

Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental

Francisco J. Chorro^a, Juan Guerrero^b, Isabel Traperó^a, Luis Such-Miquel^c, Luis Mainar^a, Joaquín Cánoves^a, Estrella Blasco^a, Ángel Ferrero^a, Juan Sanchís^a, Vicente Bodí^a y Luis Such^c

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia y Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia. Valencia. España.

^bDepartamento de Medicina Electrónica. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^cDepartamento de Fisiología. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. El análisis de la variabilidad de la frecuencia durante la fibrilación ventricular ha aportado resultados no uniformes. En un modelo experimental de fibrilación ventricular se analiza, en una escala temporal reducida, las variaciones de la frecuencia y su distribución espacial.

Métodos. En 10 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo, se efectúan registros epicárdicos de la fibrilación ventricular con un electrodo múltiple (240 electrodos unipolares) y se aplican métodos de análisis espectrales y de tiempo-frecuencia para obtener la frecuencia dominante en la pared anterolateral del ventrículo izquierdo.

Resultados. La recta de regresión obtenida al relacionar los valores de la frecuencia dominante obtenidos con los 2 métodos de análisis muestra una buena correlación entre ambos: frecuencia (método espectral) = 1,01 frecuencia (método tiempo-frecuencia) - 0,4 ($r = 0,9$; $p < 0,0001$; error estándar de la estimación, 2,2 Hz). Las variaciones temporales de la frecuencia dominante en una escala de tiempo reducida (análisis de tiempo-frecuencia) son significativas en todos los casos excepto en uno y muestran un coeficiente de variación comprendido entre $0,19 \pm 0,06$ y $0,24 \pm 0,07$ (NS). En todos los casos se observan diferencias regionales significativas, aunque la ubicación de los valores más altos varía según el instante considerado, con un predominio en las zonas apicales y anteriores.

Conclusiones. En ausencia de factores moduladores externos, la fibrilación ventricular presenta variaciones temporales y espaciales de la frecuencia que se objetivan en escalas de tiempo reducidas. En la pared libre del ventrículo izquierdo, la frecuencia dominante es mayor en

las zonas apicales y anteriores, zonas en las que se ubican con mayor frecuencia los valores máximos.

Palabras clave: Fibrilación ventricular. Arritmia. Análisis de Fourier. Cartografía. Investigación básica.

Time-Frequency Analysis of Ventricular Fibrillation. An Experimental Study

Introduction and objectives. The analysis of frequency variability during ventricular fibrillation has yielded inconsistent results. We used an experimental model of ventricular fibrillation, with a short timescale, to analyze variations in frequency and their associated spatial distribution.

Methods. Epicardial recordings of ventricular fibrillation were made in 10 perfused isolated rabbit heart preparations using a multiple electrode system (i.e., 240 unipolar electrodes). Both spectral and time-frequency analysis were used to derive the dominant frequency in the anterolateral wall of the left ventricle.

Results. Linear regression analysis showed that there was a good correlation between the dominant frequency obtained using the two signal analysis methods: frequency (spectral analysis) = 1.01 frequency (time-frequency analysis) - 0.4 ($r=0.9$; $P<.0001$; standard error of the estimate, 2.2 Hz). In all cases except one, the dominant frequency exhibited a significant temporal variation on a short timescale (time-frequency analysis); the coefficient of variation was between 0.19 (0.06) and 0.24 (0.07) (NS). In all cases, there were significant differences between regions. The location at which the frequency was highest varied according to the timepoint considered, though it was predominantly in the apical or anterior zone.

Conclusions. In the absence of external modulating factors, the frequency of ventricular fibrillation exhibits temporal and spatial variations which can be observed at short timescales. In the free wall of the left ventricle, the dominant frequency is highest in the apical and anterior zones, and the maximum frequencies are most often found in these zones.

Key words: Ventricular fibrillation. Arrhythmia. Fourier analysis. Mapping. Basic research.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 859-61

Trabajo financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Ministerio de Sanidad (PI020594) y por la Sociedad Española de Cardiología (beca 2004).

Correspondencia: Dr. F.J. Chorro Gascó.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibañez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: francisco.j.chorro@uv.es

Recibido el 18 de enero de 2006.

Aceptado para su publicación el 30 de mayo de 2006.

ABREVIATURAS

FrD: frecuencia dominante.
FV: fibrilación ventricular.

INTRODUCCIÓN

El control efectivo de la muerte súbita presenta importantes limitaciones¹⁻⁴. El tratamiento de la fibrilación ventricular (FV) se basa en la cardioversión mediante choque eléctrico y los desfibriladores automáticos implantables han mostrado su utilidad para la prevención de la muerte arrítmica⁵⁻⁷. Existen otras aproximaciones, con resultados clínicos todavía incipientes⁸⁻¹⁰ o sin una traducción clínica¹¹, cuyo desarrollo requiere un mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas y de los mecanismos que sustentan la arritmia¹¹⁻¹³. Las técnicas y los métodos de estudio de la FV han condicionado en gran medida el análisis de estos mecanismos. Tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia, las técnicas cartográficas¹⁴⁻²³ han permitido obtener información precisa que se ha utilizado para sustentar distintas hipótesis sobre los mecanismos de inicio, perpetuación y cese de esta arritmia^{11-14,22}. Una de las variables utilizadas es la frecuencia de activación durante la FV, y el análisis de sus variaciones tanto temporales como regionales ha mostrado resultados no uniformes^{14-17,23-28}. Las técnicas espectrales han sido utilizadas ampliamente para obtener información al respecto; sin embargo, una de sus limitaciones es la resolución temporal de las determinaciones que impide precisar las variaciones rápidas o fugaces. La introducción de los métodos de análisis de tiempo-frecuencia amplía las posibilidades de estudio de las variaciones temporales y ha abierto nuevas vías de aproximación a los mecanismos que sustentan la FV^{21,28-31}. En el presente trabajo se ha planteado la utilización de esta metodología en un modelo experimental de FV para estudiar, en una escala temporal reducida, las variaciones de la frecuencia y su distribución espacial.

MÉTODOS

Preparación experimental

Los procedimientos experimentales se han aplicado siguiendo las guías vigentes para el cuidado y la utilización de animales. Se han utilizado preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejos de raza Nueva Zelanda (n = 10; peso, 2,8 ± 0,2 kg). Tras anestesia con ketamina (25 mg/kg, intramuscular) y heparinización, se ha extraído el corazón y se ha sumergido en Tyrode frío (4 °C). Una vez aislada la aorta, se ha conectado a un sistema de Langendorff para perfundir solución de Tyrode a una presión de 60 mmHg y una temperatura de 37 ± 0,5 °C. La oxigenación se ha efec-

tuado con una mezcla del 95% de O₂ y 5% de CO₂. Se han registrado los electrogramas epicárdicos de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo utilizando un electrodo múltiple, compuesto por una placa con 240 electrodos unipolares (diámetro, 0,125 mm; distancia interelectrodos, 1 mm). Se ha utilizado como electrodo indiferente una placa de Ag/AgCl de 4 × 6 mm, situada sobre la aorta. La estimulación ventricular se ha realizado con electrodos bipolares y un estimulador GRASS S88 provisto de una unidad de aislamiento de estímulos (SIU5). Se han obtenido los registros utilizando un sistema de cartografía de la actividad eléctrica cardiaca (MAPTECH). Los electrogramas se han amplificado con una ganancia de 50 a 300, se han filtrado con una banda de frecuencias de 1 a 400 Hz y se han muestreado a una frecuencia de 1 kHz.

Protocolo experimental y variables estudiadas

Treinta minutos después de situar los electrodos, se ha inducido la FV mediante estimulación ventricular a frecuencias crecientes (4 a 20 Hz) y se han obtenido los registros de la FV durante períodos de 5 min, manteniendo la perfusión miocárdica durante la arritmia. Los registros analizados han correspondido a 2 segmentos de 4.096 ms, separados entre sí por un intervalo de 2 s, obtenidos a los 5 min del inicio de la arritmia, que corresponden a una fase estable de la FV en el tipo de preparación experimental utilizada^{18,20,32}.

Análisis espectral de la fibrilación ventricular

Se ha utilizado el método de Welch³³ para obtener el espectro de frecuencias de las señales registradas con cada uno de los electrodos unipolares del electrodo múltiple. Se ha calculado la transformada de Fourier por separado en cada uno de los 2 segmentos de 4.096 ms analizados. Cada segmento estaba constituido por 4.096 puntos (frecuencia de muestreo, 1 kHz). Al utilizar el método de Welch, se ha promediado el análisis de 3 subsegmentos de 2.048 puntos, con un solapamiento de 1.024 puntos (en primer lugar, los primeros 2.048 puntos; en segundo lugar, los puntos comprendidos entre el 1.024 y el 3.072, y en tercer lugar, los comprendidos entre el 2.048 y el 4.096). En el análisis se ha utilizado la ventana de Hanning y, para evitar la utilización del acolchado de ceros, se tomó un número de muestras que es potencia de 2. La frecuencia dominante (FrD) de cada electrodo se ha obtenido determinando la frecuencia de mayor potencia espectral, con una resolución espectral efectiva de 0,5 Hz.

Análisis de tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular

Para el análisis de tiempo-frecuencia^{21,28,29} (fig. 1) se ha submuestreado la señal correspondiente a cada seg-

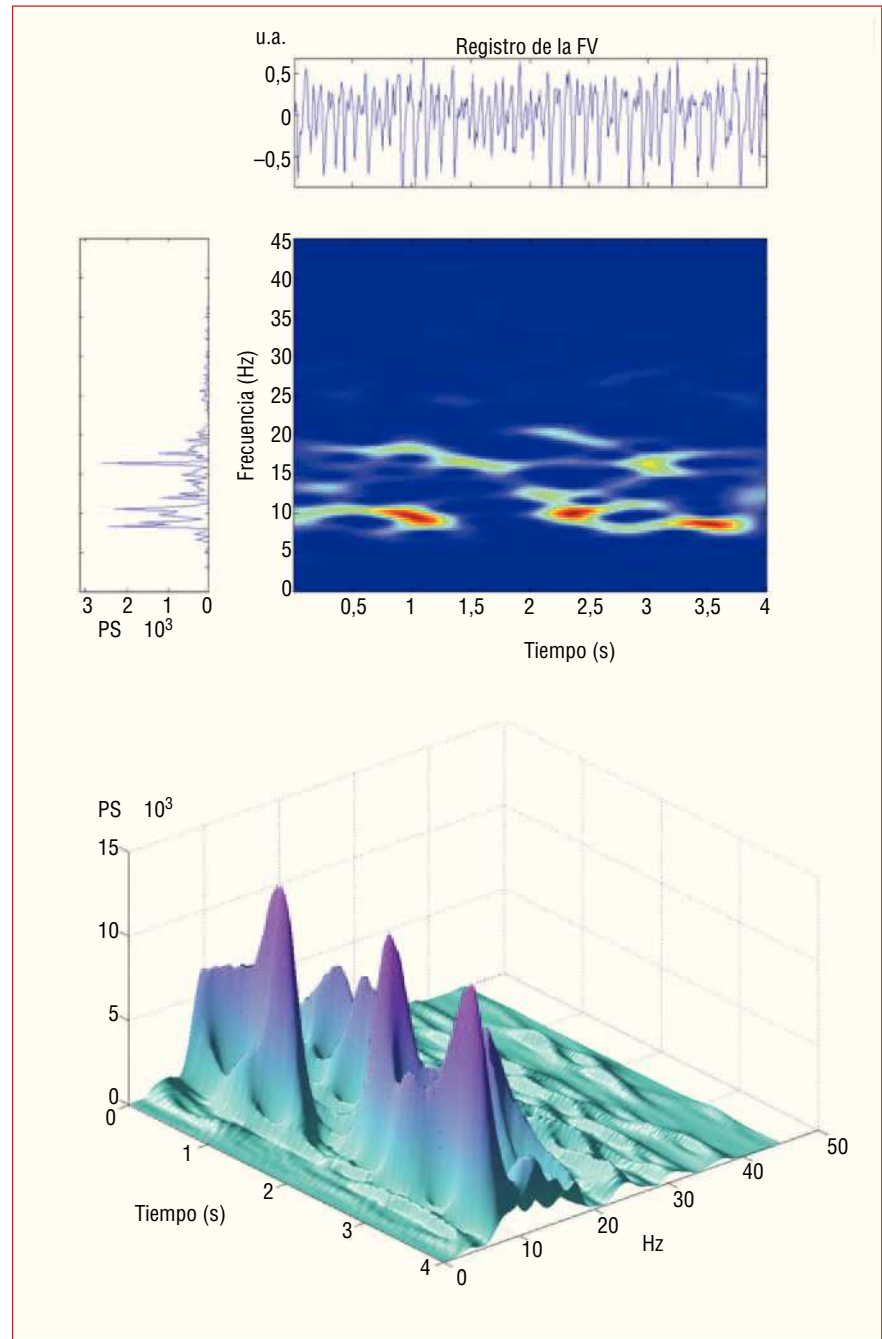


Fig. 1. En la parte superior se observa el análisis espectral y de tiempo-frecuencia de la señal de la fibrilación ventricular. El espectrograma representado verticalmente corresponde a todo el segmento analizado con el método de Welch. La representación tiempo-frecuencia muestra la evolución temporal de las frecuencias a lo largo del segmento analizado, cuya representación tridimensional se muestra en la parte inferior de la figura. FV: fibrilación ventricular; PS: potencia espectral; u.a.: unidades arbitrarias.

mento con una frecuencia de 500 Hz. Para obtener el espectrograma se ha aplicado la transformada corta de Fourier, con una ventana de análisis de Hamming de 512 puntos. La determinación del espectro de la ventana de análisis se ha repetido de manera iterativa desplazándola cada vez 4 ms a lo largo de cada segmento de 4.096 ms. No se ha utilizado alcohado de ceros y la resolución espectral efectiva ha sido de 1 Hz. La información obtenida es la siguiente:

- Evolución temporal de FrD en cada electrodo durante los 2 segmentos analizados en cada experimento.

- Distribución de los valores de FrD en el área explorada mediante la construcción de los mapas de frecuencias y ubicación de los valores máximos en cada una de las 5 zonas en las que se ha dividido el área explorada (fig. 2).

Análisis estadístico

Se han calculado los parámetros estadísticos básicos de las variables cuantitativas analizadas: valores medios, desviación típica y coeficiente de variación. Las

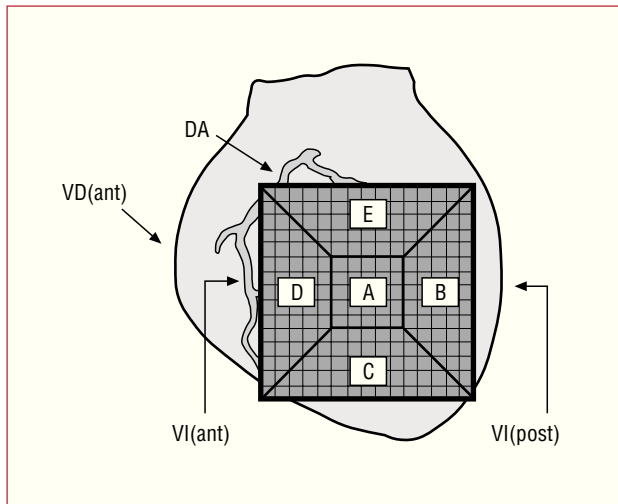


Fig. 2. Representación del multielectrodo epicárdico situado en la pared anterolateral del ventrículo izquierdo y de las 5 zonas en que se ha dividido el área explorada. DA: arteria descendente anterior; VD(ant): ventrículo derecho anterior; VI(ant): ventrículo izquierdo anterior; VI(post): ventrículo izquierdo posterior.

pruebas de contraste se han efectuado utilizando el modelo general lineal con la prueba de medidas repetidas (paquete estadístico SPSS). El factor intraindividual es la variable «tiempo» y el factor interindividual es la variable «zona de estudio». Para el análisis post hoc (comparaciones múltiples), se ha aplicado la prueba de Bonferroni. Se han considerado significativas las diferencias cuando el valor de p ha sido < 0,05.

RESULTADOS

Variabilidad temporal de la frecuencia dominante

La figura 3 muestra los valores de FrD obtenidos a lo largo de 4 s en 3 electrodos distintos, correspondientes a uno de los experimentos efectuados. Se observa que este parámetro, obtenido mediante el análisis de tiempo-frecuencia, no es estable y que el patrón temporal presenta diferencias entre ellos. La parte inferior derecha de la misma figura muestra la evolución temporal de los promedios \pm la desviación estándar

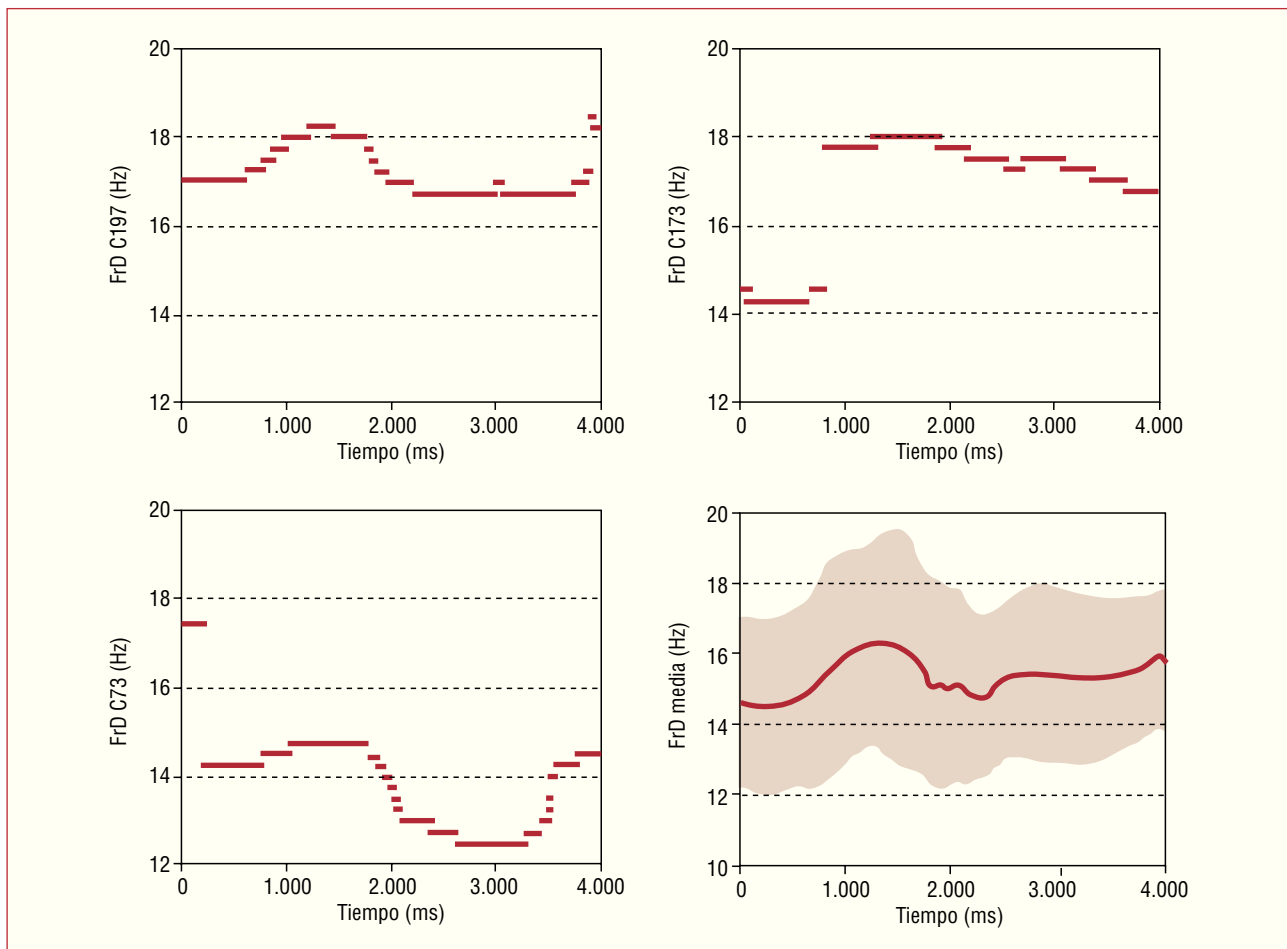


Fig. 3. Evolución temporal durante 4 s de los valores de FrD correspondientes a los registros de 3 electrodos distintos en uno de los experimentos. La parte inferior derecha muestra la evolución temporal de los promedios \pm desviación estándar de los valores de FrD correspondientes a todos los electrodos del mismo experimento. FrD: frecuencia dominante.

TABLA 1. Promedios \pm desviación estándar de los valores de FrD correspondientes a todos los electrodos de cada experimento en 4 momentos diferentes a lo largo de los 2 segmentos de tiempo analizados mediante el método de tiempo-frecuencia

Caso	t ₁ (500 ms)	t ₂ (1.500 ms)	t ₃ (2.500 ms)	t ₄ (3.500 ms)	p (t ₁ y t ₂) ^a	p (t ₂ y t ₃) ^a	p (t ₃ y t ₄) ^a
Segmento 1							
1	16,0 \pm 3,4	15,4 \pm 2,4	16,6 \pm 2,5	15,2 \pm 3,1	0,030	0,0001	0,0001
2	21,3 \pm 5,7	21,4 \pm 4,9	20,3 \pm 5,6	20,7 \pm 5,4	0,250	0,010	0,240
3	21,0 \pm 5,4	17,7 \pm 5,1	16,9 \pm 4,6	17,2 \pm 5,4	0,0001	0,100	0,710
4	17,3 \pm 2,8	17,6 \pm 3,6	19,0 \pm 3,4	19,3 \pm 3,4	0,228	0,0001	0,241
5	14,2 \pm 3,9	14,5 \pm 3,6	14,6 \pm 4,6	13,9 \pm 4,1	0,198	0,919	0,004
6	12,2 \pm 2,6	13,3 \pm 3,3	13,2 \pm 3,4	12,4 \pm 3,2	0,0001	0,856	0,0001
7	16,9 \pm 5,1	16,4 \pm 3,9	15,8 \pm 5,2	16,1 \pm 3,7	0,045	0,121	0,357
8	25,8 \pm 2,2	27,6 \pm 2,7	27,1 \pm 4,4	26,3 \pm 2,7	0,0001	0,057	0,033
9	17,9 \pm 4,9	16,9 \pm 3,5	17,1 \pm 3,6	18,2 \pm 2,7	0,052	0,877	0,0001
10	16,4 \pm 4,2	16,4 \pm 3,1	14,6 \pm 4,1	16,3 \pm 3,1	0,433	0,0001	0,0001
Segmento 2							
1	14,4 \pm 2,2	14,4 \pm 2,2	14,9 \pm 2,9	15,1 \pm 2,5	0,687	0,0001	0,990
2	19,5 \pm 4,6	21,3 \pm 4,9	20,6 \pm 5,9	21,3 \pm 4,5	0,0001	0,111	0,404
3	18,4 \pm 4,1	20,7 \pm 5,6	20,9 \pm 5,7	18,1 \pm 4,8	0,0001	0,419	0,0001
4	18,2 \pm 3,4	18,8 \pm 3,3	19,0 \pm 3,4	17,0 \pm 3,0	0,0001	0,0001	0,0001
5	13,0 \pm 4,2	14,0 \pm 4,3	14,8 \pm 3,3	13,9 \pm 1,9	0,0001	0,0001	0,0001
6	12,8 \pm 2,5	12,6 \pm 3,6	12,0 \pm 3,4	12,8 \pm 3,4	0,047	0,107	0,013
7	16,7 \pm 2,9	15,9 \pm 4,8	17,1 \pm 3,6	15,7 \pm 2,9	0,199	0,005	0,0001
8	27,5 \pm 4,2	27,8 \pm 2,9	27,5 \pm 4,1	27,7 \pm 2,8	0,435	0,264	0,471
9	17,8 \pm 3,9	17,3 \pm 3,9	18,1 \pm 3,5	18,5 \pm 3,7	0,014	0,0001	0,333
10	15,3 \pm 3,1	16,1 \pm 3,1	16,0 \pm 3,6	16,4 \pm 2,3	0,0001	0,352	0,001

FrD: frecuencia dominante.

*Significación estadística de las diferencias entre las determinaciones efectuadas en los tiempos considerados (modelo general lineal con la prueba de medidas repetidas, siendo el tiempo el factor intraindividual).

(DE) de los valores de FrD correspondientes a todos los electrodos del mismo experimento. Se observa que los promedios de FrD también varían en función del tiempo transcurrido, con un valor mínimo de 14,5 Hz a los 208 ms y un valor máximo de 16,3 Hz a los 1.296 ms. La dispersión de valores origina variaciones de la DE comprendidas entre 1,9 y 3,3 Hz. En la tabla 1 se indican los promedios \pm DE de los valores de FrD obtenidos en todos los electrodos en 4 momentos diferentes (500, 1.500, 2.500 y 3.500 ms) a lo largo de los 2 segmentos analizados en cada experimento. En todos los casos, excepto en uno durante el segundo segmento de tiempo analizado, hay diferencias significativas entre alguno de los momentos considerados y los promedios de los coeficientes de variación, que han estado comprendidos entre $0,19 \pm 0,06$ y $0,22 \pm 0,07$ (NS). La recta de regresión obtenida al relacionar los valores de FrD obtenidos con el método de Welch y con el método de tiempo-frecuencia (promedio de todas las determinaciones efectuadas en cada momento concreto) muestra una buena correlación entre ambos métodos: FrD (Welch) = 1,01 FrD (tiempo-frecuencia) - 0,4 ($r = 0,9$; $p < 0,0001$; error estándar de la estimación, 2,2 Hz). Al comparar los valores medios de FrD obtenidos con el método de Welch de forma separada en el primero y en el segundo segmento no se ha ob-

servado diferencias significativas y los valores han sido prácticamente idénticos. Al comparar los promedios de todos los valores de FrD obtenidos con el método de tiempo-frecuencia en el primero y el segundo segmento, se ha observado diferencias estadísticamente significativas en 4 experimentos.

Variabilidad espacial de la frecuencia dominante

Distribución de los valores de frecuencia dominante en el área explorada

La tabla 2 muestra los promedios \pm DE de los valores de FrD correspondientes a la totalidad de las determinaciones efectuadas en cada una de las 5 zonas a lo largo de los 2 segmentos de tiempo analizados en cada experimento. Las diferencias entre zonas son estadísticamente significativas en todos ellos. Durante el primer segmento, las zonas en las que se han obtenido los valores más altos han sido la apical y la anterior, excepto en un experimento, en el que han sido obtenidos en la zona posterior. Durante el segundo segmento, las zonas en que se han observado los promedios más altos también han sido la apical y la anterior y en 2 experimentos, en la posterior.

TABLA 2. Promedios ± desviación estándar de los valores de FrD obtenidos en cada experimento mediante el método de tiempo-frecuencia en las 5 zonas estudiadas durante los 2 segmentos de tiempo

Caso	Zona A	Zona B	Zona C	Zona D	Zona E	p
Segmento 1						
1	15,1 ± 1,1 ^{bcd}	13,3 ± 1,5 ^{acde}	17,5 ± 0,8 ^{abde}	15,9 ± 0,9 ^{abce}	13,2 ± 1,1 ^{abcd}	0,0001
2	18,5 ± 1,8 ^{bce}	24,4 ± 3,6 ^{ad}	21,6 ± 2,3 ^{ade}	18,0 ± 1,7 ^{bce}	22,3 ± 1,8 ^{acd}	0,0001
3	15,6 ± 3,5 ^{bcd}	19,9 ± 3,8 ^{ace}	21,1 ± 2,4 ^{abde}	17,2 ± 2,9 ^{ace}	12,3 ± 0,9 ^{abcd}	0,0001
4	17,5 ± 1,3 ^{bcd}	16,6 ± 1,1 ^{ace}	19,8 ± 1,7 ^{abde}	18,7 ± 1,7 ^{ace}	17,0 ± 2,0 ^{abcd}	0,0001
5	10,3 ± 1,4 ^{cd}	12,0 ± 1,8 ^{cd}	13,2 ± 1,9 ^{abde}	16,9 ± 1,1 ^{abce}	11,9 ± 1,3 ^{bcd}	0,0001
6	10,7 ± 1,3 ^{cd}	11,9 ± 1,0 ^{cd}	12,4 ± 1,5 ^{abde}	16,3 ± 1,0 ^{abce}	10,4 ± 1,5 ^{cd}	0,0001
7	16,7 ± 2,1 ^{ce}	16,4 ± 3,4 ^{ce}	22,2 ± 3,1 ^{abde}	18,0 ± 2,0 ^{ce}	12,2 ± 1,5 ^{abcd}	0,0001
8	27,9 ± 1,0 ^{be}	25,8 ± 1,7 ^{ade}	27,3 ± 0,9 ^e	28,3 ± 1,2 ^{be}	24,2 ± 1,9 ^{abcd}	0,0001
9	16,8 ± 1,3 ^{bce}	15,9 ± 1,1 ^{ade}	14,7 ± 1,7 ^{ade}	19,5 ± 0,9 ^{bce}	16,7 ± 2,0 ^{abcd}	0,0001
10	15,2 ± 1,6 ^b	12,2 ± 2,3 ^{acde}	16,2 ± 0,9 ^{be}	17,4 ± 2,2 ^b	16,8 ± 2,3 ^{bc}	0,0001
Segmento 2						
1	14,4 ± 1,1 ^{bcd}	13,6 ± 1,4 ^{acd}	16,1 ± 1,0 ^{abde}	14,8 ± 1,1 ^{abce}	13,2 ± 1,4 ^{cd}	0,0001
2	19,5 ± 2,2 ^c	24,0 ± 3,0 ^d	21,9 ± 2,4 ^{ad}	18,3 ± 2,7 ^{bce}	22,6 ± 1,4 ^d	0,0001
3	15,0 ± 2,3 ^{bcd}	21,6 ± 1,4 ^{ade}	21,6 ± 1,2 ^{ae}	21,1 ± 1,6 ^{abe}	13,0 ± 1,6 ^{bcd}	0,0001
4	17,7 ± 1,8 ^c	16,2 ± 1,2 ^{cd}	18,8 ± 2,0 ^{abde}	18,4 ± 1,7 ^{bce}	17,4 ± 1,5 ^{cd}	0,0001
5	11,5 ± 2,2 ^{cd}	11,6 ± 1,6 ^{cd}	11,9 ± 2,0 ^{abd}	16,1 ± 1,2 ^{abce}	11,4 ± 1,6 ^{bd}	0,0001
6	10,3 ± 0,7 ^{cd}	11,3 ± 0,8 ^{cd}	11,6 ± 0,7 ^{abde}	15,9 ± 1,2 ^{abce}	9,9 ± 0,5 ^{cd}	0,0001
7	16,6 ± 1,2 ^{bc}	17,6 ± 3,6 ^{ade}	21,1 ± 2,2 ^{ade}	17,2 ± 1,8 ^{bce}	13,8 ± 2,9 ^{bcd}	0,0001
8	28,4 ± 0,6 ^{be}	25,2 ± 2,1 ^{acd}	28,3 ± 0,7 ^{be}	28,7 ± 1,6 ^{be}	23,8 ± 3,6 ^{acd}	0,0001
9	16,0 ± 1,5 ^{de}	16,0 ± 1,1 ^{de}	14,9 ± 1,0 ^{de}	19,8 ± 1,7 ^{abc}	16,7 ± 1,0 ^{abc}	0,0001
10	15,3 ± 1,1 ^{bd}	10,4 ± 1,7 ^{acde}	15,3 ± 0,9 ^b	17,5 ± 0,7 ^{abe}	15,6 ± 1,0 ^{bd}	0,0001

FrD: frecuencia dominante.

Significación estadística de las diferencias entre las determinaciones efectuadas en las distintas zonas consideradas. Se ha utilizado el modelo general lineal con la prueba de medidas repetidas, siendo el tiempo el factor intraindividual y la zona, el factor interindividual. Las letras a, b, c, d y e indican diferencias significativas con respecto a las zonas indicadas por las letras (análisis post hoc aplicando la prueba de Bonferroni); a: zona A; b: zona B; c: zona C; d: zona D, y e: zona E.

Localización de los valores máximos de frecuencia dominante

La figura 4 muestra los mapas de frecuencias obtenidos en uno de los experimentos en 4 momentos diferen-

TABLA 3. Número de veces que los valores máximos de frecuencia dominante se han situado en cada una de las zonas, aplicando el método de tiempo-frecuencia en 4 momentos diferentes y el método de Welch en los 2 segmentos de tiempo analizados

Zona	T-fr 500 ms	T-fr 1.500 ms	T-fr 2.500 ms	T-fr 3.500 ms	Welch
Segmento 1					
A	2	2	2	1	3
B	0	1	1	0	16
C	5	3	2	4	24
D	4	5	6	7	7
E	0	0	1	1	3
Segmento 2					
A	0	0	0	0	3
B	0	0	0	0	16
C	11	12	16	16	24
D	3	5	7	5	7
E	0	0	0	1	3

FrD: frecuencia dominante; T-fr: tiempo-frecuencia.

tes de uno de los segmentos de tiempo analizados (500, 1.500, 2.500 y 3.500 ms). En estos mapas se observa las variaciones temporales en la ubicación de los valores máximos. En la tabla 3 se indica el número de veces que se ha observado el valor máximo de FrD en cada una de las 5 zonas, considerando los datos obtenidos a los 500, 1.500, 2.500 y 3.500 ms con el método de análisis tiempo-frecuencia. Las zonas en las que se ha detectado el valor máximo un mayor número de veces han sido la anterior y la apical. En la misma tabla también se indica el número de veces que se ha observado el valor máximo de FrD en cada una de las 5 zonas considerando los datos obtenidos al aplicar el método de Welch en cada uno de los 2 segmentos. Con este último método, la zona en la que se ha detectado el valor máximo un mayor número de veces ha sido la apical, seguida de la posterior.

DISCUSIÓN

Modelos experimentales de fibrilación ventricular

En el análisis de las características de la activación durante la FV¹¹⁻²², las especies animales estudiadas, las características de las preparaciones y los métodos de estudio condicionan la información y los resultados obtenidos. Así, en estudios en los que se utilizan sistemas

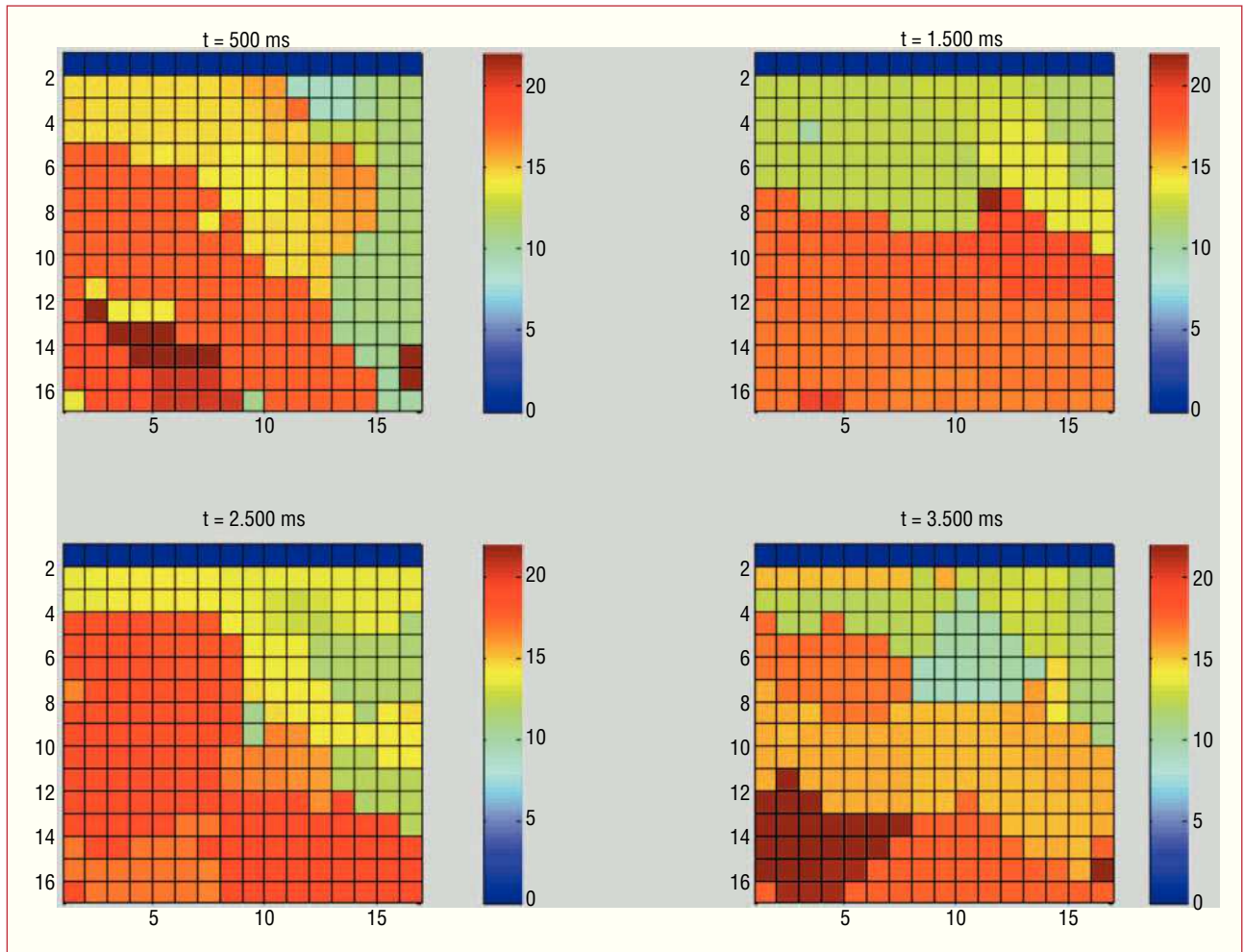


Fig. 4. Mapas de frecuencias obtenidos en uno de los experimentos mediante el método de tiempo-frecuencia en 4 momentos diferentes de uno de los segmentos analizados (500, 1.500, 2.500 y 3.500 ms). A la derecha de cada mapa se representa la escala de frecuencias.

de cartografía óptica, el empleo de determinadas sustancias desacoplantes del proceso excitación-contracción, con el objeto de evitar los artefactos originados por el movimiento, puede introducir variaciones en las propiedades electrofisiológicas miocárdicas^{34,35}. La interrupción de la perfusión miocárdica, tal como ocurre en muchas preparaciones de corazones in situ después de inducir la FV, determina la aparición de cambios en la FV a medida que progresa el deterioro metabólico^{25,32}. Con la perfusión miocárdica preservada se ha descrito un tipo de FV más rápido, en el que se observa múltiples frentes de onda simultáneos, mientras que la interrupción de la perfusión condiciona el cambio hacia formas de FV más lentas con diferentes patrones de organización^{22,36}. En este trabajo se han utilizado corazones aislados de conejo y se han mantenido la perfusión miocárdica durante la arritmia. Estas condiciones limitan el análisis de la FV a una situación concreta que corresponde al tipo I descrito por el grupo de Wu et al²². El mantenimiento de la perfusión en el tipo de preparación utilizado ha permitido efectuar el estudio de la FV

en condiciones estables^{18,20,32} sin la interferencia de otras variables como el deterioro metabólico o las acciones neurohumorales, que por sí solas introducirían modificaciones temporales y regionales en los patrones de activación durante la FV.

Técnicas de análisis de la fibrilación ventricular

En el dominio del tiempo, los procedimientos de análisis de las señales de la FV se basan en la caracterización de los tiempos de activación local que permiten construir los mapas de activación y estudiarlos aislada o conjuntamente con otros métodos^{17,18,20,21,23,25-27,37-39}. El análisis de los intervalos entre los tiempos de activación local consecutivos también aporta información sobre la frecuencia de activación en una zona concreta del miocardio. Entre las servidumbres de esta metodología se encuentran la dificultad para identificar los tiempos de activación local cuando hay potenciales dobles o múltiples y la necesidad de revisarlos minuciosamente si se quiere obtener resultados

fiables. En el dominio de la frecuencia, las técnicas de análisis se basan fundamentalmente en la utilización de procedimientos espectrales y aportan información diversa^{14,15,18-21,24,26,32}. De entre los parámetros proporcionados por estas técnicas, el más utilizado es la frecuencia dominante del espectro, que ha mostrado una buena correlación con la frecuencia determinada a partir de los intervalos entre activaciones sucesivas durante la arritmia^{18,20,21}. Esta técnica no requiere la identificación de los tiempos de activación local, aunque presenta la limitación de que la información obtenida se refiere en general a todo el segmento de la señal analizado, cuya duración habitualmente es de varios segundos. Los métodos de tiempo-frecuencia se han introducido más recientemente en el análisis de las señales electrofisiológicas cardíacas^{21,28-31} y aportan información sobre las variaciones evolutivas de la frecuencia de la señal en una escala temporal más reducida. Esta información permite estudiar la correspondencia entre patrones instantáneos de activación y la frecuencia de activación resultante²¹ y, por otra parte, aporta nuevos instrumentos para analizar la distribución espacial y temporal de las frecuencias de activación durante la FV²⁸.

Variabilidad de la frecuencia durante la fibrilación ventricular

Las variaciones regionales y temporales de la frecuencia de activación durante la FV han sido analizadas en diversos trabajos^{14-17,23-28,40}, con resultados heterogéneos. La información disponible sobre las variaciones regionales tanto muestra que hay diferencias claras y persistentes entre determinadas zonas como constata que las características de la FV son constantemente variables en el espacio y el tiempo. En diversos trabajos experimentales se han observado regiones miocárdicas con activación más rápida durante la FV y se ha discutido su papel en la perpetuación de la arritmia^{14,15}. Sin embargo, el análisis de la localización de estas regiones ha aportado resultados variables en distintas especies animales. Las regiones con actividad más rápida se han ubicado en distintos lugares, con mayor frecuencia en la pared del ventrículo izquierdo^{16,17,23,26,38}, aunque también hay estudios en los que se han descrito distribuciones de frecuencias heterogéneas e inestables^{24,28}. En el presente trabajo se ha analizado una zona amplia de la pared libre ventricular izquierda, que corresponde aproximadamente a la mitad de su superficie, y la aplicación de los métodos de tiempo-frecuencia ha permitido observar que, en ausencia de factores moduladores externos, como la isquemia o los estímulos neurohumorales, la frecuencia dominante de la FV presenta variaciones rápidas, de tal modo que en un mismo punto podemos encontrar valores de FrD dispares según el instante considerado. Al analizar la distribución regional de la frecuencia y la ubicación de los valores máximos, se ha

observado una gran variación en el área explorada, de tal modo que, según el momento temporal considerado, cambia la zona con mayor frecuencia de activación. Choi et al²⁸ no indicaron que hubiera localizaciones preferentes. En el presente estudio, al utilizar el método de tiempo-frecuencia, la ubicación más frecuente de los valores máximos ha correspondido a las zonas apical y anterior. Al utilizar el método de Welch, los valores máximos se han situado preferentemente en la zona apical, aunque en un porcentaje importante se han situado también en la zona posterior. La falta de coincidencia entre ambos métodos en lo que respecta a la zona posterior probablemente se deba a que con el primero de ellos la información se refiere a 4 momentos temporales concretos de cada segmento, y están influyendo tanto la variabilidad espacial como la temporal. Con el segundo método, la información obtenida se refiere a cada segmento en su totalidad, cuya mayor duración suaviza o anula la variabilidad temporal. De hecho, las diferencias entre los valores de FrD obtenidos con el método de Welch en los 2 segmentos de tiempo analizados en cada experimento han sido prácticamente inexistentes, datos que concuerdan con la estabilidad de los valores de FrD observada en trabajos previos con el mismo tipo de preparación experimental utilizado^{18,20,32}.

Mecanismos implicados en la variabilidad de la frecuencia durante la fibrilación ventricular

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la FV, todavía no se conocen adecuadamente los mecanismos básicos que determinan la inducción y la perpetuación de la arritmia y no hay unanimidad en cuanto a la relevancia y las implicaciones clínicas de los mecanismos propuestos^{11-14,22,24,28}, hechos que subrayan la necesidad de seguir investigando en este campo. El proceso de activación durante la FV es complejo y depende de diversos factores, entre los que se encuentran las propiedades electrofisiológicas del miocardio, sus variaciones con la frecuencia, la curva de restitución eléctrica, la masa miocárdica disponible y sus características estructurales. La detección de gradientes de frecuencias durante la FV ha servido de apoyo a las hipótesis que postulan que la arritmia se debe a que hay zonas con mayor frecuencia de activación que originan conducción fibrilatoria hacia el resto del miocardio^{12,14,15,38}, aunque el análisis de su localización ha mostrado resultados no uniformes^{16,17,23,24,26,38,40}. En el presente trabajo se han objetivado variaciones temporales y espaciales de la frecuencia en escalas de tiempo reducidas, aunque las frecuencias más altas han predominado en las zonas apicales y anteriores. Las zonas con mayor frecuencia podrían albergar actividad reentrante rápida y persistente, aunque su variabilidad requeriría su desplaza-

miento o que aparecieran y desaparecieran sucesiva o simultáneamente en distintos lugares del miocardio. Las propiedades electrofisiológicas del miocardio determinarían la ubicación preferente en determinadas zonas³⁸. Por otra parte, la existencia de dobles potenciales en las zonas centrales de actividad reentrante²⁴ y también en zonas de bloqueo²¹ condiciona la detección de valores altos de la frecuencia dominante. La variabilidad de la frecuencia durante la FV también se puede analizar partiendo de hipótesis distintas^{11,22,24,28,36} que explican la perpetuación de la arritmia asumiendo que durante la FV existen múltiples frentes de onda simultáneos que se fraccionan debido a la heterogeneidad de las propiedades electrofisiológicas. Recientemente^{22,36} se ha descrito que los 2 mecanismos concurren en modelos experimentales, el relacionado con la presencia de múltiples frentes de onda daría lugar a una FV rápida asociada a una curva de restitución de la duración del potencial de acción más pronunciada, mientras que el relacionado con actividad reentrante estable se asociaría a una pendiente de la curva más aplanada y una disminución de la excitabilidad.

Limitaciones

La extensión de la superficie del corazón abarcada por el electrodo múltiple restringe el análisis al epicardio de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo, ya que no abarca la totalidad de la superficie ventricular izquierda y tampoco aporta información sobre el ventrículo derecho. El análisis de una superficie mayor, así como del área correspondiente al ventrículo derecho o la utilización de electrodos diseñados para registrar la activación endocárdica, ampliaría la información obtenida. Por otra parte las diferencias entre especies limitan las conclusiones del trabajo al modelo utilizado y sería preciso un análisis comparativo entre diferentes modelos experimentales para generalizar los resultados obtenidos. Asimismo, en el presente estudio el análisis espectral y el análisis de tiempo-frecuencia se han centrado en el estudio de las variaciones de la frecuencia dominante y no se aporta información sobre otros parámetros relacionados con la organización del espectro o con la existencia de frecuencias secundarias, que ampliarían la información obtenida. No se ha efectuado un análisis de la relación entre las variaciones de la frecuencia dominante y las de los ciclos VV, aunque en trabajos previos^{18,20,21} se ha observado una buena correlación entre FrD y la inversa de los ciclos determinados por las activaciones sucesivas durante la FV.

CONCLUSIONES

En ausencia de factores moduladores externos, la FV presenta variaciones temporales y espaciales de la

frecuencia que se objetivan en escalas de tiempo reducidas. En la pared libre del ventrículo izquierdo la frecuencia dominante es mayor en las zonas apicales y anteriores, zonas en las que se ubican con mayor frecuencia los valores máximos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334-51.
2. Myerburg RJ, Spooner PM. Opportunities for sudden death prevention: Directions for new clinical and basic research. *Cardiovasc Res*. 2001;50:177-85.
3. Saxon LA. Sudden cardiac death: Epidemiology and temporal trends. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6:S12-20.
4. Peinado R, Arenal A, Arribas F, Torrecilla E, Álvarez M, Ormaetxe JM, et al. Registro español de desfibrilador automático implantable. Primer informe oficial del grupo de trabajo de desfibrilador implantable de la Sociedad Española de Cardiología (años 2002-2004). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:12.
5. Spector PS. Diagnosis and management of sudden cardiac death. *Heart*. 2005;91:408-13.
6. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, Abdalla I, De Groot PJ, Otterness MF, et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (Pain-FREE Rx II) trial. *Circulation*. 2005;111:2898-905.
7. Villacastin J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García Espinosa A. Estratificación del riesgo y prevención de la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:768-82.
8. Haïsaquerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002;106:962-7.
9. Haïsaquerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with Long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108:925-8.
10. Weerasooriya R, Hsu LF, Scavee C, Sanders P, Hocini M, Cabrera JA, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation in structurally normal hearts targeting the RVOT and Purkinje ectopy. *Herz*. 2003;28:598-606.
11. Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation*. 2005;112:1232-40.
12. Jalife J. Ventricular fibrillation: Mechanisms of initiation and maintenance. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:25-50.
13. Ideker RE, Rogers J, Huang J. Types of ventricular fibrillation: 1,2,4,5, or 3000,000? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1441-3.
14. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Jalife J. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Circ Res*. 2000;86:86-93.
15. Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J, Pertsov AM. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ Res*. 2000;86:408-17.
16. Newton JC, Johnson PL, Justice RK, Smith WM, Ideker RE. Estimated global epicardial distribution of activation rate and conduction block during porcine ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:1042-3.
17. Rogers JM, Huang J, Melnick SB, Ideker RE. Sustained reentry in the left ventricle of fibrillating pig hearts. *Circ Res*. 2003;92:539-45.
18. Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, et al. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil, and sotalol. An experimental study. *Circulation*. 2000;101:1606-15.

19. Chorro FJ, Millet J, Ferrero A, Cebrian A, Cánoves J, Martínez A, et al. Efectos del estiramiento miocárdico sobre las frecuencias de activación durante la fibrilación ventricular determinadas mediante análisis espectral. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1143-50.
20. Chorro FJ, Guerrero J, Ferrero A, Tormos A, Mainar L, Millet J, et al. Effects of acute reduction of temperature on ventricular fibrillation activation patterns. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H2331-40.
21. Chorro FJ, Trapero I, Guerrero J, Such LM, Cánoves J, Mainar L, et al. Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1087-96.
22. Wu TJ, Lin SF, Weiss JN, Ting CT, Chen PS. Two types of ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts: importance of excitability and action potential duration restitution. *Circulation.* 2002;106:1859-66.
23. Nanthakumar K, Huang J, Rogers JM, Johnson PL, Newton JC, Walcott GP, et al. Regional differences in ventricular fibrillation in the open chest porcine left ventricle. *Circ Res.* 2002;91:733-40.
24. Valderrábano M, Yang J, Omichi C, Kil J, Lamp ST, Qu Z, et al. Frequency analysis of ventricular fibrillation in swine ventricles. *Circ Res.* 2002;90:213-22.
25. Huang J, Rogers JM, Killingsworth CR, Singh KP, Smith WM, Ideker RE. Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1193-200.
26. Newton JC, Smith WM, Ideker RE. Estimated global transmural distribution of activation rate and conduction block during porcine and canine ventricular fibrillation. *Circ Res.* 2004;94:836-42.
27. Huang J, Walcott GP, Killingsworth CR, Melnick SB, Rogers JM, Ideker RE. Quantification of activation patterns during ventricular fibrillation in open-chest porcine left ventricle and septum. *Heart Rhythm.* 2005;2:720-8.
28. Choi BR, Nho W, Liu T, Salama G. Life span of ventricular fibrillation frequencies. *Circ Res.* 2002;91:339-45.
29. Cohen L. Time-frequency distributions: a review. *Proceedings of the IEEE: Institute of Electrical and Electronics Engineers.* 1989;77:941-81.
30. Millet-Roig J, Rieta-Ibañez JJ, Vilanova E, Mocholi A, Chorro FJ. Time-frequency analysis of a single ECG to discriminate between ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Comput Cardiol.* 1999;26:711-4.
31. Moghe SA, Qu F, Leonelli FM, Patwardhan AR. Time-frequency representation of epicardial electrograms during ventricular fibrillation. *Biomed Sci Instrum.* 2000;36:45-50.
32. Chorro FJ, Guerrero J, Cánoves J, Martínez-Sober M, Mainar L, Sanchis J, et al. Quantification of the modifications in the dominant frequency of ventricular fibrillation under conditions of ischemia and reperfusion: an experimental study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:1716-23.
33. Oppenheim A, Schaffer R. *Digital signal processing.* Englewood Cliffs: Prentice Hall; 1975.
34. Baker LC, Wolk R, Choi BR, Watkins S, Plan P, Shah A, et al. Effects of mechanical uncouplers, diacetyl monoxime, and cytochalasin-D on the electrophysiology of perfused mouse hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1771-9.
35. Lee MH, Lin SF, Ohara T, Omichi C, Okuyama Y, Chudin E, et al. Effects of diacetyl monoxime and cytochalasin D on ventricular fibrillation in swine right ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H2689-96.
36. Liu YB, Pak HN, Lamp ST, Okuyama Y, Hayashi H, Wu TJ, et al. Coexistence of two types of ventricular fibrillation during acute regional ischemia in rabbit ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:1441-3.
37. Valderrábano M, Kim YH, Yashima M, Wu TJ, Karagueuzian HS, Chen PS. Obstacle-induced transition from ventricular fibrillation to tachycardia in isolated swine right ventricles: insights into the transition dynamics and implications for the critical mass. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2000-8.
38. Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, Mironov SF, Udassi S, Beaumont J, et al. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. *Circ Res.* 2001;89:1089-91.
39. Vaidya D, Morley GE, Samie FH, Jalife J. Reentry and fibrillation in the mouse heart. A challenge to the critical mass hypothesis. *Circ Res.* 1999;85:174-81.
40. Choi BR, Liu T, Salama G. The distribution of refractory periods influences the dynamics of ventricular fibrillation. *Circ Res.* 2001;88:e49-e58