógrada hacia las aurículas.
2. Las aurículas se activan retrógradamente por dos frentes: el nódulo AV y la vía anómala izquierda.
3. Los dos primeros estímulos ventriculares producen una activación auricular casi simultánea en todos los canales. Esto se debe a que el estímulo, al avanzar por los dos frentes llega rápidamente a todos los electrodos en sus diversas ubicaciones.
4. El tercer estímulo es más precoz, lo que produce un retardo en la conducción retrógrada por el nódulo AV. En consecuencia, la activación de la aurícula registrada por el electrodo del haz de His se retrasa con respecto a las del seno coronario.
5. La activación auricular izquierda se produce casi exclusivamente a partir de la zona de inserción de la vía anómala. Por lo tanto, la activación es de izquierda a derecha casi en su totalidad, como lo indica la flecha celeste.

En el simulador, utilizando el mismo modelo que antes, programamos la siguiente secuencia de estímulos.

Cuándo	S152	Fibra	Celda
600.0		Estimulador	1
1200.0	600.0	Estimulador	1
1800.0	600.0	Estimulador	1
2180.0	380.0	Estimulador	1

Figura 4.39 Programación de estímulos sobre el mismo modelo.

Como podemos observar, la programación prevé tres estímulos a intervalos de 600 milisegundos, y un cuarto a 380 milisegundos. El comportamiento del modelo ante los primeros tres estímulos no varía, por lo que nos contentaremos con mostrar en detalle la evolución del modelo sólo ante el último de ellos.

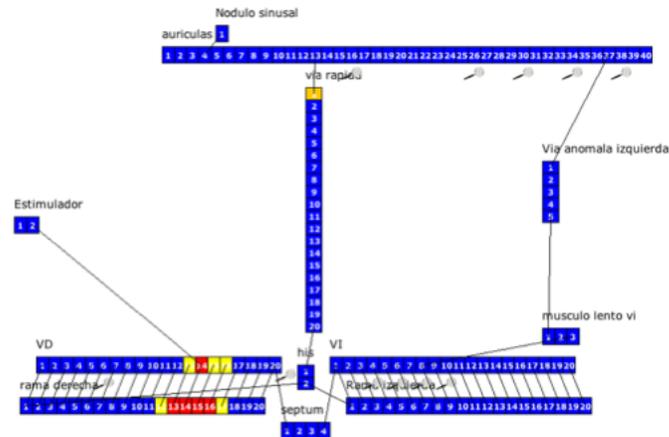


Figura 4.40 1. El estimulador introduce el estímulo en la celda 14 del ventrículo derecho. El estímulo avanzará a través del ventrículo y la rama derecha hasta llegar al His. Hasta este momento, el electrograma sólo muestra el estímulo insertado (en blanco y replicado en todos los canales).

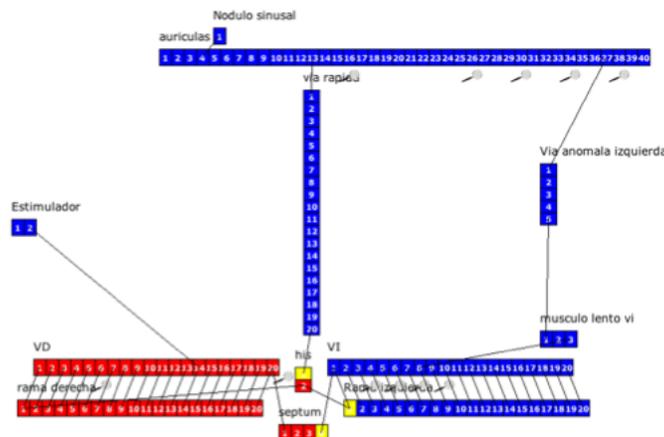


Figura 4.41 2. El estímulo despolarizó el ventrículo derecho y está por llegar al electrodo que registra el haz de His. Observamos que la vía rápida está excitada. En el canal amarillo del electrograma se ve la activación del ventrículo derecho.

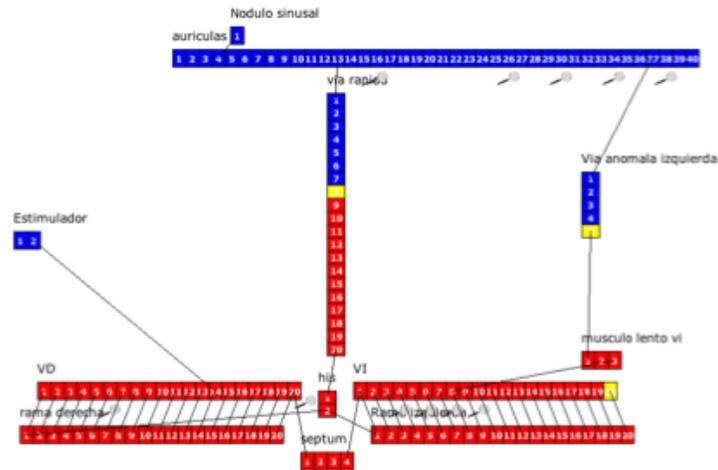


Figura 4.42 3. El estímulo avanza hacia las aurículas a través de la vía rápida y la vía anómala izquierda en paralelo. En los canales verde, celeste, fucsia y rojo del electrograma se puede apreciar la secuencia de activación de los electrodos del seno coronario del lado del ventrículo izquierdo. La activación es de derecha a izquierda porque el estímulo proviene del ventrículo derecho. Además, en el canal amarillo se registró la activación del haz de His.

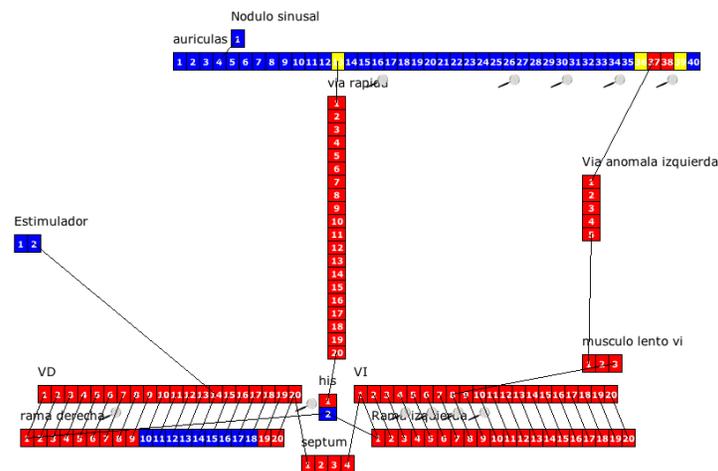


Figura 4.43 4. El estímulo alcanza las aurículas a través de la vía rápida y la vía anómala izquierda. En el canal rojo del electrograma se puede ver la activación del canal D2. Dada la ubicación de la vía anómala izquierda, el estímulo se propaga a la derecha hacia la celda monitoreada por el canal D2 y a la izquierda hacia la celda monitoreada por el canal SC3-4. Esto nos ayuda a entender por qué las señales de estos electrodos presentan picos en instantes muy cercanos en el tiempo.

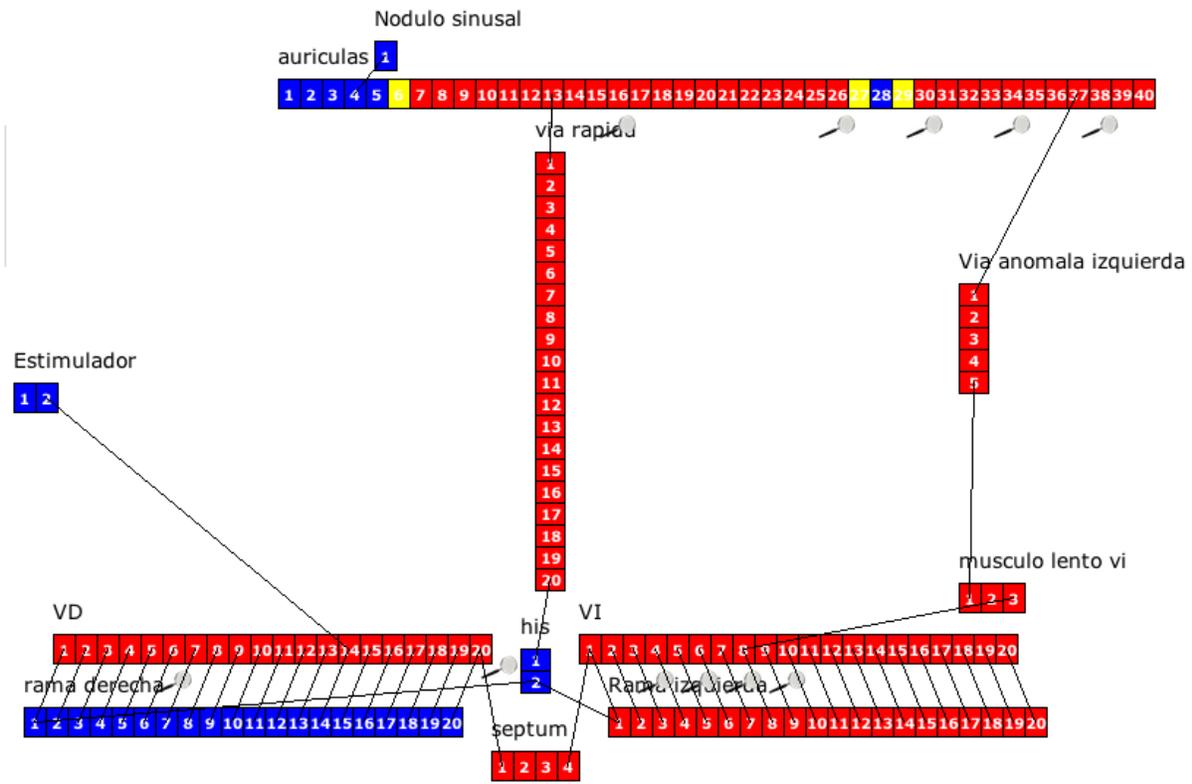


Figura 4.44 5. Los estímulos provenientes de la vía rápida y la vía anómala izquierda están a punto de colisionar. Se puede observar que las activaciones de los canales *SC5-6* y *SC7-8* son muy cercanas en el tiempo, lo cual se debe a que los electrodos correspondientes son alcanzados con pocos milisegundos de diferencia por cada uno de los estímulos, que avanzan en sentidos opuestos.

Luego de la secuencia que acabamos de ver en detalle, introducimos el cuarto estímulo externo. Esto ocurre 380 milisegundos después del estímulo externo anterior, en oposición a los 600 milisegundos entre estímulos con los que veníamos trabajando. Esta modificación ocasiona un cambio en el comportamiento del modelo, como veremos a continuación. Recordemos que la secuencia simulada que veremos se corresponde con el tercer estímulo señalado en la Figura 4.38, que muestra un lapso del estudio en paciente.

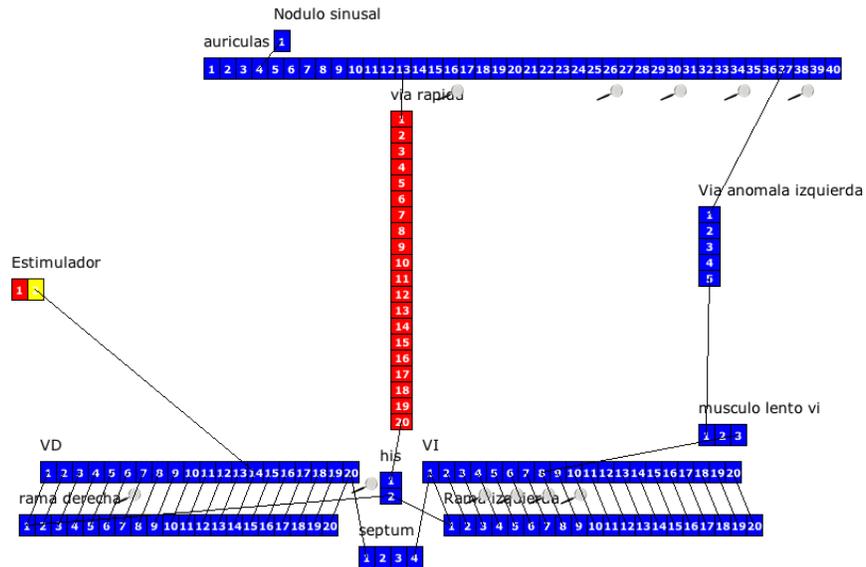


Figura 4.45 6. Introducimos el siguiente estímulo a 380 milisegundos del anterior. Podemos ver que al adelantar la estimulación, esta ocurre mientras la vía rápida aún está en estado refractario.

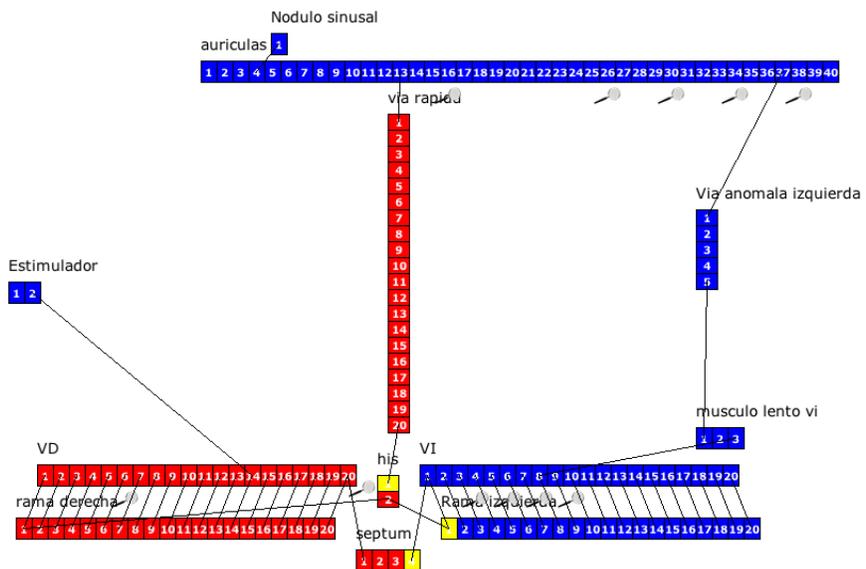


Figura 4.46 7. A diferencia del ciclo anterior, en esta ocasión cuando el estímulo alcanza al haz de His la vía rápida continúa en estado refractario. Como consecuencia de esto, veremos en los pasos siguientes que la estimulación prosigue únicamente a través de la vía anómala izquierda. Por otra parte, en el electrograma puede observarse que hasta este momento la secuencia de activación no sufre cambios respecto del ciclo anterior.

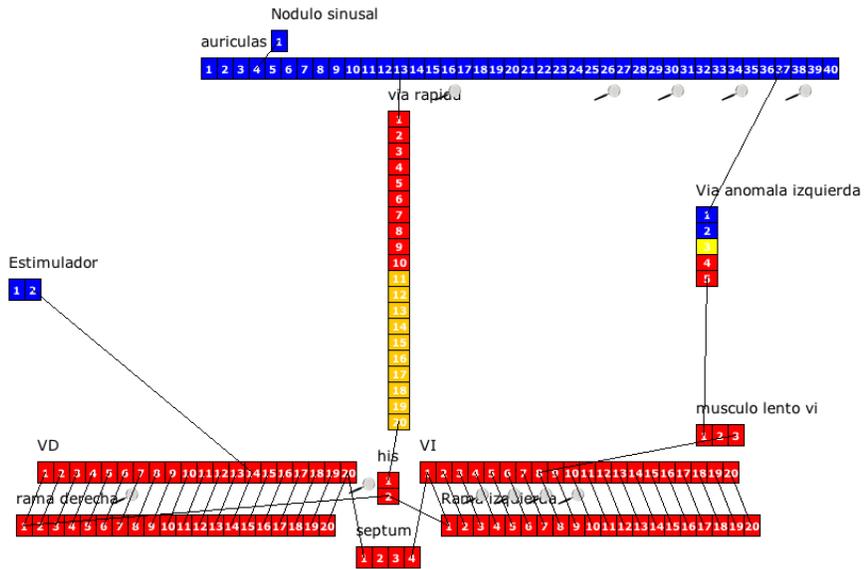


Figura 4.47 8. Sólo hay un estímulo avanzando hacia la aurícula izquierda. En el electrograma aún no se perciben diferencias respecto del estímulo anterior. Notaremos la diferencia una vez que este estímulo alcance los electrodos del seno coronario que monitorean la aurícula izquierda.

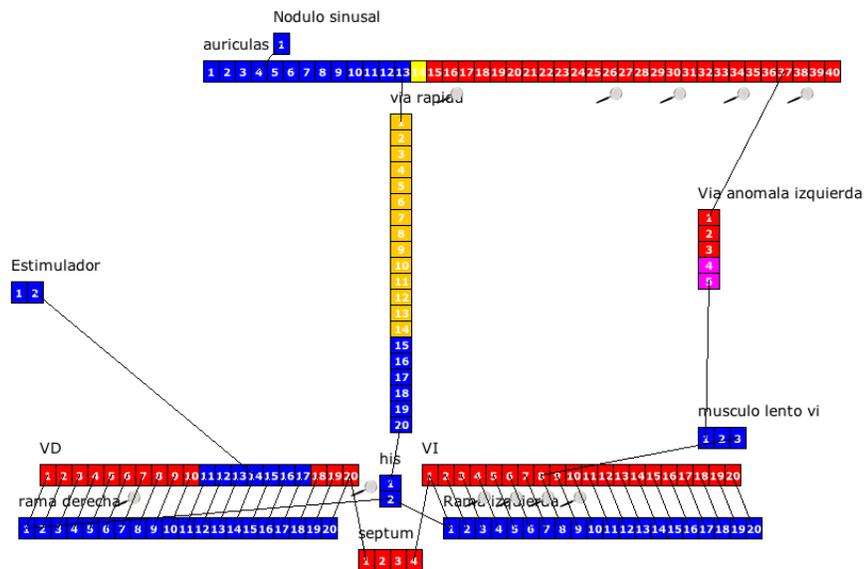


Figura 4.48 9. El estímulo avanzó en sentido retrógrado a través de las aurículas. En los electrogramas podemos observar claramente la diferencia en la secuencia de activación de los canales SC7-8 y SC5-6 entre este ciclo y el anterior.

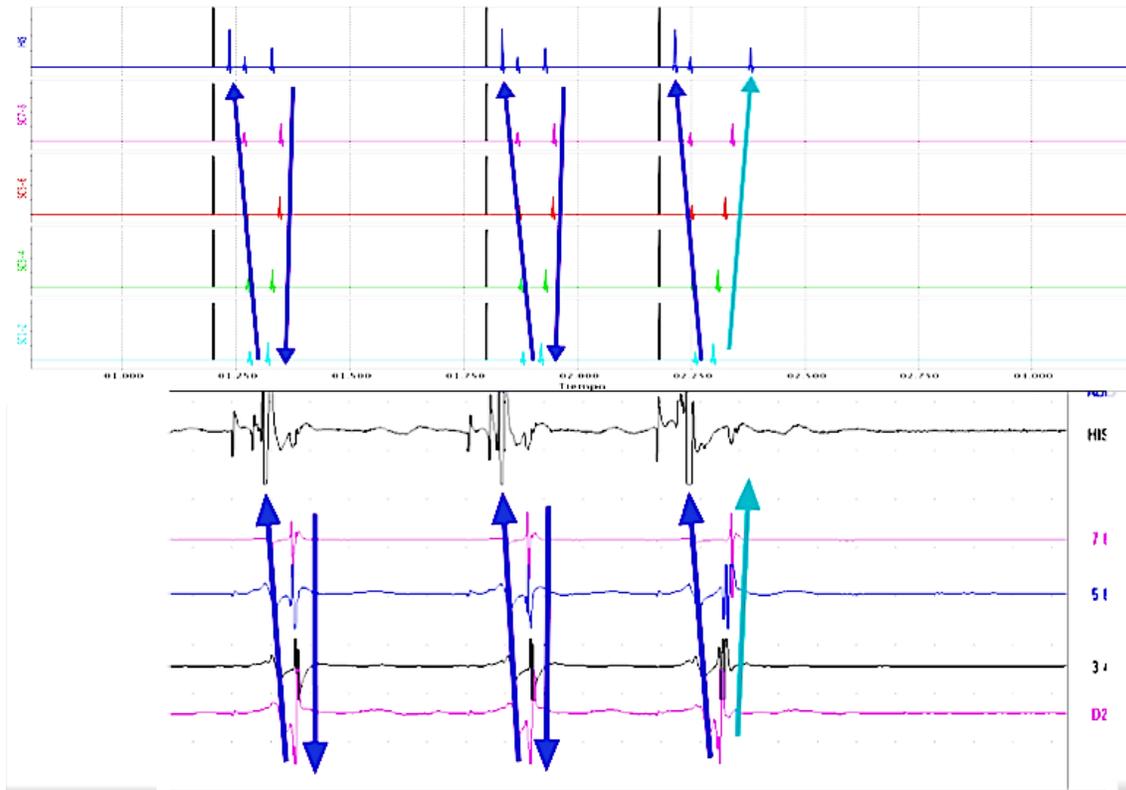


Figura 4.49 Superposición del estudio y la salida del simulador.

Una de las formas de solucionar patologías causadas por vías anómalas es mediante la terapia por ablación, a través de la cual se eliminan dichas vías. Para aplicar este tratamiento con éxito, es necesario primero identificar con la mayor precisión posible dónde se encuentra la vía anómala a tratar. En la práctica médica, los cardiólogos utilizan la estimulación externa para efectuar diagnósticos lo más precisos posible.

En el ejemplo que discutimos hasta aquí, del análisis de la secuencia de activación de los senos coronarios, las aurículas y los ventrículos puede obtenerse una buena aproximación de la ubicación de la vía anómala en cuestión. Al aumentar la frecuencia de la estimulación lo suficiente para bloquear la vía rápida, se logró aislar a la vía anómala como única fuente de estímulos desde los ventrículos a las aurículas.

Una vez logrado esto, y conociendo la ubicación de los electrodos en el seno coronario, se pudo determinar que la vía anómala se encontraba en algún punto entre el electrodo SC3-4 y el D2. Esto surge de observar que las activaciones registradas por dichos electrodos son las más precoces, mientras que las de SC3-4, SC5-6 y SC7-8 se producen claramente en secuencia.

Estas implicaciones son notables simplemente a partir de la observación del electrograma para el ojo experto de un arritmiólogo, pero para alguien que se está iniciando en la disciplina puede no ser sencillo entender los procesos subyacentes a los resultados del estu-

dio. A partir del modelo de este caso y la observación del simulador, se puede comprender qué ocurre en cada momento del estudio, y qué relaciones de causa efecto hay en juego. Entendemos que esto puede ser de utilidad con fines didácticos.

4.3. Análisis de un estudio complejo

Hasta aquí, hemos presentado ejemplos sencillos, recortados de estudios más completos, para mostrar cómo pueden simularse determinados fenómenos que suelen ser observables en este tipo de estudios fisiológicos. En esta sección, mostraremos cómo utilizamos el simulador para reproducir un estudio complejo.

Se trata de un paciente que presenta una doble vía nodal, con conducción anterógrada unidireccional de ambas vías y un haz anómalo oculto lateral izquierdo. Mediante la aplicación de extraestímulos auriculares se generó una taquicardia reentrante a través del haz anómalo. Posteriormente, se ablacionó la vía anómala, lo que resultó en un bloqueo bidireccional de ésta y el consecuente bloqueo VA.

En la Figura 4.50 podemos observar el modelo utilizado y el detalle de los parámetros críticos de las principales fibras involucradas en el circuito: las vías rápida y lenta del NAV y el haz anómalo.

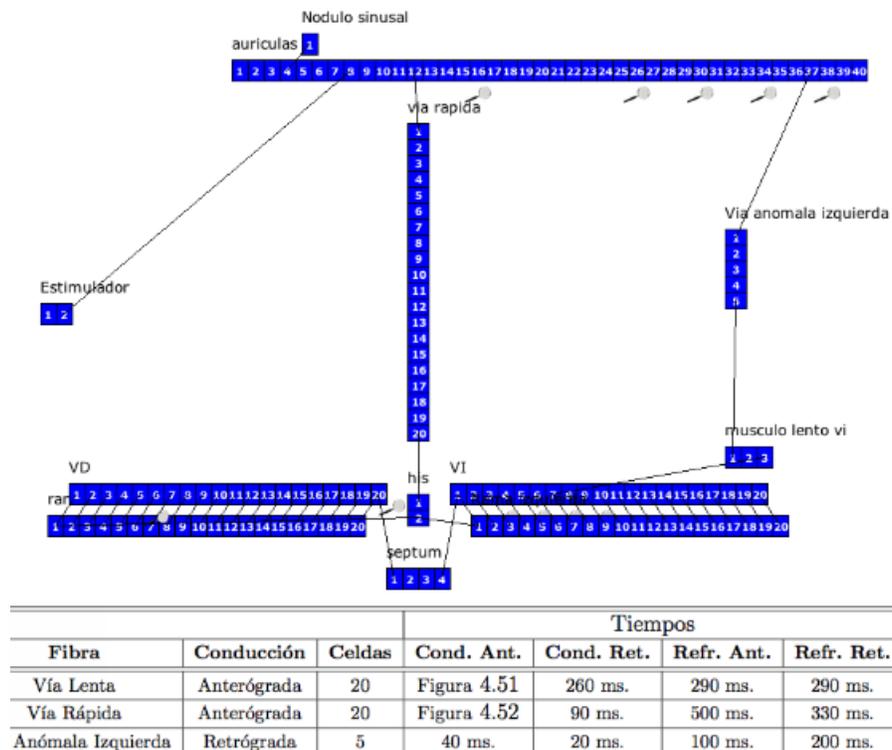


Figura 4.50 Modelo y parámetros.

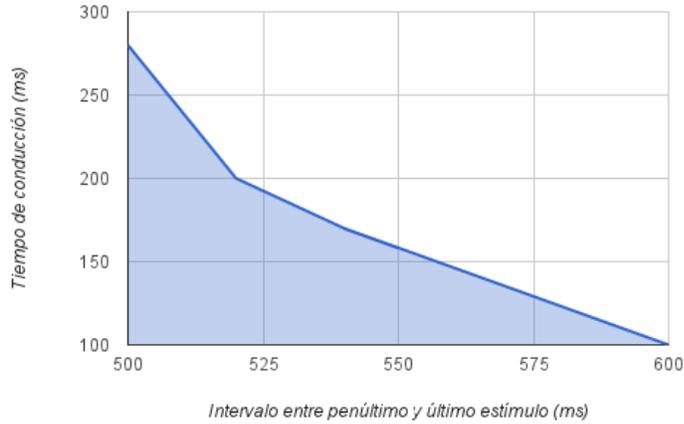


Figura 4.51 Conducción anterógrada en función de la frecuencia de estímulos en la Vía Lenta.

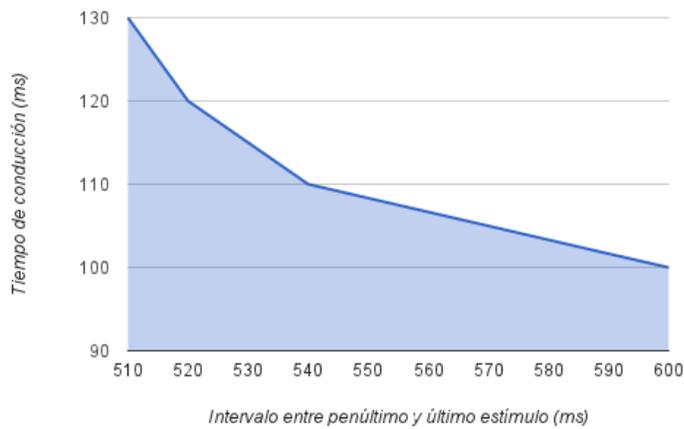


Figura 4.52 Conducción anterógrada en función de la frecuencia de estímulos en la Vía Rápida.

Con este modelo, iniciamos la secuencia de estimulación auricular, aplicando una serie de cuatro estímulos regulares a 600 milisegundos, seguida de un estímulo más precoz (extraestímulo), a 540 milisegundos.

En la Figura 4.53 podemos observar el estudio en paciente y los electrogramas simulados. Observemos los valores de los estímulos regulares, el extraestímulo y el intervalo AV (entre la activación de las aurículas y los ventrículos).

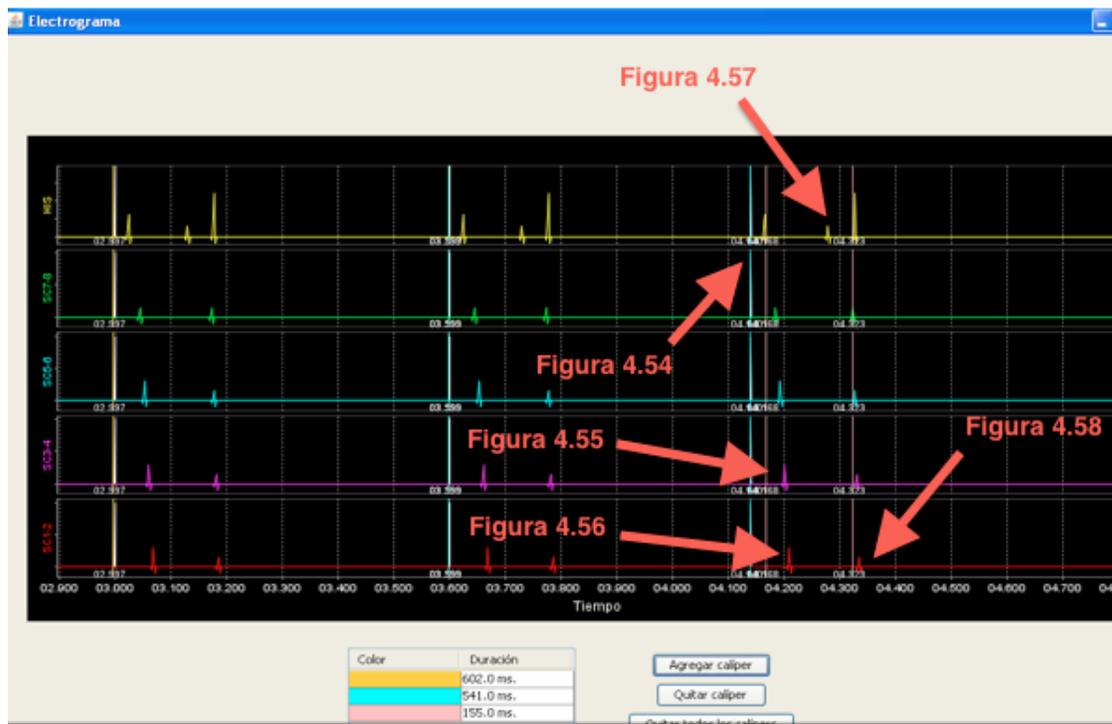
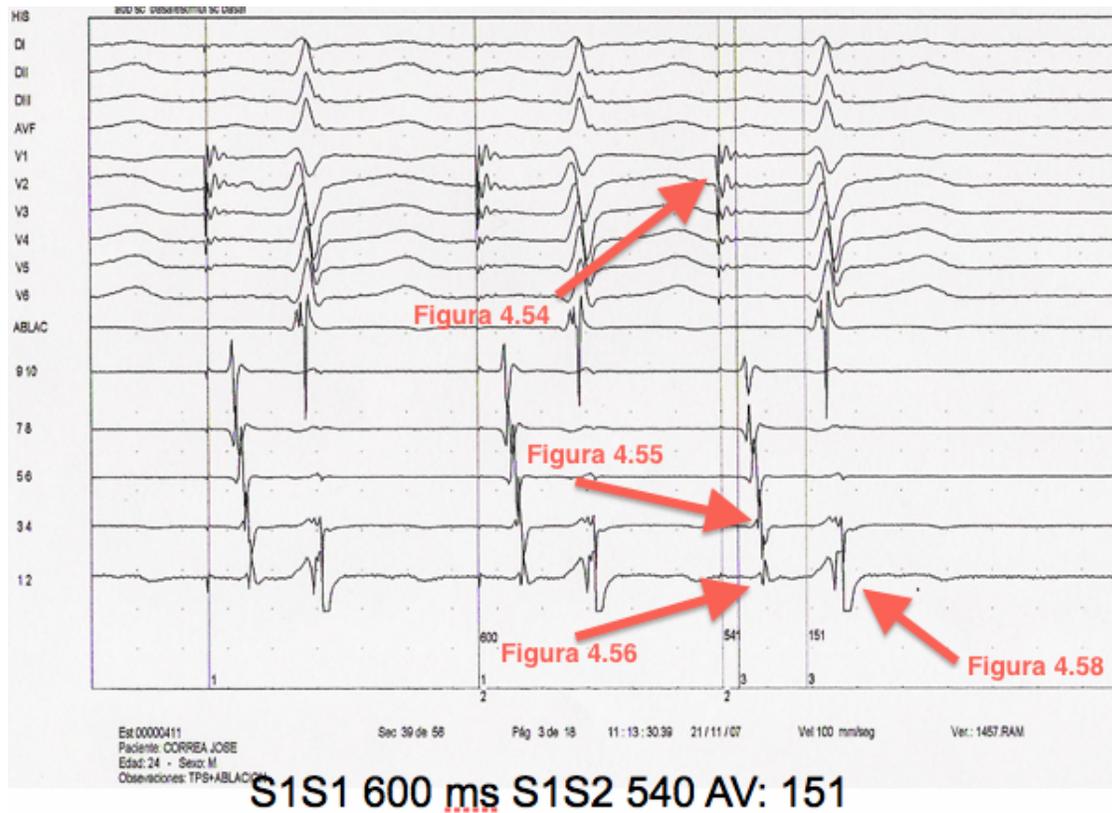


Figura 4.53 Estudio en paciente contrastado con electrogramas simulados.

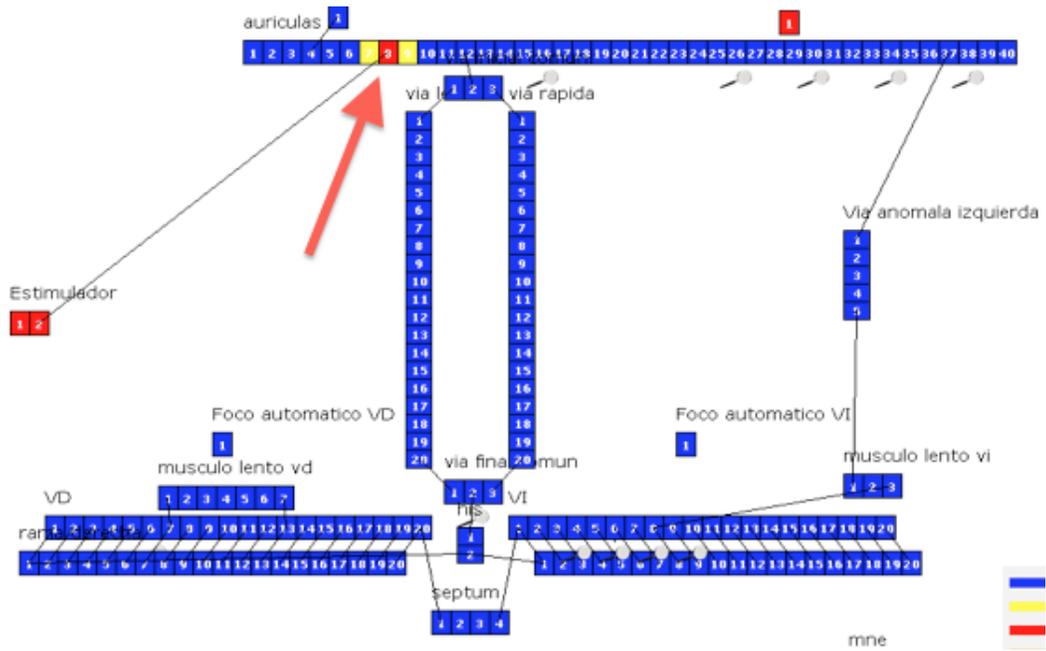


Figura 4.54 Las aurículas se despolarizan a partir del estímulo del estimulador.

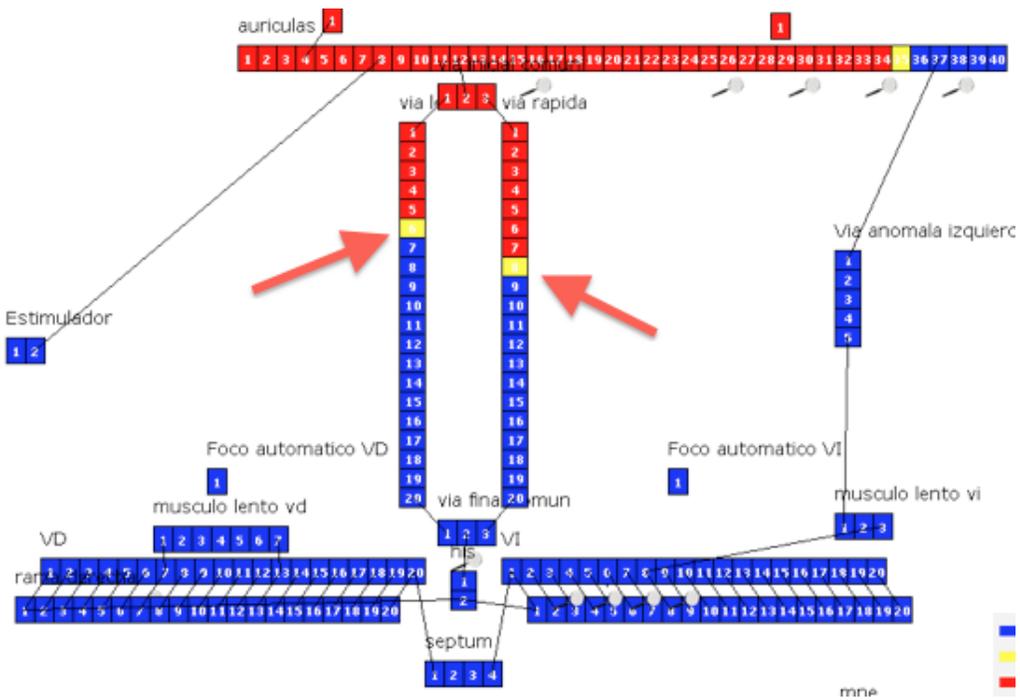


Figura 4.55 El estímulo se conduce más rápido por la vía rápida que por la lenta.

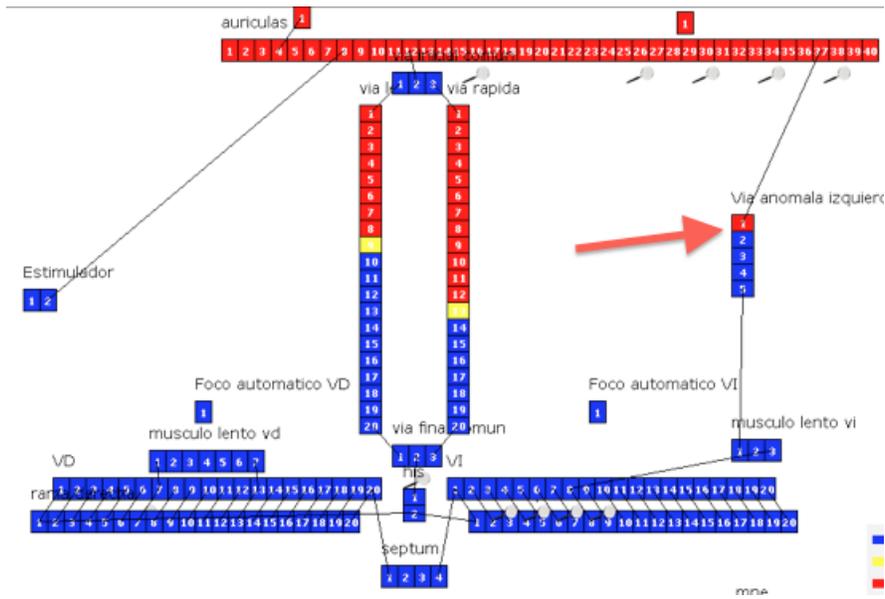


Figura 4.56 El estímulo llega a la vía anómala, pero no la puede despolarizar en sentido anterógrado ya que la conducción es unidireccional retrógrada.

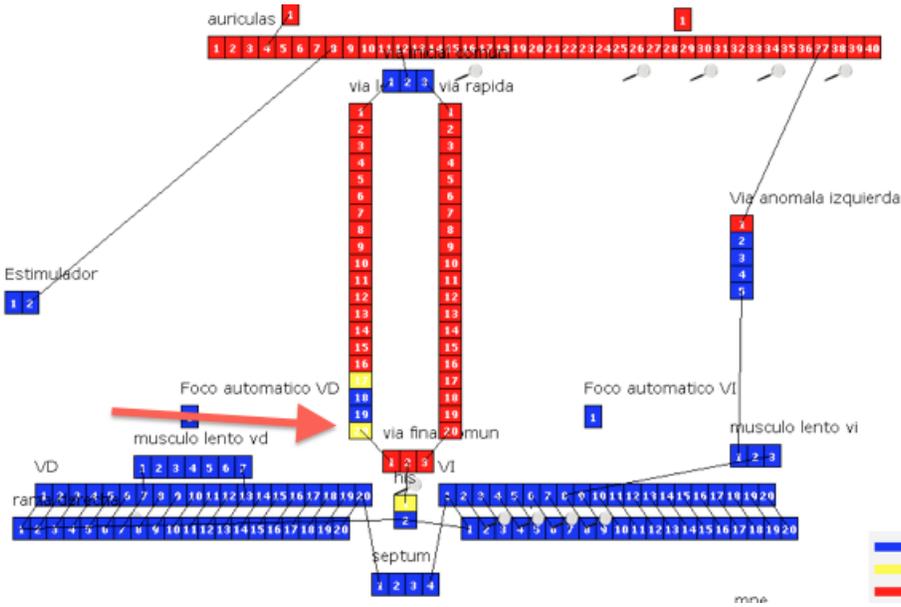


Figura 4.57 Al completar la despolarización de la vía rápida y la vía final común, el estímulo llega al extremo distal de la vía lenta, pero no lo puede despolarizar en sentido retrógrado, ya que la conducción es unidireccional anterógrada.

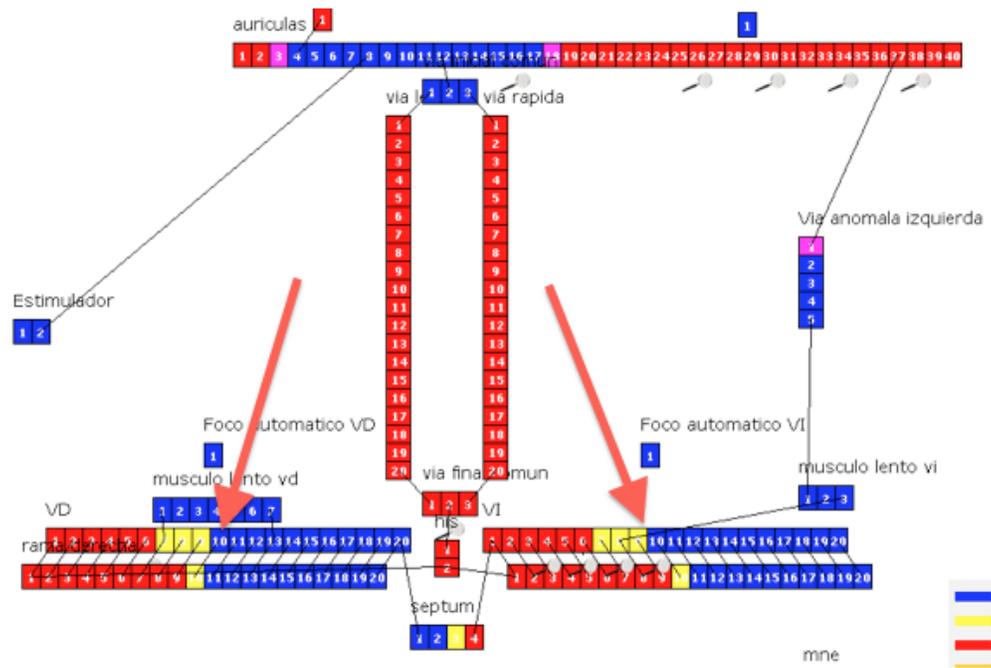


Figura 4.58 El estímulo se propaga por los ventrículos.

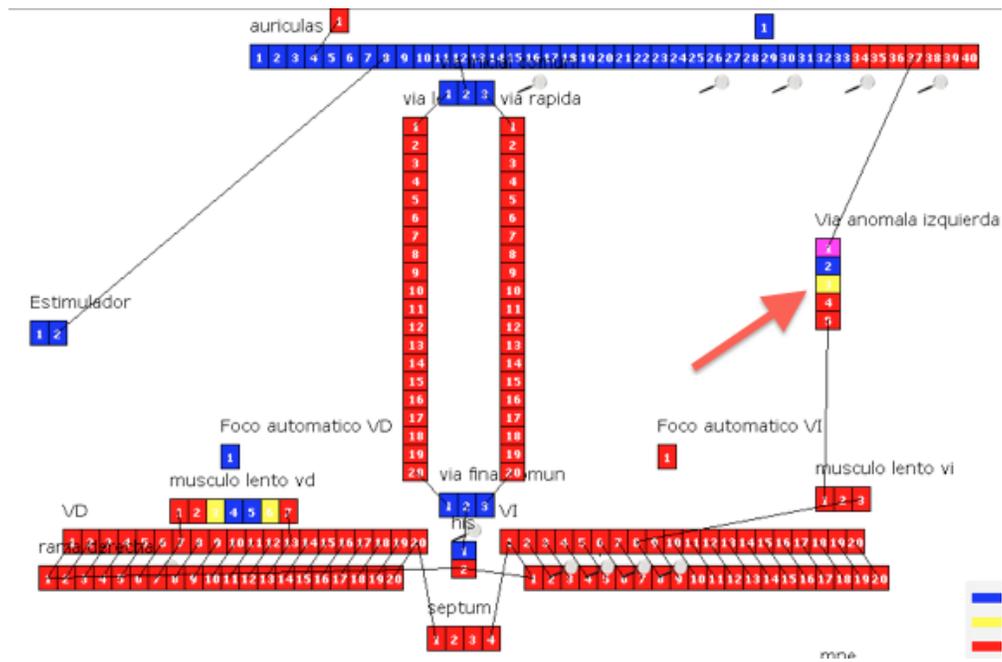


Figura 4.59 El estímulo se conduce en forma retrógrada por la vía anómala.

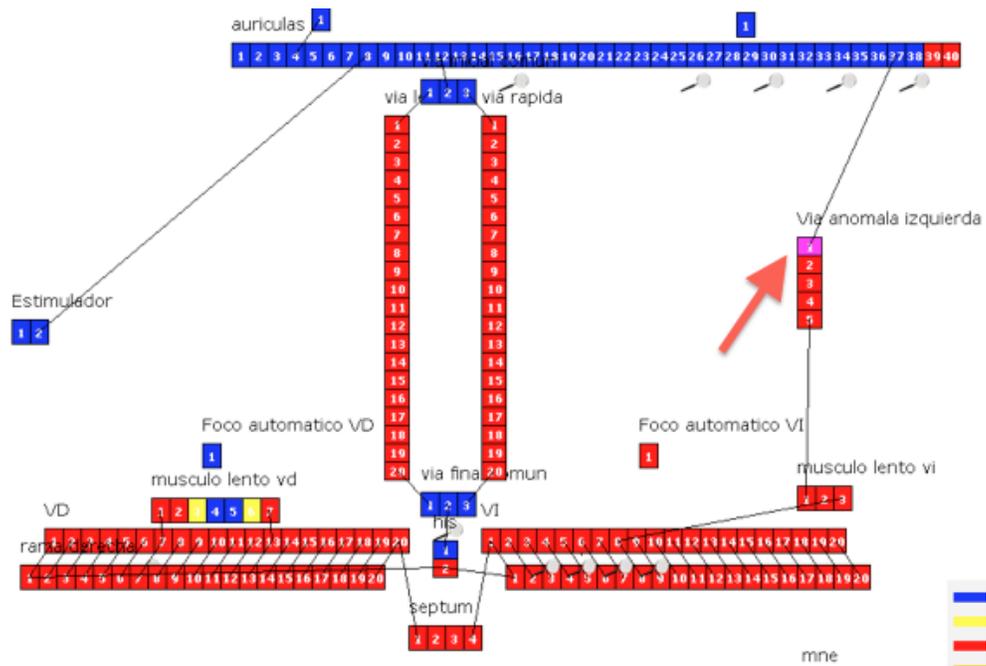


Figura 4.60 El estímulo llega al extremo proximal de la vía anómala pero la encuentra en período refractario retrógrado, por ende no puede despolarizar a la aurícula.

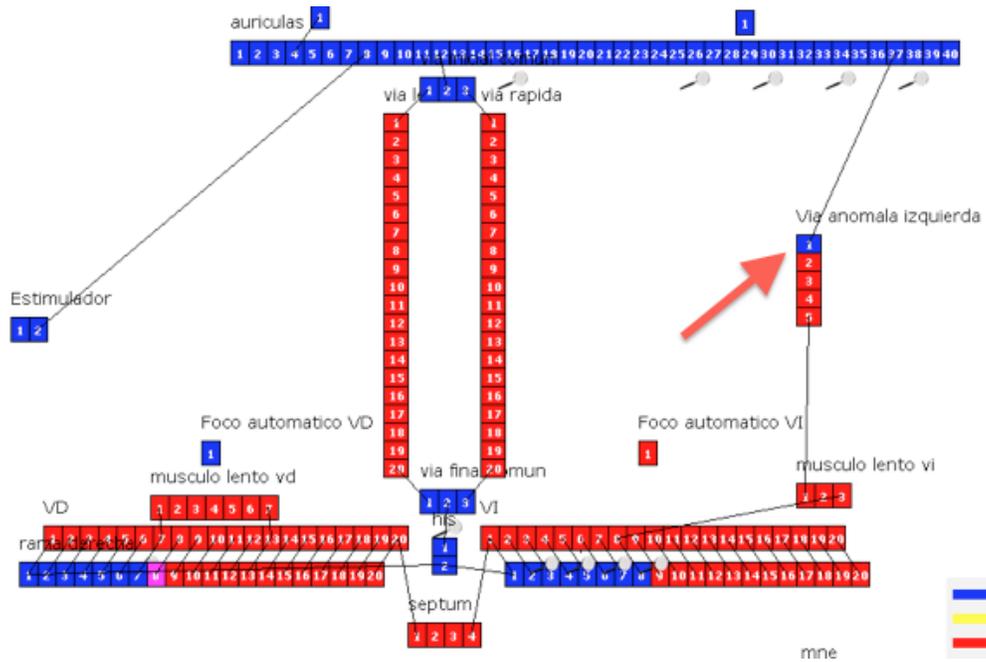


Figura 4.61 El extremo proximal de la vía anómala recupera el estado excitable.

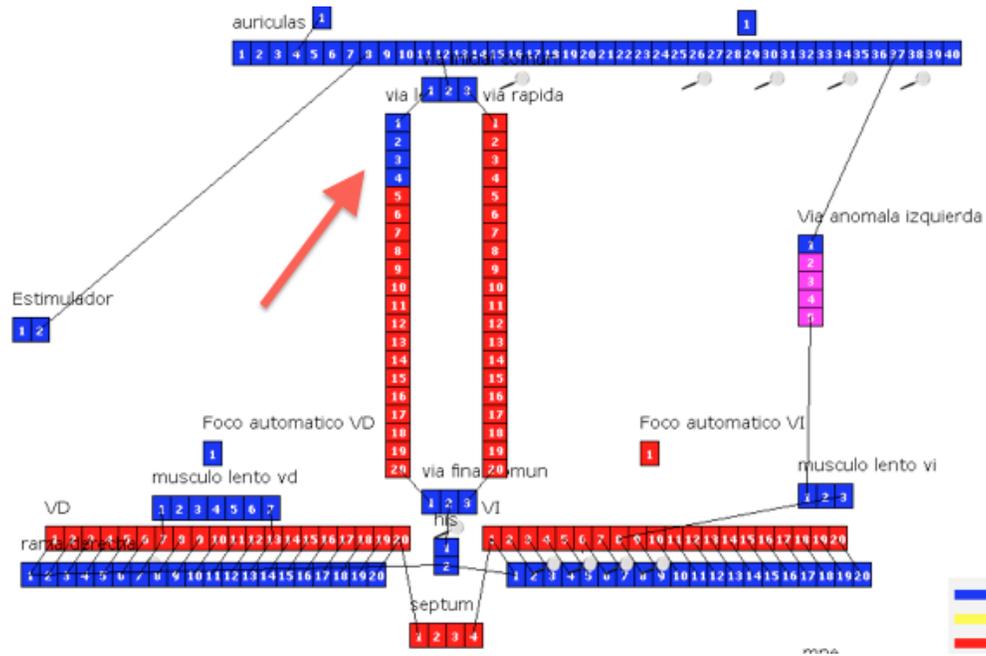


Figura 4.62 La vía lenta comienza a recuperar la excitabilidad por haber concluido su período refractario, mientras que la rápida aún continúa refractaria (debido a que tiene un período refractario más extenso).

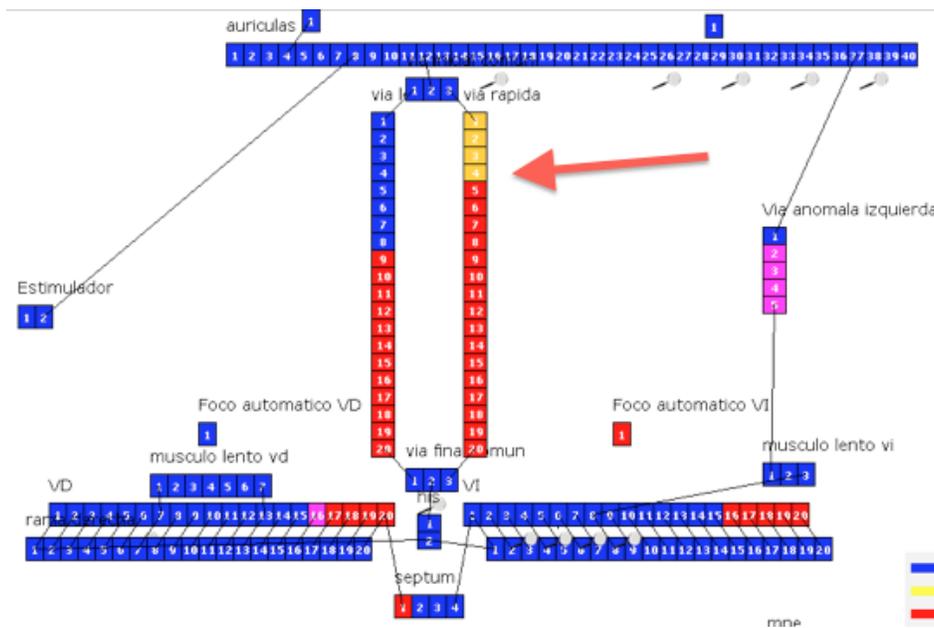


Figura 4.63 La vía rápida comienza a repolarizarse, pero manteniendo aún el período refractario anterior.

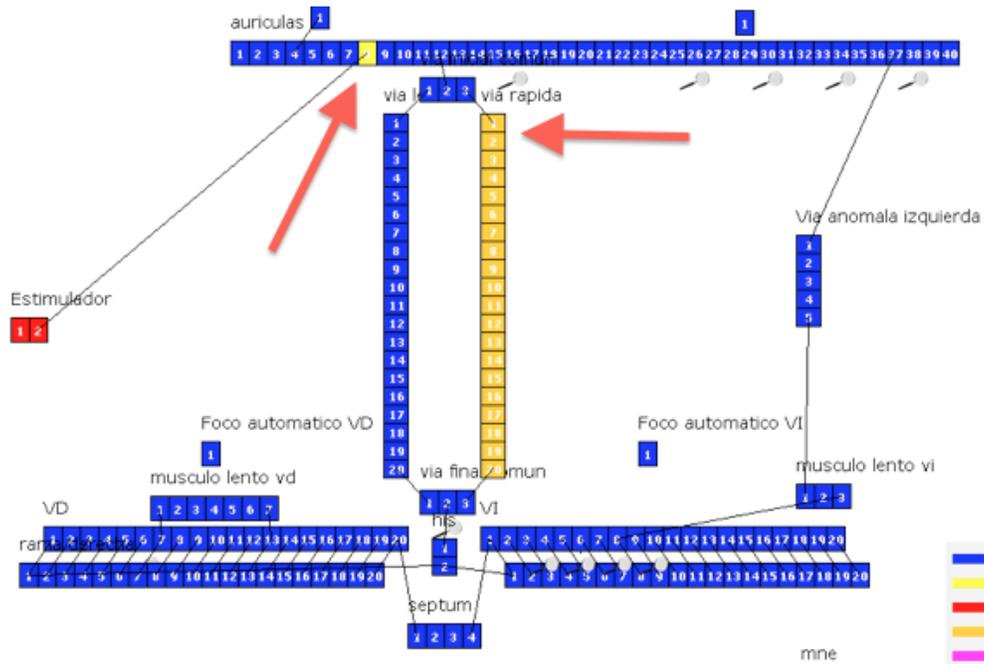


Figura 4.64 Se genera un extraestímulo a 510 ms. Observemos que cuando se emite, la vía rápida aún se encuentra en período refractario.

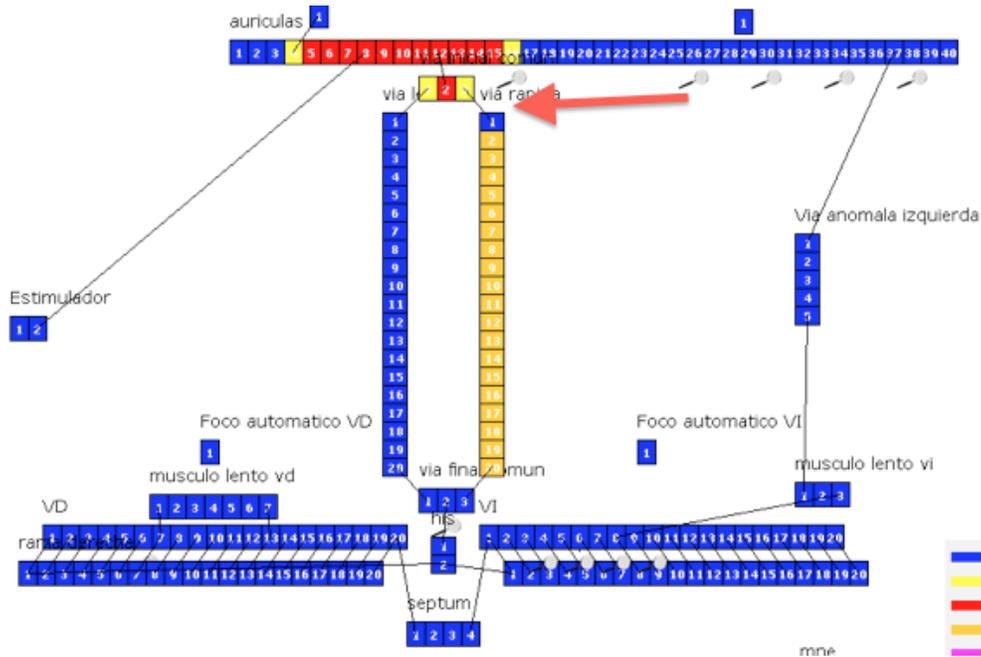


Figura 4.65 La vía rápida recupera su estado de excitabilidad pocos milisegundos antes de que le llegue el estímulo y logra conducirlo.

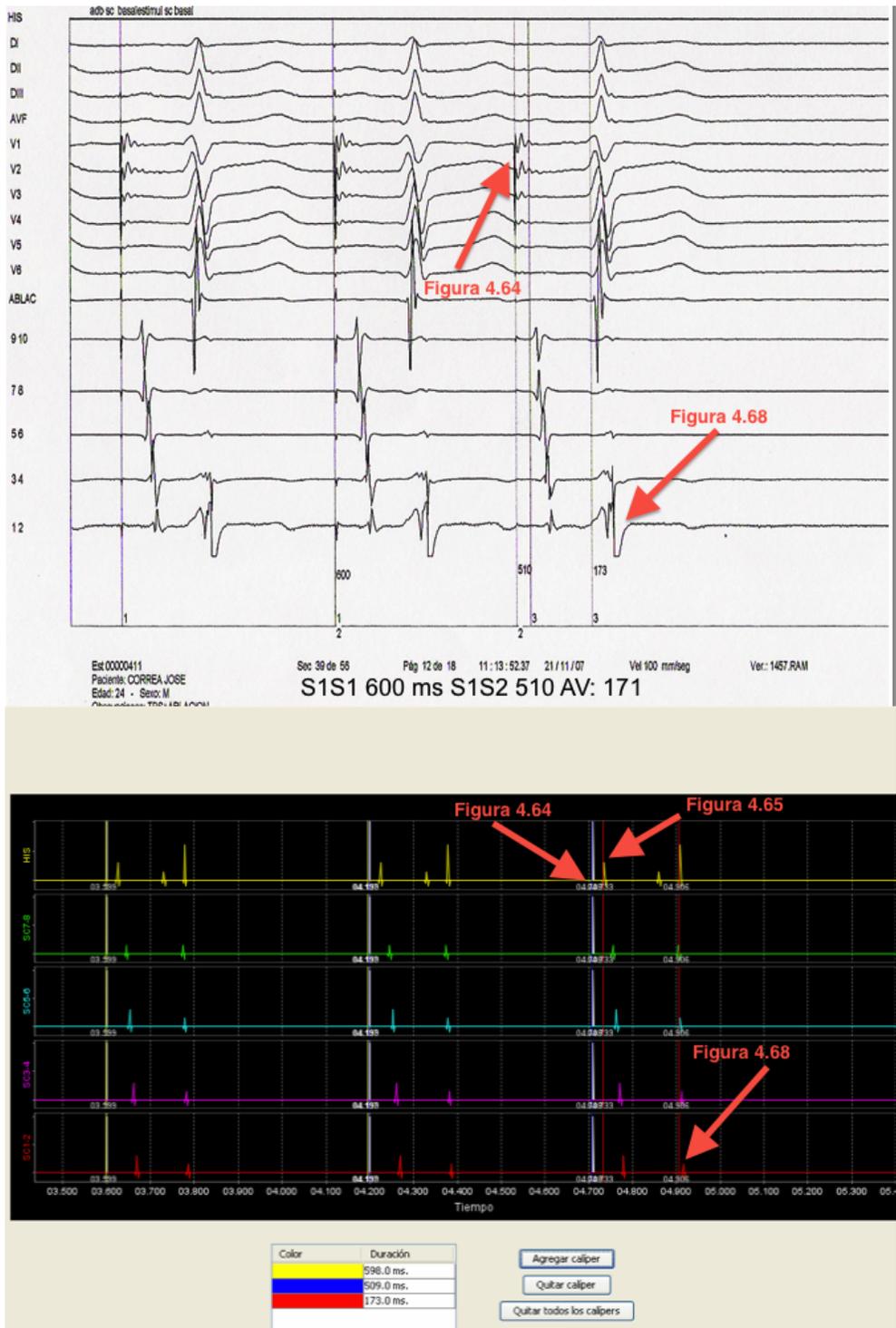


Figura 4.66 El estudio electrofisiológico y el electrograma simulado, en el momento en que se introduce un estímulo a 510 milisegundos.

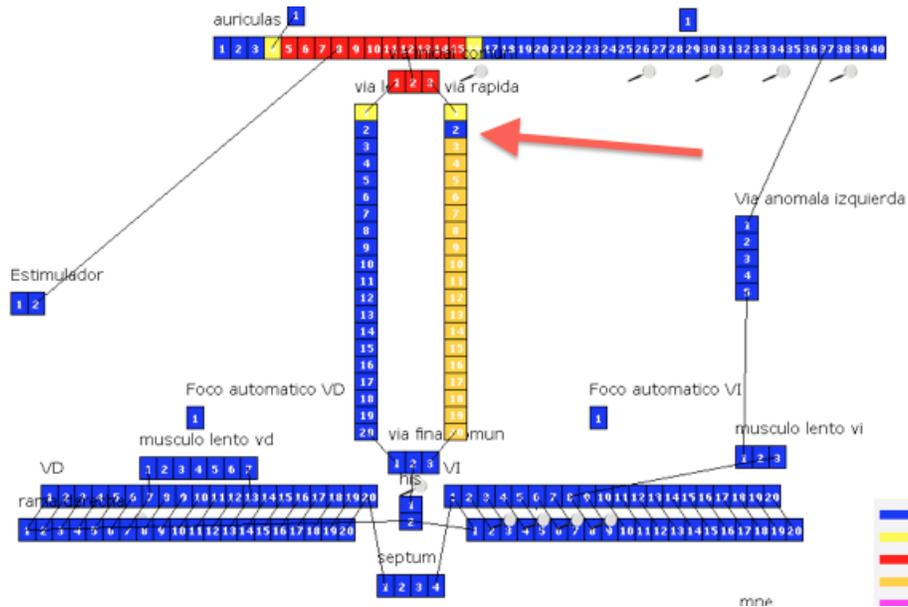


Figura 4.67 Pasaje del estímulo por la vía rápida. Observemos lo crítico de los tiempos. El estímulo se conduce siempre con el tiempo justo como para no caer en el período refractario de las celdas que tiene por delante.

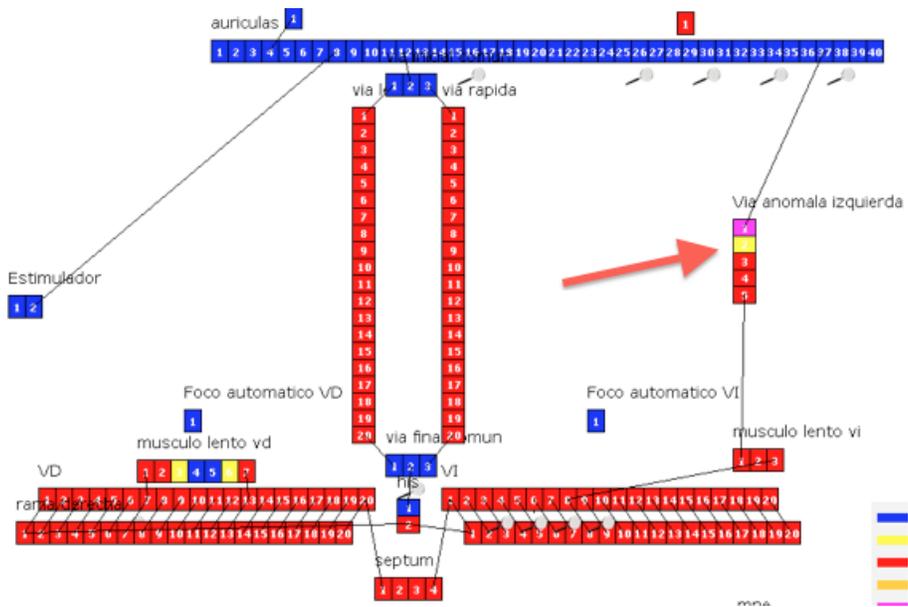


Figura 4.68 El estímulo sigue llegando al extremo proximal de la vía anómala cuando aún se encuentra refractaria y no la puede despolarizar.

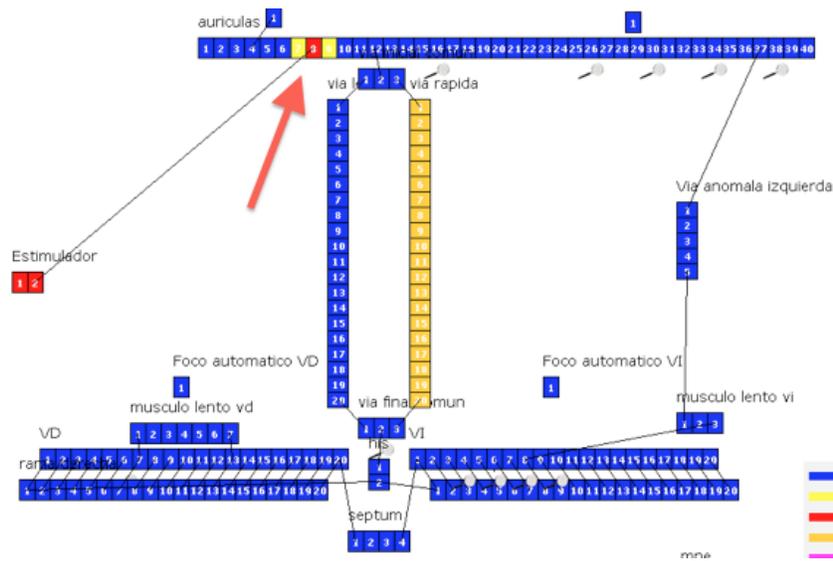


Figura 4.69 Extraestímulo a 500 ms. La situación es muy similar a la Figura 4.64, con un extraestímulo a 510 ms. Sin embargo esta pequeña diferencia resultará crítica (ver figuras siguientes).

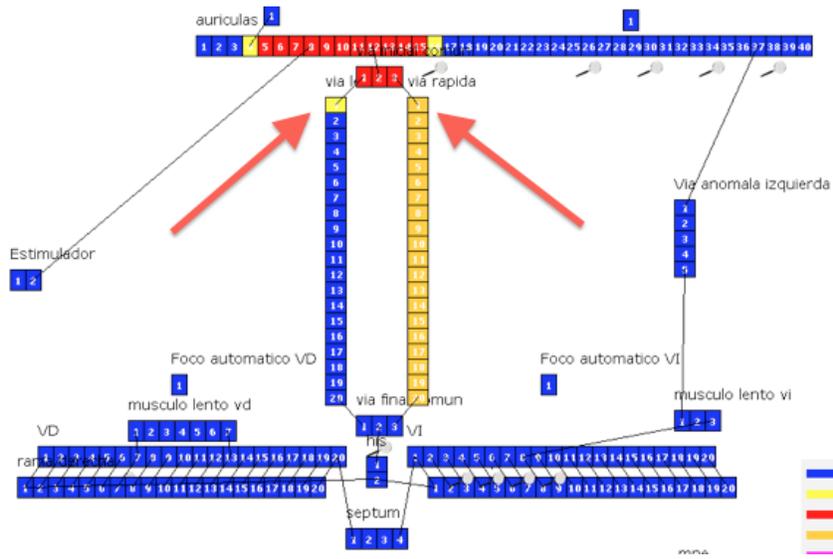


Figura 4.70 Esta vez, el estímulo llega a la vía lenta cuando aún se encuentra refractaria, por lo que no puede ser despolarizada y por ende no puede conducir el estímulo. El estímulo entonces se bloquea en la vía rápida y la conducción se produce por la vía lenta. Esto provocará un retraso en la llegada a los ventrículos y a la vía anómala, cuando ya recuperó la excitabilidad y puede conducir hacia las aurículas, produciendo el retardo en el intervalo AV observado en el electrograma.

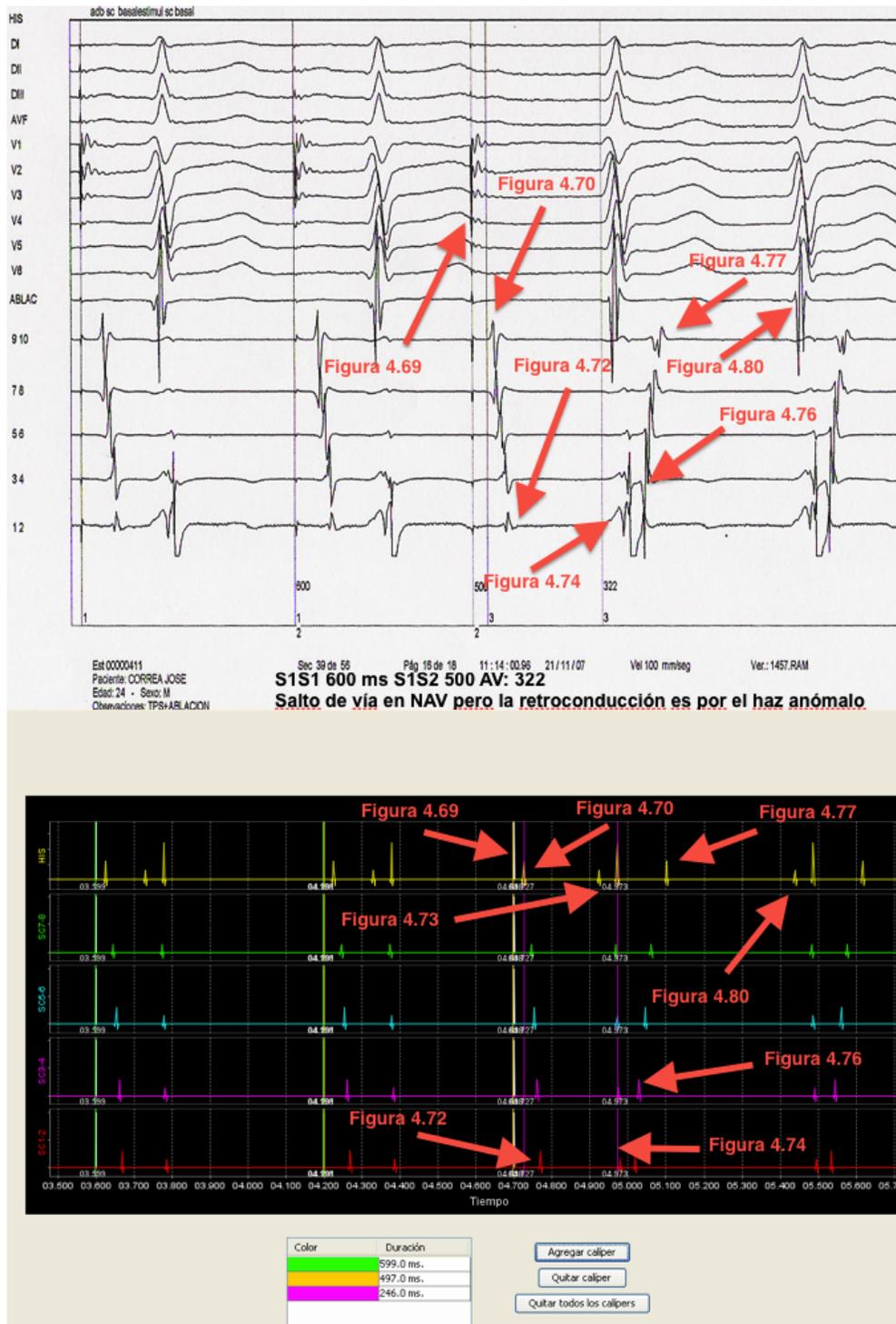


Figura 4.71 El estudio electrofisiológico y el electrograma simulado, en el momento en que se introduce un estímulo a 500 milisegundos.

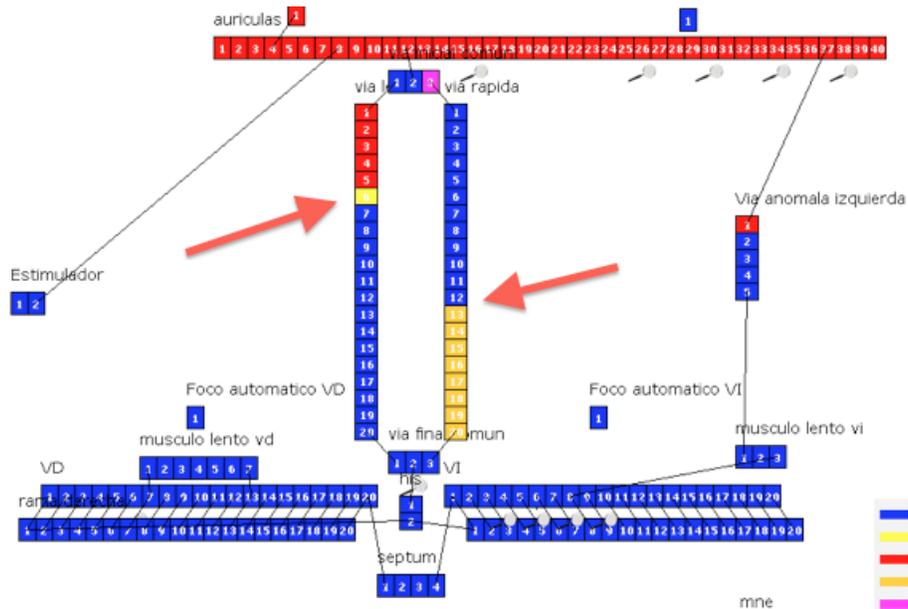


Figura 4.72 A medida que el estímulo avanza por la vía lenta, la rápida va recuperando su excitabilidad.

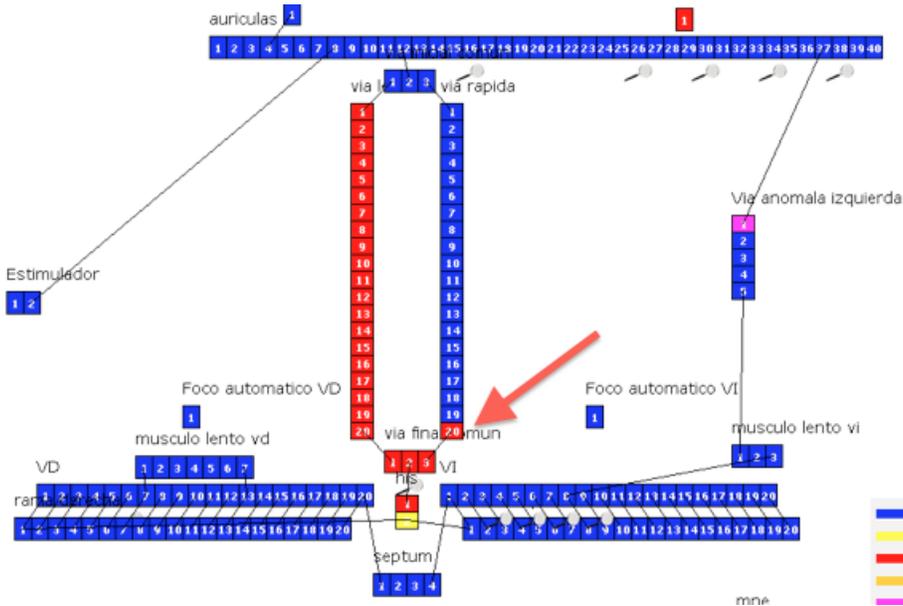


Figura 4.73 Cuando el estímulo llega a la vía final común, no conduce a través de la vía rápida en forma retrógrada, debido a que la vía sólo conduce de forma anterógrada. El extremo distal de la vía se despolariza (pero no conduce) y queda en período refractario.

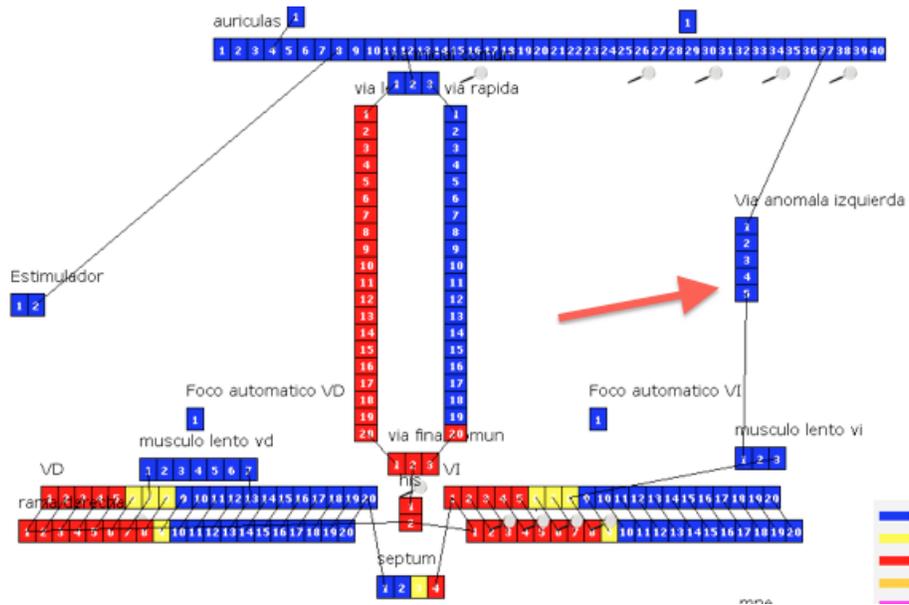


Figura 4.74 Observemos que debido al retardo con el que se inició la despolarización de los ventrículos, la vía anómala ya recuperó la excitabilidad, mucho antes de que el estímulo llegue a ella.

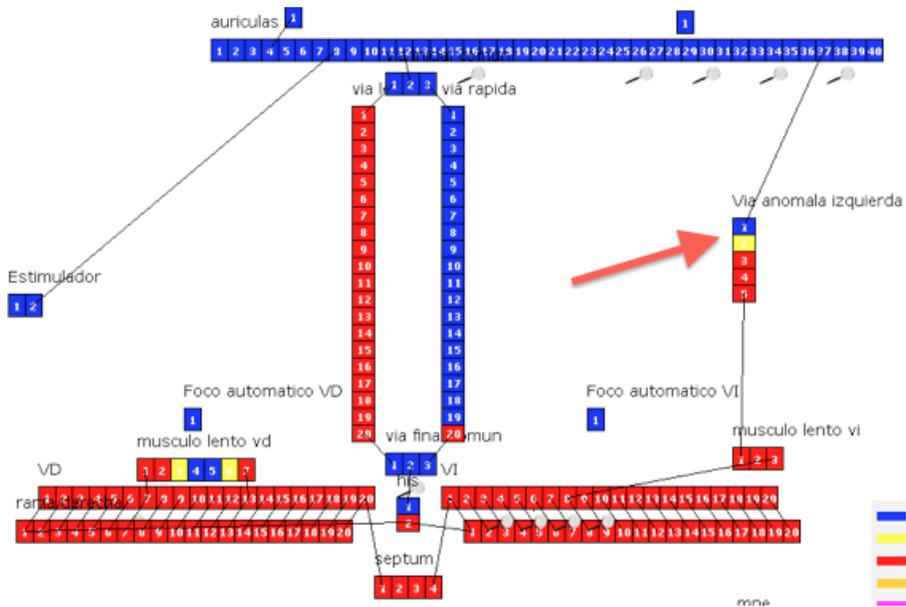


Figura 4.75 El estímulo está por llegar al extremo proximal de la vía anómala. Se encuentra excitable, al igual que las aurículas, lo que permitirá su pasaje a través de ellas.

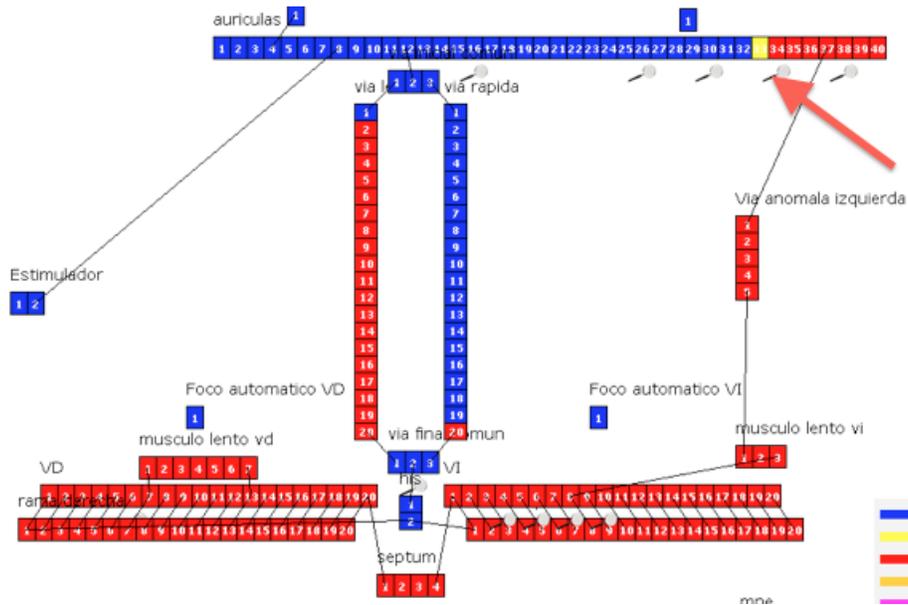


Figura 4.76 El estímulo, al pasar por la vía anómala izquierda, activa las aurículas de izquierda a derecha, desde los electrodos de seno coronario distales a los proximales. Podemos ver este cambio en la secuencia de activación de los electrogramas auriculares.

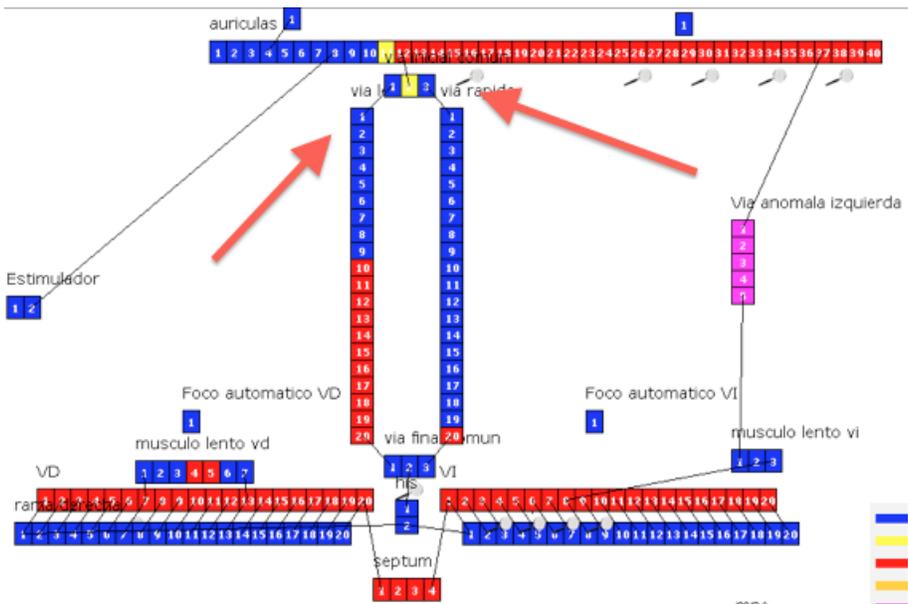


Figura 4.77 La vía inicial común será activada por las aurículas que fueron despolarizadas por el estímulo que les llegó por la vía anómala. Este estímulo no se generó ni en el nódulo sinusal ni en el estimulador externo. Observemos además que ambas vías nodales están ya excitables.

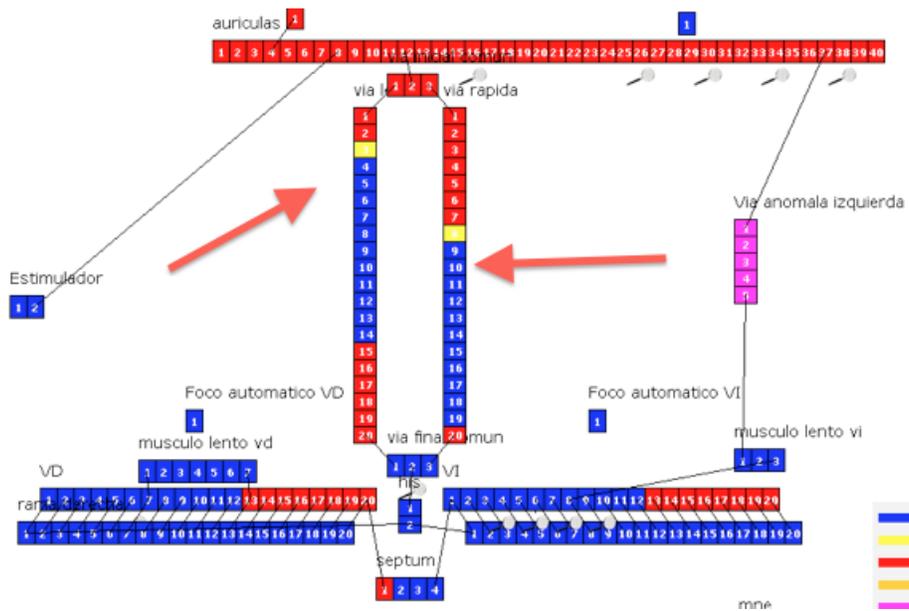


Figura 4.78 El estímulo conduce en forma anterógrada por ambas vías nodales. Nuevamente, conduce más rápido por la vía rápida que por la lenta.

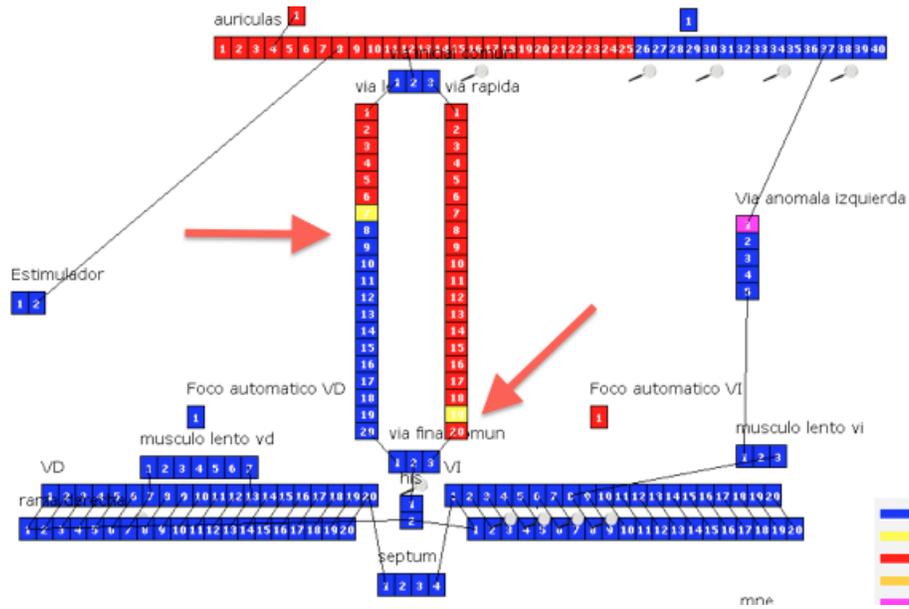


Figura 4.79 La alta velocidad de conducción de la vía rápida hace que el estímulo llegue a su extremo distal cuando éste aún se encuentra refractario y por lo tanto no se activará ni conducirá el estímulo. Como consecuencia de esto, el estímulo llegará a la vía final común y a los ventrículos a través de la vía lenta.

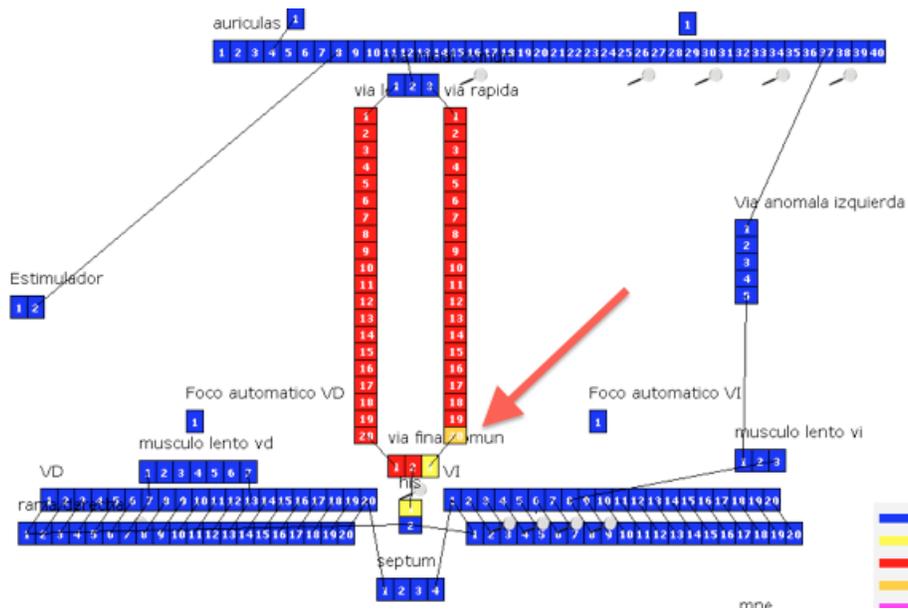


Figura 4.80 El estímulo llega a la vía final común por la vía lenta, cuando la vía anómala ya se encuentra excitable. A partir de este punto, se repetirá la secuencia graficada desde la Figura 4.73. Ahora la despolarización del corazón depende de un circuito autónomo, independiente del ritmo sinusal y del extimulador externo. Este es un circuito de reentrada, que se autoperpetuará mientras no cambien los parámetros de las fibras o se produzca algún fenómeno externo que lo interrumpa.

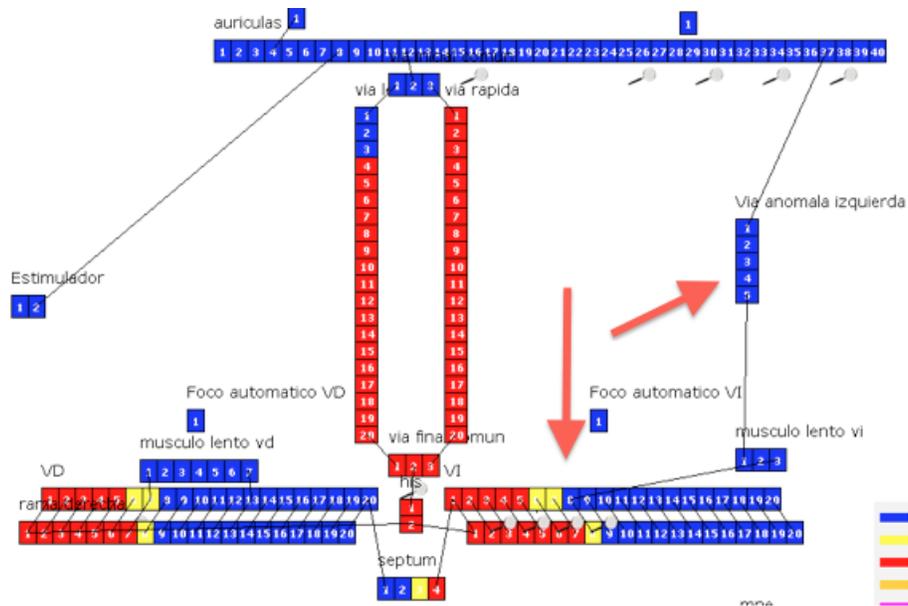


Figura 4.81 Los ventrículos se están activando; la vía anómala ya se encuentra excitable.

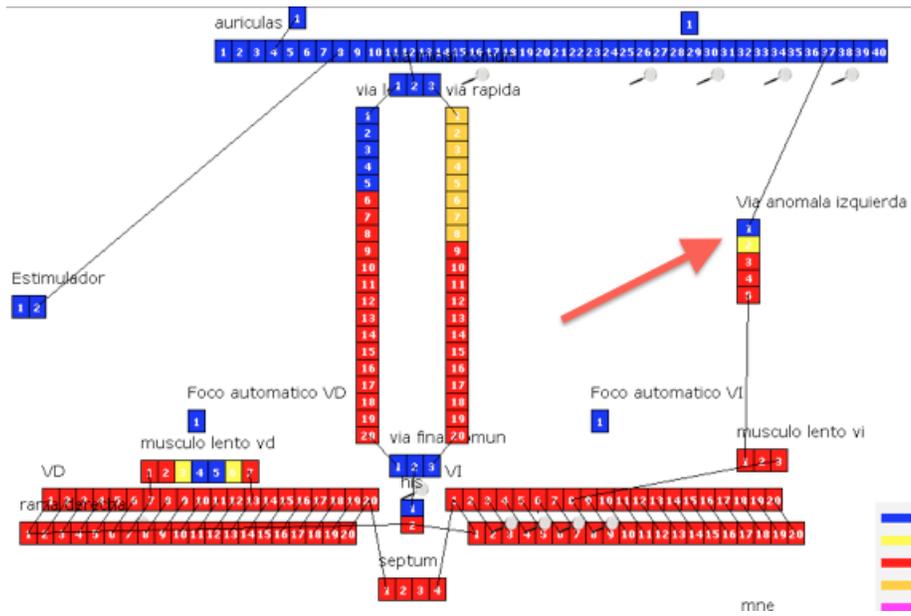


Figura 4.82 El estímulo despolarizará la vía anómala y activará las aurículas de izquierda a derecha.

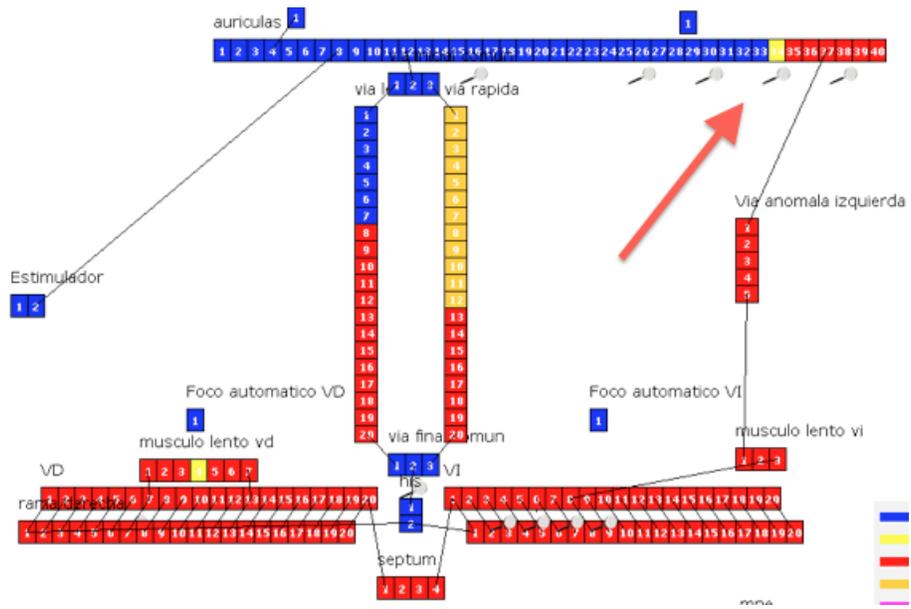


Figura 4.83 Activación de las aurículas de izquierda a derecha. En las figuras siguientes podremos observar cómo este estímulo se propagará por la vía lenta, los ventrículos, la vía anómala, nuevamente las aurículas, etc., perpetuando el circuito de reentrada.

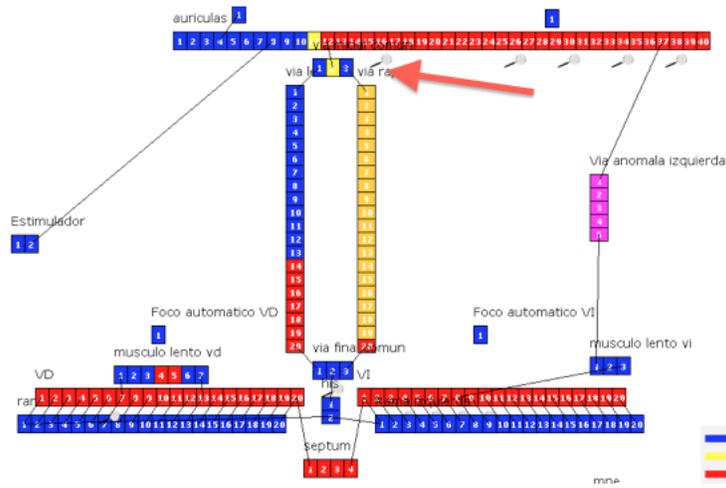


Figura 4.84 Observemos que la situación en la vía rápida en esta reiteración de la reentrada es ligeramente diferente. En la Figura 4.77, cuando el estímulo llega a la vía inicial común, la vía rápida se encontraba excitable. En este momento, por el contrario, se encuentra en período refractario. En la próxima iteración (ver la Figura 4.85), la vía lenta estará excitable. Esto representa un bloqueo 2:1 en la vía rápida. Este fenómeno no puede ser objetivado en el estudio electrofisiológico, pero sí lo es en la simulación. El análisis a posteriori confirma que este hecho es coherente con la electrofisiología del sistema, ya que el período refractario de la vía rápida es mayor que el ciclo de la reentrada y menor que dos ciclos de la misma, condiciones necesarias para el bloqueo 2:1.

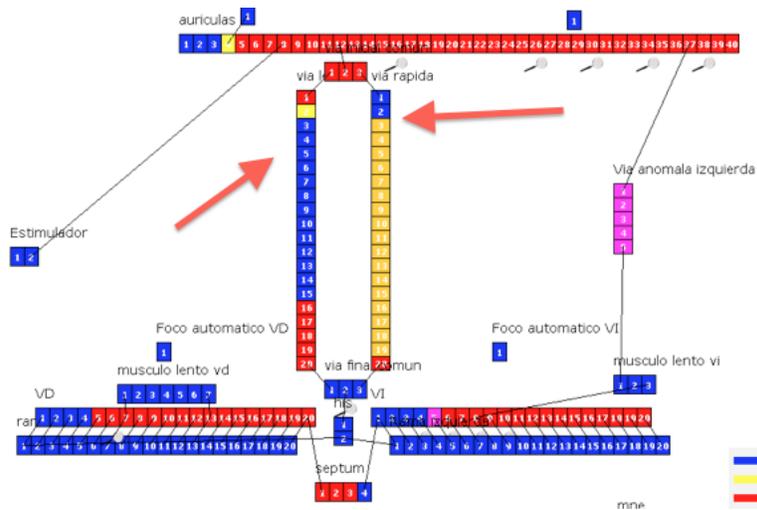


Figura 4.85 De acuerdo con la secuencia prevista en la Figura 4.84, el estímulo avanza únicamente por la vía lenta. La vía rápida, que no fue penetrada por el estímulo reentrante, comienza su repolarización.

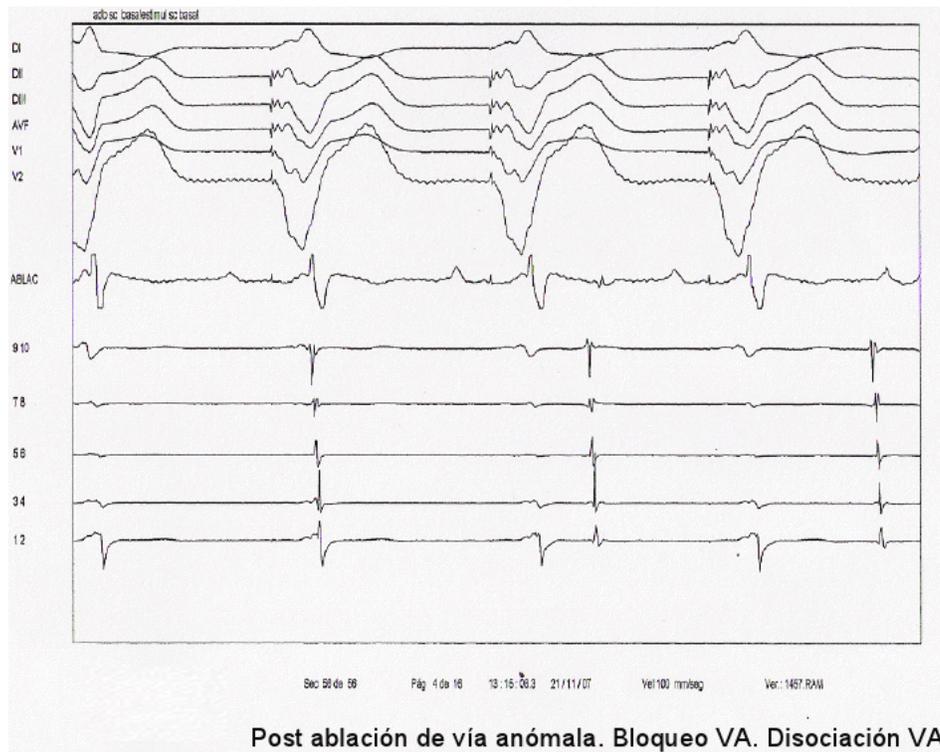


Figura 4.86 Estimulación ventricular post ablación de la vía anómala izquierda. La activación de las aurículas no está relacionada con la estimulación ventricular.

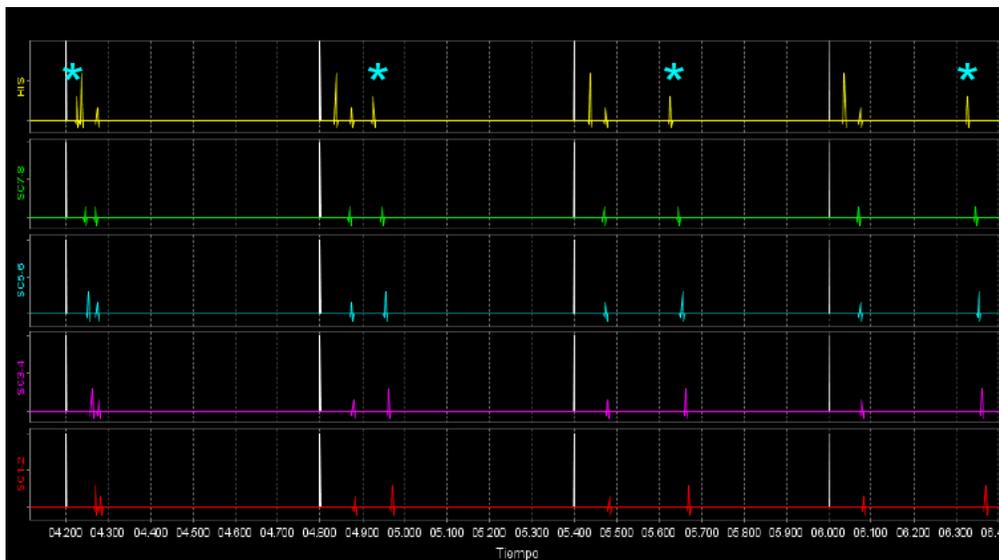


Figura 4.87 Observamos dicha disociación en los electrogramas simulados. Los asteriscos señalan la activación auricular independiente.

Capítulo 5

Conclusiones y trabajo futuro

Hemos presentado los fundamentos de un modelo computacional del sistema de conducción eléctrica del corazón humano que admite la representación de diversas estructuras anatómicas.

En el Capítulo 4 analizamos una serie de ejemplos de modelado cuyos resultados son satisfactorios, en cuanto a que nos dan confianza sobre la capacidad de representación de la realidad que el modelo y el simulador proveen.

Consideramos que el simulador en su estado actual constituye una herramienta útil con fines didácticos ya que facilita la incorporación de conceptos fundamentales cuyo entendimiento es imprescindible para el futuro arritmiólogo.

Asimismo, el simulador puede ser utilizado para evaluar la plausibilidad de hipótesis sobre los fenómenos subyacentes a los resultados observables en electrogramas, lo cual lo transforma en una herramienta potencialmente valiosa no sólo para arritmiólogos en formación, sino también para profesionales experimentados en plena práctica médica.

A pesar de ello, aún existen algunas limitaciones que impiden que el simulador sea utilizado en simultáneo a la práctica de los estudios y son precisamente esas limitaciones las que creemos que sugieren las posibles vías de trabajo futuro.

Usabilidad Si bien el simulador cuenta con una interfaz gráfica suficientemente amigable como para que un profesional aprenda a usarlo con un mínimo de instrucción, en la práctica hemos notado que la forma en la que está planteada dicha interfaz obliga al usuario a invertir una cantidad de tiempo en construir nuevos modelos suficientemente grande como para desalentar su utilización en simultáneo a la realización de los estudios fisiológicos. Como comentamos anteriormente, esto relega a la herramienta a su utilización a posteriori de los exámenes médicos.

Por esa razón, consideramos que en el futuro puede resultar muy valiosa la implementación de un rediseño de la interfaz de usuario, previa investigación de las prácticas llevadas a cabo por los cardiólogos en pleno ejercicio de sus tareas, de forma tal que la herramienta se incorpore a su contexto de trabajo habitual de la forma menos disruptiva posible.

Ejecución en tiempo real Como hemos visto a lo largo del trabajo, el simulador ofrece fundamentalmente dos visualizaciones de la simulación en ejecución: por un lado, se puede observar la evolución del estado de cada componente del modelo a lo largo del tiempo simulado; por otro, se puede ver un electrograma simulado, que ofrece un paralelo al tipo de información observable en un estudio electrofisiológico real.

La evolución del estado de cada segmento del modelo debe forzosamente ser observada a una velocidad inferior a la que ocurren los fenómenos simulados, ya que los períodos de tiempo en los que dichos fenómenos ocurren en un corazón real son demasiado cortos para que el ojo humano pueda observarlos y considerar su significado en tiempo real.

Sin embargo, la visualización del electrograma simulado sí podría aportar un valor agregado de poder hacerse en tiempo real, ya que los profesionales que realizan este tipo de estudios están familiarizados con su interpretación concurrente.

Actualmente el simulador no admite la ejecución de simulaciones en tiempo real, o cercana al tiempo real, pero, a partir del conocimiento de la implementación y su complejidad en términos algorítmicos y de uso de memoria, consideramos que es perfectamente posible alcanzar dicho objetivo con relativamente pocas modificaciones.

Nuevas visualizaciones La aplicación podría proveer visualizaciones que permitan abordar la interpretación de los resultados desde ángulos que las visualizaciones disponibles en la versión actual no aportan. Por ejemplo, podría generarse un gráfico simulando un electrocardiograma que serviría como referencia contextual para el análisis del electrograma simulado con el que contamos actualmente. Otro ejemplo interesante son los *diagramas en escalera*, de difundida utilización en la comunidad cardiológica, que permiten analizar rápidamente desajustes en el funcionamiento del sistema de conducción del corazón.

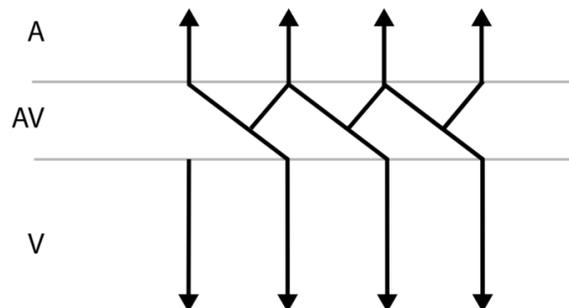


Figura 5.1 Ejemplo de diagrama en escalera. Fuente: <http://en.ecgpedia.org/wiki/ICBA16>

Generación y/o ajuste automático de modelos Una posible vía de investigación a explorar es la posibilidad de incorporar a la aplicación la capacidad de generar instancias del modelo presentado automáticamente a partir de la salida de un estudio en paciente. De ser éste un objetivo demasiado ambicioso, podría considerarse la posibilidad de que la aplicación ajuste los parámetros de un modelo provisto por el usuario de forma tal que las simulaciones reproduzcan la salida de un estudio dado.

Ello permitiría analizar la plausibilidad de una configuración anatómica dada, lo cual podría representar una ayuda interesante al profesional a la hora de validar o descartar hipótesis.

Sugerencia de hipótesis La aplicación podría incrementar tremendamente su potencial si tuviera la capacidad de sugerir causas posibles de determinados patrones observados en los estudios reales. Partiendo de un modelo base, y cotejándolo con los resultados de un estudio en paciente, la aplicación podría basarse en una base de datos de síndromes conocidos para testear automáticamente posibles modificaciones al modelo que resulten en la aproximación de los resultados de las simulaciones a los del estudio considerado. Tendría entonces la capacidad de sugerir diagnósticos más o menos posibles al profesional, para que éste considere su plausibilidad en cada caso.

Bibliografía

- [JC06] P. Jordan and D. Christini. Cardiac Arrhythmia. In *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering* M. Akay. John Wiley Sons, 2006.
- [BDD88] M. Begemann, W. Dassen and K. den Dulk. Computer Simulation of Reentry Tachycardias. In *Proceedings of Computers in Cardiology 1988* 527-530, 1988.
- [D83] W. Dassen. A Mathematical Model To Study Reentrant Cardiac Arrhythmias. PhD Thesis, Universiteit Maastricht. 1983.
- [LK00] A. Law and D. Kelton. Simulation modeling and analysis. McGraw-Hill, 2000.
- [W09] G. Wainer. Discrete-event modeling and simulation: a practitioner's approach CRC Press, Taylor Francis Group, 2009.
- [GHJV94] E. Gamma, R. Helm, R. Johnson and J. Vlissides. Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software Addison-Wesley, 1994.
- [CL07] C. G. Cassandras, S. Lafortune. Introduction to Discrete Event Systems. Springer Science+Business Media, LLC, 2008.
- [R68] M. Rosenbaum, M. Elizari, J. Lazzari. Los Hemibloqueos. Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, 1968.
- [B01] E. Braunwald, D. Zipes, P. Bibby. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. W. B. Saunders Company, 2001.
- [C08] P. Chiale, H. Garro, J. Pastori, R. Sánchez, H. Selva. Marcapasos, resincronizadores y cardiodesfibriladores implantables. Total Graf, Buenos Aires, Argentina, 2008.

Apéndice A

Manual del usuario

En esta sección presentaremos la interfaz gráfica de la aplicación y discutiremos brevemente cómo el usuario puede utilizarla para crear y configurar modelos y listas de estímulos, ejecutar simulaciones y visualizar los resultados de las mismas.

Al ejecutar la aplicación, el usuario podrá observar que se abren tres ventanas:

- La ventana principal, desde la cual se crean, editan, cargan y guardan modelos, y además se controla la ejecución de las simulaciones.
- La ventana de estímulos, desde la cual se crean, editan, cargan y guardan listas de estímulos.
- La ventana de electrograma, a través de la cual se puede analizar el rumbo de las simulaciones a través de una visualización análoga a la que se obtiene en un electrograma real.

A.1. Ventana principal

A.1.1. Creación y edición de modelos

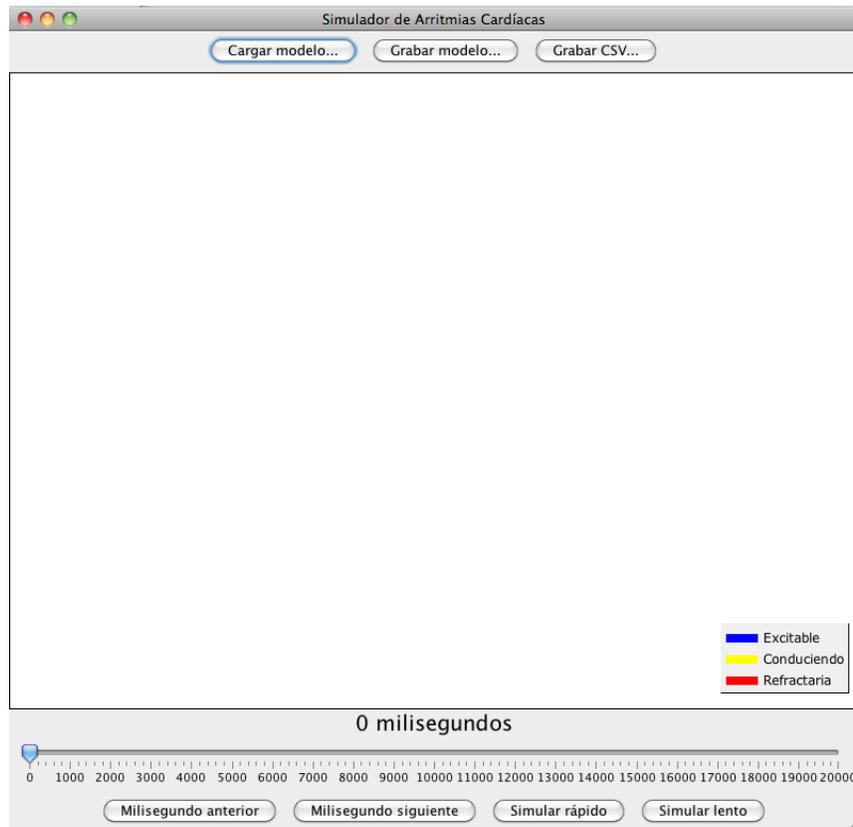


Figura A.1 Ventana principal de la aplicación, tal como se ve apenas el usuario ejecuta la misma

Al empezar a trabajar, el usuario tiene dos opciones: crear un modelo nuevo o cargar uno preexistente a partir de un archivo XML.

Como ya hemos discutido, los elementos básicos constitutivos de un modelo son las fibras. Para crear una fibra, basta con que el usuario haga click sobre el área blanca de la ventana principal. Como consecuencia de dicha acción se abrirá una ventana de creación/edición de fibra como el que podemos observar en la figura siguiente.

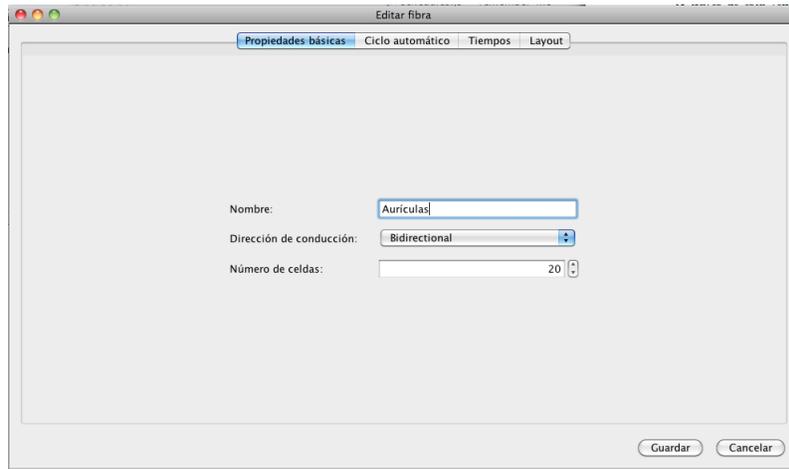


Figura A.2 Ventana de edición/creación de fibra

A través de esta ventana el usuario puede seleccionar los parámetros propios de la fibra a crear, entre los cuales además de los relativos al modelo también se cuentan otros relacionados a la disposición gráfica, como ser la ubicación y si se la dibujará horizontal o verticalmente.

Al terminar la configuración de la fibra y oprimir *Guardar*, el usuario podrá observar que la aplicación dibujó a la misma en el lugar donde originalmente había hecho click, como se ve en el ejemplo siguiente.

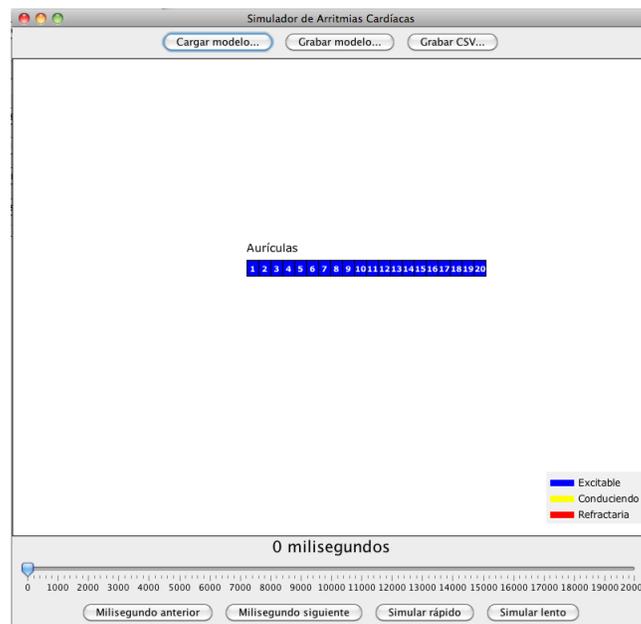


Figura A.3 Una fibra recién creada

Una vez creada una fibra, se pueden ejecutar una serie de acciones sobre la misma o sus celdas, listadas al hacer click sobre ella. De esta forma, por ejemplo, el usuario puede conectar y desconectar fibras, agregar y quitar electrodos, etc.

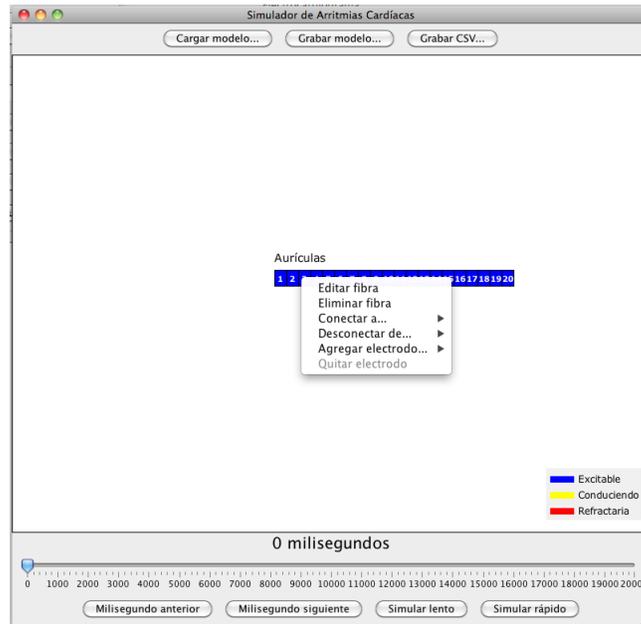


Figura A.4 Acciones sobre una fibra o celda

A.1.2. Carga y guardado de modelos en archivos XML

Haciendo click en *Cargar modelo...* el usuario puede elegir un modelo que haya construido y guardado previamente. El formato de archivo en el que se guardan los modelos es XML, y hemos puesto énfasis en la legibilidad del mismo, de forma tal que no sea necesario contar con la aplicación para que un ser humano pueda entender qué modelo describe un archivo.

Análogamente, una vez que el usuario ha creado o modificado un modelo, puede hacer click en *Guardar modelo...* y persistir su trabajo en un archivo XML.

A.1.3. Simulación

El usuario realiza el control de ejecución de las simulaciones desde la misma ventana que encara la mayoría de las tareas de modelado. Para ello cuenta con una serie de controles que se encuentran en la parte inferior de la pantalla, los cuales proveen distintos modos de reproducción y niveles de precisión en el avance o retroceso de la simulación: saltos manuales de a un milisegundo (botones *Milisegundo anterior* o *Milisegundo siguiente*) o varios segundos (barra de desplazamiento); o bien ejecución continua lenta (*Simular lento*) o rápida (*Simular rápido*).

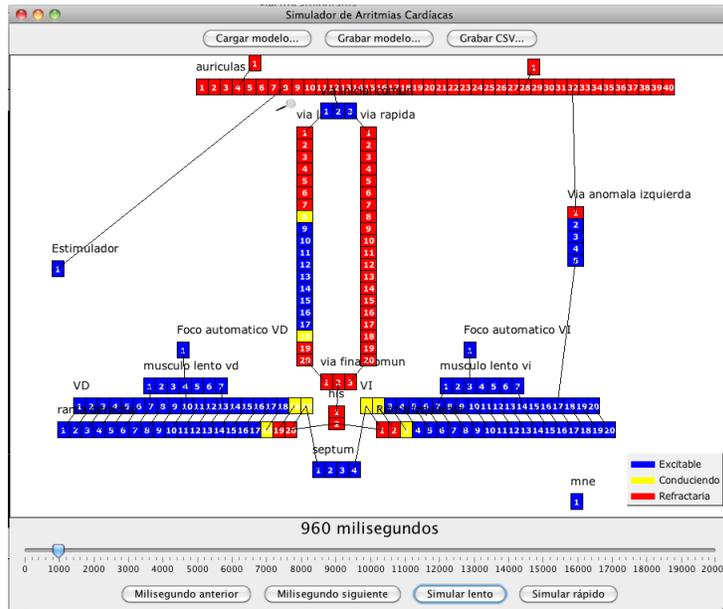


Figura A.5 Ejemplo de simulación en curso

A.2. Ventana de estímulos

La ventana de estímulos permite interactuar con la simulación de un modelo introduciendo estímulos en cualquiera de sus celdas en momentos específicos del tiempo simulado.

Cuándo	Fibra	Celda
3000.0	Estimulador	1
3600.0	Estimulador	1
4200.0	Estimulador	1
4800.0	Estimulador	1
5110.0	Estimulador	1

Figura A.6 Lista de estímulos

A.2.1. Creación y borrado de estímulos

En el recuadro *Nuevo estímulo* podemos observar un grupo de controles que permiten crear estímulos, definiendo en qué momento de la simulación y en cuál celda de cuál fibra

ocurrirán. También se pueden crear estímulos a partir de un ejemplo: seleccionando una de las filas de la tabla, definiendo cuánto tiempo después del estímulo seleccionado deberán ocurrir y haciendo click sobre el botón *Después del actual*. Por último, podemos eliminar estímulos seleccionando uno de la tabla y presionando *Eliminar*.

A.2.2. Carga y guardado de archivos de estímulos

Las listas de estímulos pueden guardarse en archivos *XML* distintos del archivo de modelo. Esto permite reproducir experimentos sobre el mismo modelo con diferentes secuencias de estímulos. Para manejar la carga y guardado de estos archivos utilizamos los botones *Cargar lista de estímulos...* y *Guardar lista de estímulos...*

A.3. Ventana de electrograma

En la ventana de electrograma podemos visualizar los estímulos que ocurren en las celdas del modelo que tienen electrodos asociados.

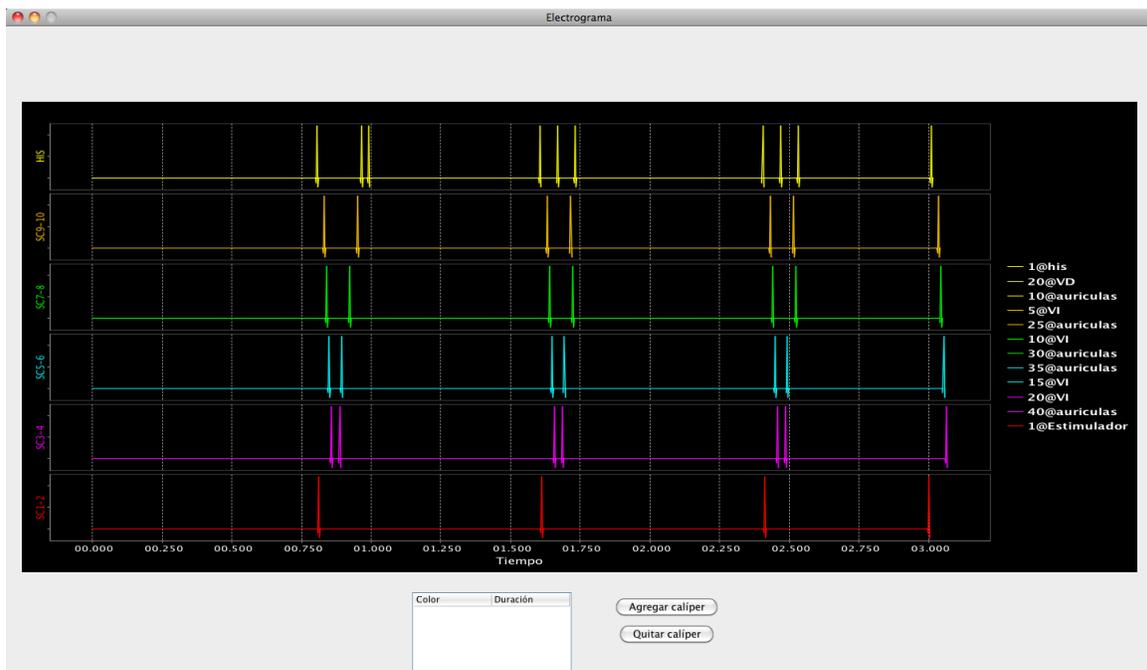


Figura A.7 Ventana de electrograma

Los primeros seis canales tienen nombres standard: HIS, SC9-10, SC7-8, SC5-6, SC3-4, SC1-2. Estos nombres provienen de la ubicación de los electrodos cuya señal generalmente se grafica en dichos canales. En el canal HIS se suelen mapear electrodos colocados en el Haz de His y en un entorno del mismo tanto en las aurículas como en los ventrículos. Los

demás canales corresponden a electrodos colocados en el seno coronario (de allí *SC*). Si el usuario quiere utilizar más de seis canales, del séptimo en adelante recibirán como nombre el número correspondiente (7, 8, 9, etc.), hasta alcanzar el máximo actual de 16 canales.

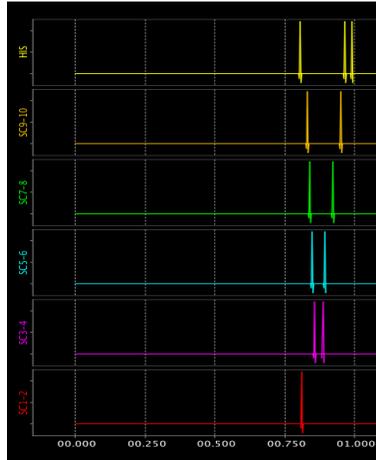


Figura A.8 Canales standard

A.3.1. Calipers

Los calipers permiten realizar mediciones de intervalos de tiempo entre dos puntos horizontales de la visualización. Son una herramienta que permite realizar análisis con mayor precisión acerca de las relaciones de tiempos entre los eventos visualizados.

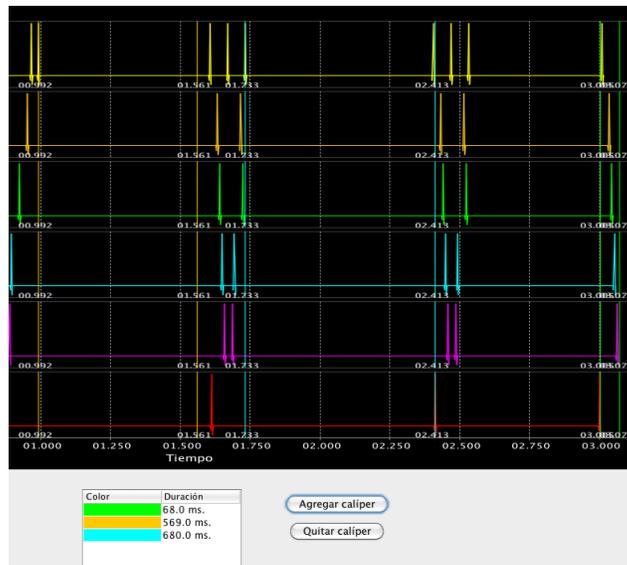


Figura A.9 Calipers

En la figura anterior podemos observar tres calipers colocados sobre el plot: uno verde, otro naranja y otro celeste. Los calipers son las líneas verticales que atraviesan todos los canales. En el cuadro de la sección inferior podemos ver la medición de los tiempos que abarca cada uno.

Apéndice B

Análisis de correlación

La *función de correlación cruzada* (CC) o *función de covarianza cruzada* es un estimador utilizado habitualmente en análisis de señales, reconocimiento de patrones y neurofisiología, entre otras disciplinas, como una medida de la similaridad entre dos series temporales como función de un desfase temporal entre ellas.

Dado que es una medida que permite estimar tanto la intensidad como la dirección de la relación existente entre dos series (una de ellas definida usualmente como de *referencia*), resulta un estimador útil al momento de analizar la similaridad entre las series obtenidas a partir de las simulaciones de nuestro modelo y de los registros reales.

Así, en nuestro caso, la correlación cruzada entre ambos registros nos brindará información de la “coincidencia” de tiempos característicos en que ocurren los eventos de interés de estudio en ambas series, siendo también un elemento de evaluación de la capacidad del modelo para reproducir aspectos del fenómeno estudiado.

B.1. Preparación

Para poder comparar los resultados obtenidos del simulador con estudios reales, generalmente será necesario adaptar el formato de dichos resultados al de la herramienta utilizada para realizar los estudios.

Por ejemplo, en nuestro caso, utilizamos estudios efectuados a través del software llamado HISOOP, cuya salida en formato de texto luce como se observa en la figura siguiente.

Time	HIS
1	-12
2	-23
3	-13
4	-8
5	-7
6	-7
7	-8
8	-8
9	-7
10	-7

Figura B.1 Ejemplo de salida del equipo de electrogramas.

Típicamente, el equipo que realiza este tipo de estudios tiene una frecuencia de muestreo determinada y mide una cantidad dada de señales a la vez. Por ello, la salida obtenida será en general una tabla en la cual cada columna representa una de estas señales, y cada fila una muestra. Por ejemplo, si la frecuencia de muestreo es de 1000 mediciones por segundo, 1000 filas representarán un segundo del estudio, y cada fila una muestra tomada un milisegundo antes de la siguiente.

En lo que respecta al simulador, podemos ver un ejemplo de salida en la figura siguiente.

Cell	Time	Value
0@His	590.0	0.6
0@His	1180.0	0.6
0@His	1770.0	0.6
0@His	2360.0	0.6
0@His	2950.0	0.6
15@auric ulas	627.0	0.8
15@auric ulas	1217.0	0.8
15@auric ulas	1807.0	0.8
15@auric ulas	2397.0	0.8
5@VD	625.5	1.0
5@VD	1215.5	1.0

Figura B.2 Ejemplo de salida del simulador

Como puede observarse, la salida del simulador consiste en tres columnas: *Cell*, *Time*, *Value*. Cada fila de esta tabla representa un *evento*. Esto se debe a que el simulador funciona de acuerdo al paradigma de simulación de eventos discretos. *Cell* representa en qué entidad puntual del modelo se produjo el evento, *Time* en qué momento de la simulación ocurrió dicho evento, y *Value* es el valor que se utilizó para graficarlo.

En nuestro modelo, los valores no tienen ninguna importancia semántica intrínseca, sino que los utilizamos arbitrariamente para facilitar la visualización de eventos provenientes de diferentes celdas en un mismo canal del electrograma simulado.

Habiendo visto ambos formatos, debemos llevar el formato de salida del simulador al del estudio en paciente, el cual resulta más equiparable a una serie temporal (valores en función del tiempo, en lugar de tiempos en función de elementos).

El primer paso es entonces seleccionar cuál señal analizaremos. Supongamos que queremos comparar la señal de His del estudio en paciente con la simulación de His del simulador. En ese caso, de la salida del simulador sólo nos interesarán las filas cuya celda es 0@His.

Cell	Time	Value
0@His	590.0	0.6
0@His	1180.0	0.6
0@His	1770.0	0.6
0@His	2360.0	0.6
0@His	2950.0	0.6

Figura B.3 De la salida de texto original, nos quedamos sólo con la celda a analizar.

Luego, debemos agregar una columna 0@His al estudio original. Para llenar esta columna es importante tener en cuenta la frecuencia de muestreo del estudio. Si, como expresamos en el ejemplo anterior, la frecuencia es de 1000 muestras por segundo, cada fila representará 1 milisegundo.

Ponemos entonces valores en las filas 590, 1180, 1770, 2360 y 2950 del estudio. No es necesario que estos valores sean 0.6 como en esta salida del simulador, cualquier valor constante es suficiente. Por simplicidad, en este caso pondremos 1s.

En las filas que quedan vacías luego del paso anterior, colocamos 0s. El resultado obtenido debería lucir como en la figura siguiente.

Time	HIS	0@His
1	-12	0
2	-23	0
3	-13	0
4	-8	0
5	-7	0
...	-7	0
590	-8	1
591	-8	0
592	-7	0
...	-7	0
1180	-8	1
1181	-19	0
1182	-10	0
...	-3	0
1770	-7	1
1771	-8	0
1772	1	0
...	7	0
2360	13	1
2361	10	0
2362	-2	0
...	10	0
2950	10	1

Figura B.4 Señal original y señal simulada en la misma tabla.

Una vez que hemos arribado a este formato en el cual combinamos ambas salidas, estamos en condiciones de aplicar cualquier método de comparación de series temporales que deseemos.

B.2. Función de correlación cruzada. Análisis.

Sean dos series $x(i)$ e $y(i)$ con $i = 1, \dots, n$. Sean X e Y los valores promedio de cada serie.

La correlación r con un retardo D se define como:

$$r(D) = \frac{\sum_{i=1}^N (x(i) - X)(y(i - D) - Y)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x(i) - X)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y(i) - Y)^2}}$$

Siendo entonces $x(i)$ la serie de mediciones de un estudio en paciente e $y(i)$ la serie obtenida a partir de la salida del simulador, este coeficiente de correlación indica cuan similares son ambas series para un “corrimiento” D dado.

Uno de los primeros problemas que emergen al intentar comparar el comportamiento de un sistema real con las salidas obtenidas a partir de una simulación, es determinar

qué momento del *tiempo simulado* se corresponde con el instante 0 de la observación de dicho sistema.

Si bien una posibilidad es comparar a ojo desnudo las salidas a partir de los gráficos, sin realizar ningún tipo de estimación formal, nos propusimos encontrar una forma más objetiva de hacerlo. Dado que el desplazamiento D entre las dos series es uno de los parámetros del coeficiente de correlación que elegimos, podemos buscar los valores de D para los que las correlaciones son mejores.

Si la simulación es razonablemente buena, dichos valores deberían ser detectables a simple vista al graficar el valor del coeficiente de correlación en función de D . Un ejemplo de esto puede verse en la Figura B.5.

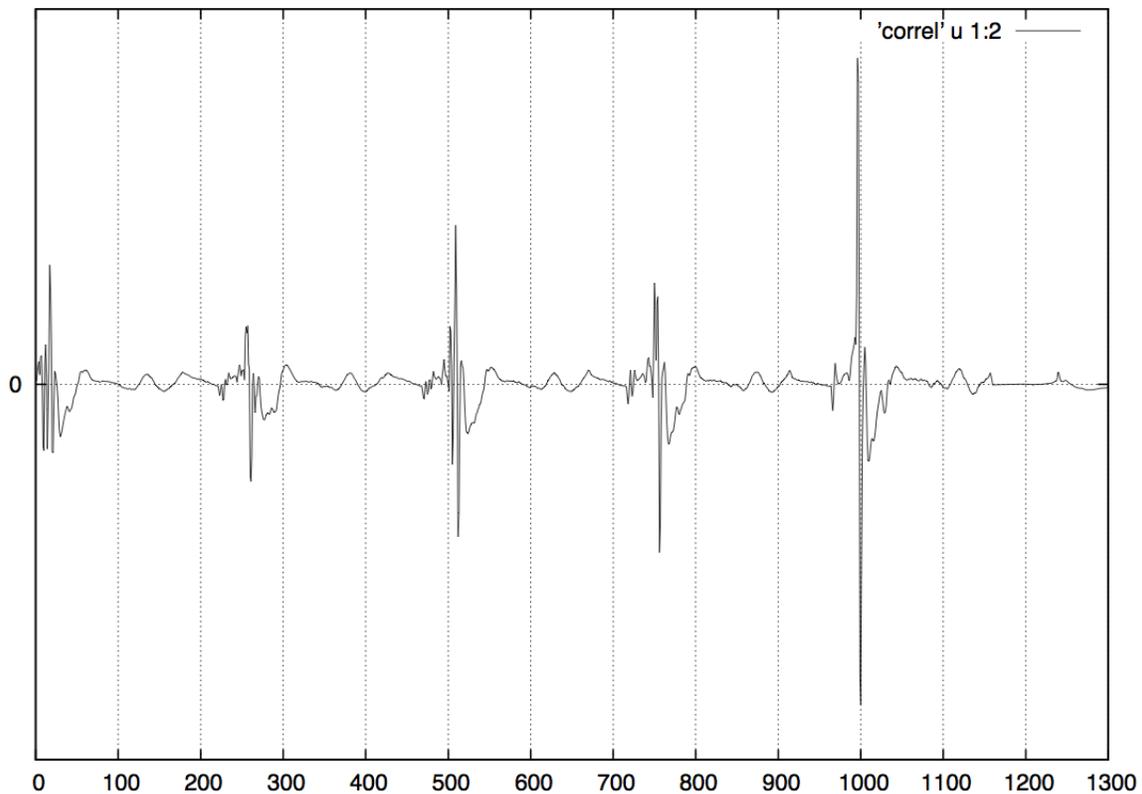


Figura B.5 Ejemplo de un gráfico de correlación en función del desplazamiento entre un estudio en paciente y la salida de una simulación correspondiente. Se puede observar que la correlación se hace máxima cuando $D = 1000$. La razón por la que se aprecian varios óptimos locales es que las series comparadas tienen un alto grado de periodicidad.

B.2.1. Comparación

Una vez que se conoce el desplazamiento óptimo, pueden compararse la serie original con la serie simulada a partir de los tiempos de ocurrencia de cada evento en cada una de ellas.

Es importante destacar que en este caso no nos interesan las magnitudes de los eventos simulados, sino únicamente los momentos en que ocurren.

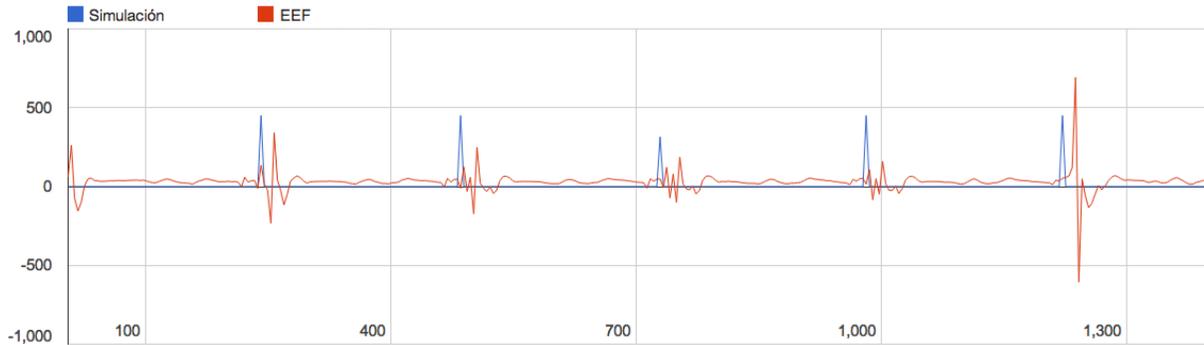


Figura B.6 Los gráficos de la serie original y la serie simulada, alineados con el desfase hallado a partir de los coeficientes de correlación.

La simulación será más fiel cuanto más cercanos en el tiempo sean los eventos análogos de ambas series.

Si bien el objetivo del trabajo es realizar simulaciones que permitan reproducir y comprender los fenómenos relacionados a la generación de arritmias en forma cualitativa, es necesario, desde un punto de vista más formal, emplear herramientas de análisis de series como la que aquí se presenta al momento de contrastar la salida del modelo con los datos reales.

Este tipo de análisis permite estimar cuán fiel es el modelo propuesto al sistema bajo estudio o dar indicios de posibles mejoras o modificaciones al primero.

Con este objetivo se aplicó la correlación cruzada a modo de prueba de concepto, por lo que nos limitamos a presentar aquí sólo un ejemplo. Este análisis muestra que nuestro modelo reproduce, con una muy buena correlación, los eventos relevantes a considerar en los estudios que se consideraron en este trabajo.

A futuro, y a modo de completitud, se planea que la implementación incluya el cálculo automático de este estimador, lo cual está más allá del alcance y objetivo de este trabajo.