



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, mi padre y Lucía, por haberme acompañado en este camino y por ser mi principal apoyo

A mi tutor, por darme la oportunidad de realizar este proyecto y por la ayuda que me ha ofrecido durante el desarrollo del trabajo

A mis compañeros, por haber vivido este final de carrera juntos y hacer que mi paso por la universidad sea una experiencia positiva e inolvidable

A mis amigas: Marta, María.Dls, Inés, Sara, Celia, María. G, Elena G, Elena M, Elena S, Maca y Reyes por conocerme mejor que nadie y por todas las aventuras que hemos vivido juntas

A mis abuelas y a mi abuelo, por ser mi mayor ejemplo a seguir y por su amor incondicional

A Isatopo, porque espero que allá donde esté se sienta orgullosa de mí

A Jorge, por confiar siempre en mí, por estar siempre a mi lado pase lo que pase y por alegrarme los días. Nada hubiera sido lo mismo sin ti

RESUMEN

Antecedentes: La fibrilación auricular es la arritmia más diagnosticada en la práctica clínica. Uno de sus principales tratamientos es la cardioversión eléctrica. Se han estudiado diferentes métricas de complejidad de la señal electrocardiográfica de pacientes con FA como serie temporal. El objetivo de ello fue predecir antes del procedimiento las recurrencias en fibrilación auricular en un periodo de menos de un mes después de la cardioversión eléctrica. Los exponentes de Hurst nunca habían sido utilizados con dicho fin.

Métodos: Tras realizar un acondicionamiento previo de la derivación V_1 del electrocardiograma se procedió a aplicar a la onda auricular principal diferentes métricas. Concretamente, se calculó la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la frecuencia auricular dominante, la energía de las ondas de fibrilación, la entropía muestral y los exponentes de Hurst. El clasificador utilizado fue el k-vecinos más próximos de subespacios. Para la validación se empleó la validación cruzada.

Resultados: Se obtuvieron las curvas ROC y la precisión para distintas combinaciones de parámetros. En el presente estudio el mejor resultado se dio para la combinación de la entropía muestral con el exponente de Hurst como tal y el exponente de Hurst generalizado de orden 1, con una precisión de 80%. Otras combinaciones de parámetros presentaron resultados de hasta el 71,4% de precisión.

Conclusiones: Mediante la inclusión de los exponentes de Hurst en el clasificador puede mejorarse notablemente la precisión del modelo. La mejora del poder predictivo con respecto a otras métricas como la entropía muestral supone una mejora en el pronóstico sobre el resultado de la cardioversión eléctrica antes de la intervención, facilitando así la selección de pacientes idóneos para el tratamiento.

Palabras Clave: Fibrilación auricular, cardioversión eléctrica, remodelado auricular, organización auricular, métrica no lineal de complejidad, exponente de Hurst.

Antecedents: La fibril·lació auricular és l'arritmia més diagnosticada a la pràctica clínica. Un dels seus principals tractaments és la cardioversió elèctrica. S'han estudiat diferents mètriques de complexitat de la senyal electrocardiogràfica de pacients amb FA com a sèrie temporal. L'objectiu d'això va ser predir les recurrències en fibril·lació auricular en un període de menys d'un mes després de la cardioversió elèctrica. Els exponents de Hurst mai havien sigut utilitzats amb aquest fi.

Mètodes: Després de realitzar un condicionament previ de la derivació V_1 de l'electrocardiograma es va procedir a aplicar a l'onda auricular principal diferents mètriques. Concretament, es va calcular la variabilitat de la freqüència cardíaca, la freqüència auricular dominant, l'energia de les ones de fibril·lació, l'entropia mostral i els exponents de Hurst. El classificador utilitzat va ser el k-veïns més pròxims de subespais. Per a la validació es va emprar la validació encreuada.

Resultats: Es van obtenir les corbes ROC i la precisió per a distintes combinacions de paràmetres. En el present estudi el millor resultat es va donar per a la combinació de l'entropia mostral amb l'exponent de Hurst com a tal i l'exponent de Hurst generalitat d'orde 1, amb una precisió de 80%. Altres combinacions de paràmetres van presentar resultats de fins al 71,4% de precisió.

Conclusions: Mitjançant la inclusió dels exponents de Hurst en el classificador pot millorar-se notablement la precisió del model. La millora del poder predictiu respecte a altres mètriques com l'entropia mostral suposa una millora en el pronòstic sobre el resultat de la cardioversió elèctrica abans de la intervenció, facilitant així la selecció de pacients idonis per al tractament.

Paraules clau: fibril·lació auricular, cardioversió elèctrica, remodelat auricular, organització auricular, mètrica no lineal de complexitat, exponent de Hurst.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation is the most diagnosed arrhythmia in clinical practice. One of its main treatments is electrical cardioversion. Different complexity metrics of the electrocardiogram signal as a time series of patients with AF have been studied. The purpose was to predict recurrences in atrial fibrillation in less than one month after electrical cardioversion. The Hurst exponents had never been used for that purpose.

Methods: After preprocessing the lead V_1 of the electrocardiogram, different metrics were applied to the main atrial wave. Specifically, the heart rate variability, the dominant atrial frequency, the energy of the fibrillation waves, the sample entropy and the Hurst exponents were estimated. The classifier used was K-nearest neighbours. For validation, a cross-validation method was used.

Results: ROC curves and precision rates were obtained for different combinations of metrics. In the present study the best result was provided by the combination of sample entropy along with the Hurst exponent and the Hurst exponent $q = 1$, with an accuracy of 80%. Other combinations of parameters presented accuracy results of up to 71.4%.

Conclusions: By including the Hurst exponents in the classifier, the accuracy of the model can be highly improved. The predictive power improvement with respect to other metrics such as sample entropy provides previous knowledge about the result of electrical cardioversion before the intervention, thus facilitating the selection of suitable patients for treatment.

Keywords: Atrial fibrillation, electrical cardioversion, atrial remodeling, atrial organization, non-linear complexity metrics, Hurst exponent.

ACRÓNIMOS

ECG	Electrocardiograma
TFG	Trabajo de Fin de Grado
FA	Fibrilación auricular
CVE	Cardioversión eléctrica
CVF	Cardioversión farmacológica
SE	Entropía muestral
SampEn	Entropía muestral
HE	Exponente de Hurst
H(1)	Exponente de Hurst generalizado de orden 1
H(2)	Exponente de Hurst generalizado de orden 2
FPA	Filtro paso alto
FPB	Filtro paso bajo
F.Notch	Filtro Notch
AA	Actividad auricular
MAW	Onda principal auricular
DAF	Frecuencia auricular dominante
fWP	Energía de las ondas f
fWA	Amplitud de las ondas f
HRV	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
KNN	K-Nearest Neighbours (K-Vecinos más próximos)
PAF	Fibrilación auricular paroxística
PC	Presupuesto de Contrata
PEM	Presupuesto de Ejecución Material

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

• MEMORIA

- Fig 1.** Superficie anterior del corazón. Se observa en este caso la aurícula y ventrículo derechos y la parte lateral del ventrículo izquierdo. Entre ambos ventrículos, se observa el surco interventricular anterior. Se ilustran las venas y arterias principales del corazón, así como los dos bordes anteriores y el vértice. Extraído de: [5]..... 9
- Fig 2.** Conducción eléctrica del corazón. Pueden observarse ambos nodos (SA y AV). El haz de Hiss se divide en dos ramas y estas a su vez, en fibras de Purkinje. Extraído de: [8]..... 10
- Fig 3.** Triángulo de Einthoven. Se observan las tres primeras derivaciones con sus ecuaciones correspondientes. ϕL : potencial del brazo izquierdo, ϕR potencial del brazo derecho, ϕF potencial de la pierna izquierda. VI: voltaje de la derivación I (Lead I), VII: voltaje de la derivación II (Lead II), VIII: voltaje de la derivación III (Lead III). Extraído de: [8]..... 14
- Fig 4.** (A) Circuito de las derivaciones aumentadas de Goldberg. R,L y F son los brazos derecho e izquierdo y la pierna izquierda, respectivamente. Las resistencias son de $5k\Omega$. La primera imagen corresponde a la derivación $VaVL$, la segunda a la $VaVF$ y la tercera a la $VaVR$ 15
- Fig 5.** Derivaciones precordiales. Se muestran los puntos donde por convenio se registran las derivaciones del 1 al 6. Las derivaciones $V3R$ y $V4R$ indican que son las derivaciones precordiales correspondientes a la parte derecha (right). Mid-clavicular line: Línea medioclavicular. Mid-axillary line: línea axilar media. Extraído de [8]. 16
- Fig 6.** Potenciales de acción representativos de las estructuras siguientes: nodo sinusal (Sinus node), músculo auricular (Atrial muscle), nodo AV (A-V node), haz de His (Common bundle), ramas del haz de His (Bundle branches), fibras de Purkinje (Purkinje fibers) y músculo ventricular (Ventricular muscle). Extraído de [8]. 17
- Fig 7.** Esquema de un electrocardiograma normal en la derivación VI. Observamos la amplitud de la señal en mV en función del tiempo en ms. Se observan las ondas P,Q,R,S y T, así como el intervalo RR, PQ y Q y el segmento ST. Las duraciones P y QRS aparecen marcadas con una línea horizontal. Extraída de [7].. 17
- Fig 8.** Clasificación de las arritmias cardíacas según su frecuencia y su origen. Pueden diferenciarse en bradiarritmias o taquiarritmias. En negrita aparece marcada la fibrilación auricular. Fuente: elaboración propia..... 19
- Fig 9.** Propagación de los impulsos eléctricos en un corazón sano (izquierda) y en un corazón en FA (derecha). Se marcan las aurículas derecha e izquierda y los nodos SA y AV. Se observa un mayor número de impulsos en el corazón con FA que provienen de varios puntos diferentes. En el corazón sano, los impulsos provienen del nodo SA. 20
- Fig 10.** Triada de Virchow. Se muestran los tres factores a los que se les atribuye la formación de trombos o trombosis durante la fibrilación auricular. Fuente: elaboración propia. 21
- Fig 11.** ECGs de pacientes en ritmo sinusal (arriba) y en FA (abajo). Puede observarse un aumento en la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y en la variabilidad entre latidos (picos R). El complejo QRS no presenta claras diferencias. Las ondas P son sustituidas por ondas f de fibrilación. Extraído de [8]. 22
- Fig 12.** Prevalencia total de la FA por cada 6 millones de personas medida en miles de personas según rangos de edades. Se observa un aumento de la prevalencia conforme aumenta la edad de los pacientes. Este aumento se incrementa a partir de los 60 años. Extraído de [14]. 23
- Fig 13.** En la imagen de la izquierda se muestra un ejemplo de pulso de cardioversión eléctrica bifásico y trapezoidal. En la imagen de la derecha se observa el recorrido que realiza el pulso eléctrico en el tórax del paciente. Primero realiza el recorrido 1 y después regresa mediante el camino 2. 26
- Fig 14.** Posiciones de los electrodos en cardioversión de frente y por detrás durante un proceso de cardioversión eléctrica en paciente con fibrilación auricular. En la posición antero-lateral ambos electrodos están por delante mientras que en la antero-posterior se encuentra uno delante y otro detrás. Extraído de: [23]..... 27

Fig 15. Esquema del proceso de cardioversión. El registro del ECG comienza unos 5 minutos antes de la aplicación del choque y perdura otros 5-10 minutos tras la aplicación del mismo. Fuente: elaboración propia.....	27
Fig 16. Derivación V_1 del ECG en paciente con FA durante la aplicación de un choque de cardioversión. Se observa el pico de alta tensión correspondiente al choque de cardioversión eléctrica así como la disminución del ritmo cardíaco tras la aplicación del choque por haber revertido la FA mediante el procedimiento.....	28
Fig 17. Entropía muestral de varios pacientes antes de sucesivos choques de cardioversión. Cada línea gruesa horizontal muestra un choque de cardioversión. Los pacientes NSR son aquellos cuyo ritmo se mantuvo en sinusal se representan en círculos, aquellos que recayeron en FA en cruces y aquellos cuya CVE fue inefectiva, en asteriscos. Extraído de: [19].	30
Fig 18. Captura de pantalla del programa utilizado para los registros. Fuente: propia.....	34
Fig 19. Equipamiento para obtención de los registros. Puede observarse el ordenador personal o PC junto con el equipamiento de toma de registros que presenta un cable con los electrodos pertenecientes a las derivaciones de un ECG estándar. Fuente: Manual EasyViewPlus.....	34
Fig 20. Algoritmo de cancelación QRST. De arriba a abajo y de izquierda a derecha se observa primero la señal de ECG original, correspondiente a la derivación V_1 . Una vez se han detectado los complejos QRST, se alinean estos con la señal original y se calcula la diferencia residual entre ambos. Esta diferencia se corresponde con la actividad auricular, que se muestra abajo en la figura. Extraído de: [3].	36
Fig 21. Esquema del proceso seguido en el acondicionamiento de la señal y el procesado de los registros. Se muestra también un ejemplo de las señales resultantes de cada paso. El primer ejemplo es la señal original, previa al acondicionamiento. El segundo ejemplo es la actividad auricular resultante del análisis espectral. Por último, se muestra la onda auricular principal (MAW), que es la señal a la cual se aplican las métricas no lineales de estudio de complejidad en series temporales, tales como entropía muestral (SE) o exponente de Hurst (HE). Extraído de [4]	37
Fig 22. Derivación V_1 del ECG, actividad auricular (AA) y onda principal auricular (MAW) de un paciente de la clase NR (No recidivó en FA al cabo de un mes).	38
Fig 23. Derivación V_1 del ECG del ECG, actividad auricular (AA) y onda principal auricular (MAW) de un paciente de la clase RE (Recidivó en FA al cabo de un mes).	38
Fig 24. Representación de las distancias RR en ECG. Con una cruz aparecen marcados los picos R. Los distintos intervalos RR se muestran como $RR_1...RR_7$	40
Fig 25. Proceso de detección de picos R desde la señal original.	41
Fig 26. Detección de picos R en la señal original y en la filtrada y los trenes de pulsos QRS señalados con una línea de puntos roja. Los umbrales son los mismos que en la Fig 25.....	42
Fig 27. Energía de las ondas de fibrilación f presentes en la actividad auricular de un paciente con FA. En rojo aparece marcado el valor medio que fue calculado para este caso.....	43
Fig 28. Ilustración del proceso de segmentación del registro. Se muestra $X(j)$ que es el registro total y los segmentos desde $X_1(j)$ a $X_k(j)$. Extraído de [38].	44
Fig 29. Matriz de confusión para las dos clases del estudio. Las casillas marcadas en verde se corresponden con los pacientes correctamente clasificados, mientras que las casillas en rojo se corresponden con aquellos clasificados erróneamente. Fuente: elaboración propia.....	48
Fig 30. Variabilidades RR de los pacientes estudiados.	49
Fig 31. Energía de las ondas f (fWP) de los pacientes estudiados.....	50
Fig 32. DAFs de los pacientes estudiados, representadas en Hz.	51
Fig 33. SE de los pacientes estudiados.	51
Fig 34. Exponentes de Hurst de los pacientes estudiados.	52
Fig 35. Diagrama de dispersión teniendo como coordenadas los exponentes de Hurst HE y como ordenadas la SampEn. En azul aparece la clase NR y en naranja a clase RE.	55
Fig 36. Diagrama de dispersión teniendo como coordenadas los exponentes de Hurst $q = 1 H(1)$ y como ordenadas la SampEn. En azul aparece la clase NR y en naranja a clase RE.	55
Fig 37. Curva ROC del exponente de Hurst $q=1$ junto con la SampEn y el exponente HE. En el eje de coordenadas se muestra el ratio de falsos positivos, mientras que en las ordenadas se muestra el ratio de verdaderos positivos.	57
Fig 38. Matriz de confusión del exponente de Hurst $q=1$ junto con la SampEn y el exponente HE. La clase 0 se corresponde a los pacientes NR y la clase 1 a los pacientes RE. En el eje de coordenadas se muestra la clase predicha por el clasificador (Predicted class). En el eje de ordenadas se muestra la clase real de los pacientes 0 y 1 (NR y RE).	58

Tabla 1. Tipos de fibrilación auricular. Justo debajo de ellas se hallan las definiciones propuestas por [14].	25
Tabla 2. Resumen de la BBDD empleada para el presente estudio. Se tiene un total de 35 pacientes de los cuales el 40% no recidivaron en FA al cabo de 1 mes tras CVE y un 60% sí lo hicieron. Se muestra también la CVF a la que los pacientes fueron sometidos antes de la CVE.....	33
Tabla 3. Esquema del proceso de acondicionamiento de la señal. Se muestran los problemas que presentaba la señal original y qué método fue usado para solventarlos. FPA: Filtro Paso Alto. FPB: Filtro Paso Bajo. F.Notch: Filtro Notch.	35
Tabla 4. Se muestra el coeficiente de correlación en tanto por ciento entre las variables que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.....	53
Tabla 5. Se muestra la precisión (Acc) en tanto por ciento y Área bajo la curva ROC (AUC) de todos los parámetros a la vez, así como de los diversos parámetros por separado.	53
Tabla 6. Área bajo la curva ROC (AUC) de los parámetros de 2 en 2. Se muestran la AUC de los dos parámetros que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.....	54
Tabla 7. Precisión (Acc) en % de los parámetros de 2 en 2. Se muestra la precisión de los dos parámetros que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.....	54
Tabla 8. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 3 en 3..	56
Tabla 9. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 4 en 4..	56
Tabla 10. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 5 en 5	57

● PRESUPUESTO

Fig. 1. Diagrama temporal o diagrama de Gantt del proyecto. Pueden observarse las distintas tareas así como la duración de las mismas.

Tabla 1. Costes de mano de obra.....	3
Tabla 2. Costes de ejecución.....	4
Tabla 3. Presupuesto total del proyecto.....	5

ÍNDICE GENERAL

- DOCUMENTO 1: MEMORIA

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1. EL CORAZÓN.....	9
3.1.1. Anatomía.....	9
3.1.2. Fisiología.....	10
3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG).....	11
3.2.1. Definición.....	11
3.2.2. El dipolo cardiaco.....	11
3.2.3. El vector electrocardiográfico.....	12
3.2.3.1. El vector electrocardiográfico bipolar.....	12
3.2.4. Las derivaciones del electrocardiograma.....	13
3.2.4.1. Derivaciones de las extremidades (bipolares).....	13
3.2.4.2. Derivaciones aumentadas de Goldberger (bipolares).....	14
3.2.4.3. Derivaciones precordiales (unipolares).....	15
3.2.5. Descripción del electrocardiograma.....	16
3.2.6. Importancia del electrocardiograma.....	18
3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	19
3.3.1. Contexto.....	19
3.3.2. Concepto.....	20
3.3.3. Prevalencia de la fibrilación auricular.....	22
3.3.4. Causas de la fibrilación auricular.....	23
3.3.5. Conceptos de remodelado y organización auricular.....	24
3.3.6. Tipos de fibrilación auricular.....	24
3.3.7. Tratamientos.....	25
3.3.8. Cardioversión eléctrica.....	26
3.3.8.1. Definición.....	26
3.3.8.2. Método.....	26
3.3.8.3. Proceso de cardioversión eléctrica y protocolo.....	28
3.3.8.4. Riesgos.....	29
3.3.8.5. Efectividad.....	29

4. MATERIALES Y MÉTODOS	33
4.1. MATERIALES	33
4.1.1. Población de estudio.....	33
4.1.2. Obtención de los registros.....	34
4.2. MÉTODOS	35
4.2.1. Acondicionamiento de la señal.....	35
4.2.2. Procesado de los registros.....	35
4.2.3. Obtención de parámetros	39
4.2.3.1. Variabilidad del segmento RR.....	39
4.2.3.2. Energía de las ondas f.....	42
4.2.3.3. Frecuencia auricular dominante (DAF).....	43
4.2.3.4. Entropía muestral	45
4.2.3.5. Exponentes de Hurst.....	46
4.2.4. Métodos para la clasificación de los resultados.....	47
5. RESULTADOS.....	49
6. DISCUSIÓN	59
6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	61
6.2. LÍNEAS FUTURAS.....	61
7. CONCLUSIONES.....	63
8. REFERENCIAS	65

- **DOCUMENTO 2: PRESUPUESTO**

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. DIAGRAMA DE GANTT	2
2. COSTE DE MANO DE OBRA.....	3
3. COSTE DE EJECUCIÓN	4
4. PRESUPUESTO TOTAL.....	5

MEMORIA

DOCUMENTO 1

En la memoria del trabajo se incluirá un primer apartado de *Motivación, antecedentes y justificación*, donde se explicará por qué se ha realizado este trabajo, cuál es su principal motivación y de qué estudios previos se parte.

A continuación, en el apartado *Objetivos*, se nombrarán los objetivos principales y secundarios de forma concreta y concisa.

En la *Introducción*, se explicarán los conceptos necesarios para entender la problemática que se pretende solucionar en apartados posteriores. Para ello, se realizará una breve introducción a *la Anatomía y fisiología* del corazón, que es el órgano que presenta la patología a estudiar, en este caso, la FA. Tras ello, se realizará una introducción al *ECG* y cómo se obtienen las señales eléctricas del corazón. Por último, se hablará de *FA* como tal, se explicará qué es, qué la provoca y qué posibles tratamientos existen actualmente.

En el apartado *Materiales y métodos*, se detallarán aquellos materiales que han sido utilizados para el desarrollo del proceso y cuál ha sido la metodología a seguir. Concretamente, en el apartado de *Métodos* se expondrá cuál ha sido el acondicionamiento realizado a la señal de ECG, cómo se han procesado los registros y qué métricas han sido aplicadas para la obtención de los parámetros. También se detallará el clasificador empleado y cuál ha sido el método de validación escogido.

Seguidamente, en el apartado *Resultados* se expondrán los resultados obtenidos al aplicar dichos *Métodos*. Estos resultados se mostrarán en forma de diagramas y tablas para su correcta visualización. Posteriormente, dichos resultados serán comentados en el apartado *Discusión*, donde se comentarán también las limitaciones del presente estudio y sus líneas futuras. Por último, se expondrá de forma breve cuáles son las *Conclusiones* principales del presente trabajo.

1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El estudio del electrocardiograma (ECG) para el diagnóstico de enfermedades cardíacas es un método clásico y ampliamente conocido. El desarrollo de la electrónica y la ingeniería aplicada al procesamiento de señales ha supuesto un gran avance en la investigación en cardiología ya que estas señales procedentes del corazón pueden ser procesadas y analizadas mediante distintas métricas. Esto permite extraer de ellas parámetros interesantes que posibilitan parametrizar la señal cuantitativamente y de forma muy precisa.

La idea fundamental de este trabajo es hacer uso de métricas no lineales de medida de regularidad y complejidad de series temporales para aplicarlos al ECG y extraer así información interesante desde el punto de vista clínico, que suponga una ayuda a la decisión médica.

El motivo por el cual se eligieron las métricas no lineales fue porque las últimas observaciones sugieren que los mecanismos implicados en la regulación cardiovascular interactúan entre sí de forma no lineal [1]. El comportamiento caótico se puede apreciar en el corazón enfermo con fibrilación auricular (FA) a nivel celular y el remodelado electrofisiológico auricular durante esta arritmia es un proceso no lineal [2].

En diversos estudios se ha hecho uso de una métrica no lineal denominada entropía muestral (SampEn o SE) para estimar la recurrencia de la FA tras cardioversión eléctrica (CVE) [3]. No obstante, existen otras métricas como los exponentes de Hurst (HE), que han mostrado ser eficaces para identificar una posible terminación cercana de la FA en pacientes con FA paroxística [4].

Debido a ello, en el presente trabajo se pretende aplicar estas métricas no lineales, junto con otros parámetros que se detallarán a lo largo del trabajo, para intentar estimar el estado de remodelado auricular de cada paciente con fibrilación auricular (FA) persistente previamente a una CVE. El objetivo es conocer la futura eficacia del proceso para evitar exponer a los pacientes cuya CVE no vaya a ser efectiva a los riesgos que supone este tratamiento, los cuales se explicarán a lo largo del trabajo. Un conocimiento previo de la eficacia futura de la CVE podría suponer un gran cambio en el protocolo de actuación y una mejora en la seguridad del paciente al evitarle estos riesgos innecesarios.

Por ello, el objetivo principal es que el HE consiga un buen valor predictivo, bien en solitario o bien junto con otros parámetros ya estudiados como la SE, para estimar el grado de remodelado auricular de los pacientes y que proporcione información clave para su diagnóstico y tratamiento.

En el presente trabajo se estudiarán algunos registros ECG de pacientes con FA persistente que fueron tomados antes de aplicar una CVE y que fueron posteriormente etiquetados dependiendo de su recurrencia o no en FA al cabo de un mes. A través de los resultados obtenidos se comprobará la eficacia del HE en casos clínicos reales y se sacarán las conclusiones correspondientes. También se estudiará la eficacia del HE combinado con otras métricas no lineales y parámetros extraídos de las ondas f de cada registro.

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente trabajo son:

1. Aplicar el HE a varios registros de ECG de pacientes con FA persistente y obtener así una métrica de su complejidad como serie temporal
2. Realizar una clasificación de estos pacientes según el valor de sus HE, que permita crear dos poblaciones diferenciadas
3. Comprobar la eficacia de la métrica no lineal a través de las clases reales a las que pertenecen los pacientes, que en este caso son previamente conocidas

Los objetivos secundarios son:

1. Comparar la capacidad predictiva del nuevo modelo estudiado con los modelos ya existentes, como la SE
2. Estudiar la capacidad predictiva del nuevo modelo usado en combinación con otros modelos actuales

3. INTRODUCCIÓN

3.1. EL CORAZÓN

3.1.1. Anatomía

El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio. Este sistema es el encargado de proporcionar el oxígeno y nutrientes necesarios para mantener la homeostasis en las células. La función principal del corazón es actuar como una bomba que impulsa la sangre hacia los órganos, tejidos y células del cuerpo humano a través de una red de vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas).

Funcionalmente, el corazón está dividido por tabiques en dos aurículas y dos ventrículos, en una parte derecha y una parte izquierda. Debido a la existencia de las válvulas, ambas partes del corazón tienen un flujo sanguíneo dirigido. Estas dos partes del corazón (aurículas y ventrículos) trabajan como bombas exactamente ajustadas la una con la otra [5].

El corazón consta de cuatro válvulas principales que controlan el flujo de sangre por el mismo. Estas son la válvula tricúspide, la válvula pulmonar, la válvula mitral y la válvula aórtica. Un esquema ilustrativo del corazón se muestra en la Fig 1:

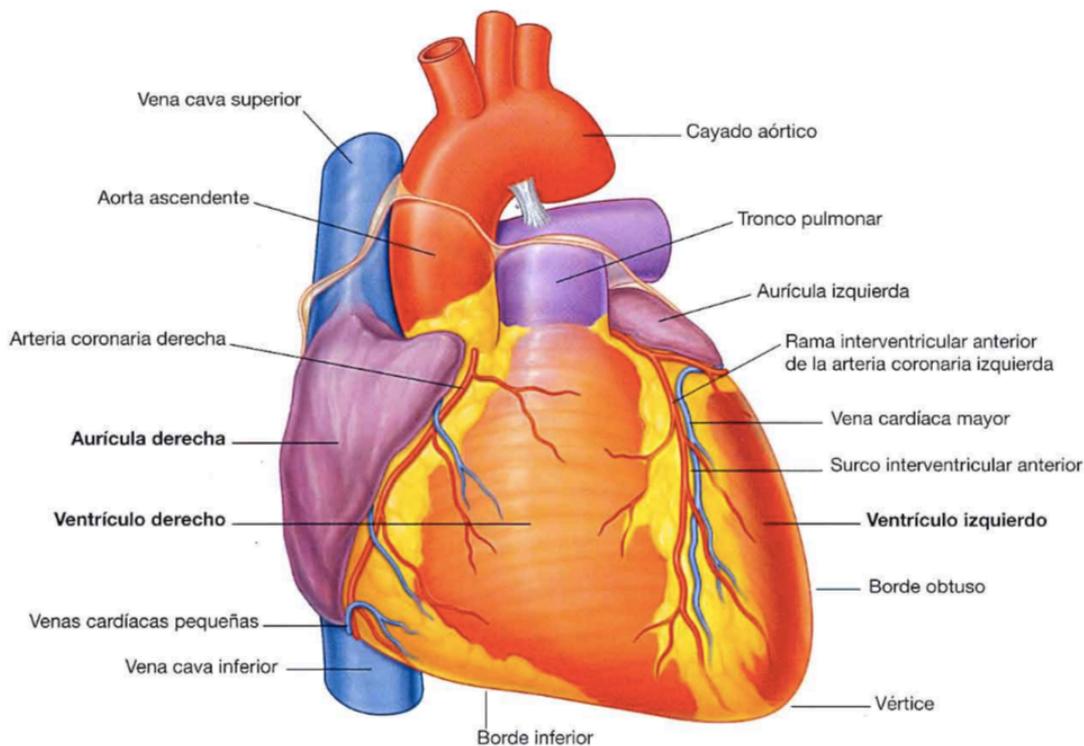


Fig 1. Superficie anterior del corazón. Se observa en este caso la aurícula y ventrículo derechos y la parte lateral del ventrículo izquierdo. Entre ambos ventrículos, se observa el surco interventricular anterior. Se ilustran las venas y arterias principales del corazón, así como los dos bordes anteriores y el vértice. Extraído de: [5].

3.1. EL CORAZÓN

3.1.2. Fisiología

Los impulsos eléctricos generados en el músculo cardíaco o miocardio son los que provocan la contracción del corazón. Concretamente, esta señal eléctrica se origina en el nodo sino-auricular (SA) que se encuentra en el extremo superior de la cresta terminal o *crista terminalis* en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha [6]. La señal excitatoria se extiende a lo largo de las aurículas, provocando su contracción. El nodo SA también se conoce como marcapasos natural del corazón ya que marca un ritmo normal o sinusal, que puede variar en situaciones de estrés, de ejercicio, durante el sueño...etc.

El impulso eléctrico generado en el nodo SA se propaga por las aurículas y alcanza el nodo aurículo-ventricular (también llamado nodo AV), que se encuentra ubicado entre las aurículas y los ventrículos. En el nodo AV, los impulsos se retrasan durante un breve instante, lo cual permite que las aurículas se contraigan una fracción de segundo antes que los ventrículos, expulsando la sangre que contienen hacia los mismos [7].

La propagación del impulso desde el nodo AV hacia los ventrículos se realiza mediante el haz de His, que son unas ramas que se dividen en fibras de Purkinje, que se distribuyen alrededor de los ventrículos [7] (ver Fig 2).

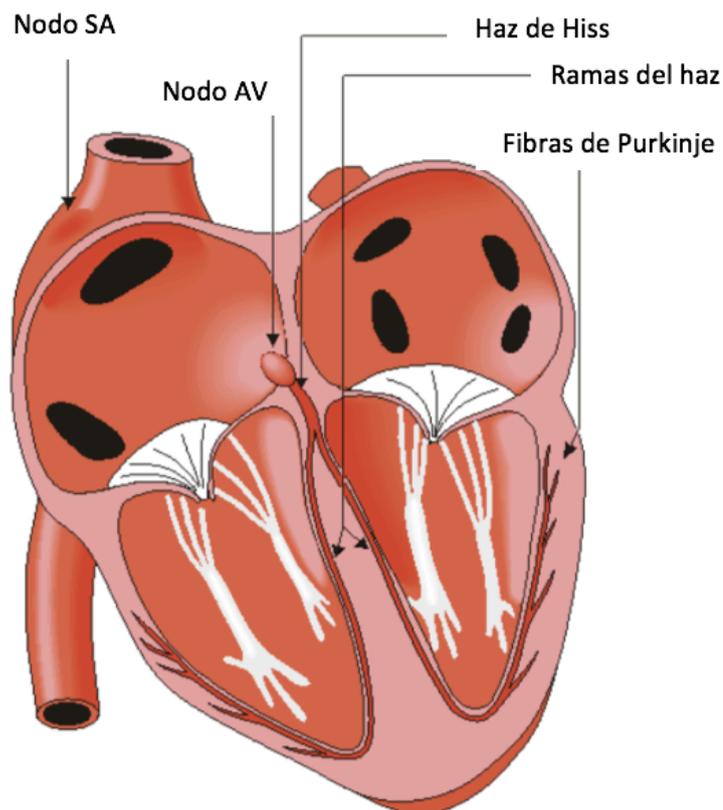


Fig 2. Conducción eléctrica del corazón. Pueden observarse ambos nodos (SA y AV). El haz de His se divide en dos ramas y estas a su vez, en fibras de Purkinje. Extraído de: [8]

La función de las fibras de Purkinje es transmitir el impulso eléctrico proveniente del nodo AV. Estas fibras transmiten primero el impulso hacia el interior de las paredes ventriculares, es decir, por el músculo cardíaco interno [7]. A este tipo de tejido se le conoce también como

endocardio. Cuando un número considerable de fibras endocárdicas están excitadas, se forma un frente de onda que se propaga hacia el exterior de los ventrículos, cuyo tejido se denomina epicardio.

Cuando las fibras de los ventrículos ya se han contraído y han expulsado la sangre hacia el organismo, el ciclo vuelve a empezar, produciéndose un nuevo estímulo desde el nodo SA.

Si el corazón presenta alguna alteración estructural o fisiológica su ritmo sinusal se verá alterado, dando lugar a un ritmo patológico. Algunas de estas patologías cardíacas son conocidas como arritmias. Una clasificación global de las arritmias cardíacas será detallada más adelante.

3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

3.2.1. Definición

Para el estudio de la actividad eléctrica del corazón se va a realizar un análisis de una señal biomédica conocida como electrocardiograma o ECG. Esta señal es un registro del potencial eléctrico generado por la actividad eléctrica del corazón en la superficie del tórax a lo largo del tiempo.

El cuerpo funciona como un conductor de corrientes eléctricas. Para registrar el potencial entre dos puntos del cuerpo, basta con poner dos electrodos en la superficie del mismo. Cada par de electrodos colocados en dos puntos distintos del cuerpo se conoce como derivación electrocardiográfica. Estos electrodos son conectados a un dispositivo que registra las diferencias de potencial entre los dos electrodos escogidos, dando lugar a lo que se conoce como ECG [9].

3.2.2. El dipolo cardiaco

En cada situación bioeléctrica del corazón se tiene una distribución de dipolos de corriente en un determinado volumen y en un tiempo determinado. Para simplificar el problema, se considera que todos estos dipolos dan lugar a un único dipolo finito, que representa el comportamiento del miocardio o músculo cardiaco de una forma aproximada. Este dipolo se conoce como dipolo cardiaco [10].

El dipolo cardiaco es el vector cuya dirección es la recta que une los dos monopolos que lo componen. El primer monopolo, considerado como fuente, será el punto negativo y el segundo, el sumidero, es el punto positivo. Ambos monopolos se consideran de signo opuesto, pero de igual magnitud I_0 , y están separados por una distancia d . Si consideramos un vector unitario \vec{u} que defina la dirección de la distancia entre los monopolos, el dipolo puede definirse como:

$$\vec{p} = I_0 d \vec{u} = I_0 \vec{d} \quad (1)$$

Este dipolo define un cierto momento dipolar en un cierto instante y en un volumen definido, que integrado en la superficie total del corazón da lugar al dipolo finito que permite estudiar la actividad eléctrica del corazón con una precisión aceptable [10].

3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

3.2.3. El vector electrocardiográfico

Queremos conocer el potencial en un punto P (un punto en la superficie del tórax) de un volumen conductor (en este caso, el cuerpo humano). Este potencial es provocado por los tres dipolos unitarios de los tres ejes coordinados (x , y o z). Consideraremos también un punto fijo Q donde se situarán estos dipolos unitarios.

Cada dipolo unitario \vec{i} , \vec{j} o \vec{k} presenta en su eje una proyección ortogonal distinta que vamos a llamar $p_x\vec{i}$, $p_y\vec{j}$ y $p_z\vec{k}$. Por linealidad, el dipolo \vec{p} puede descomponerse en la suma de sus tres componentes ortogonales [10]:

$$\vec{p} = p_x\vec{i} + p_y\vec{j} + p_z\vec{k}, \quad (2)$$

Cada uno de estos dipolos va a presentar un valor c , y va a generar en el punto P un potencial que vamos a llamar ϕ_P .

Así, el potencial ϕ_P puede representarse como:

$$\phi_P = c_x p_x + c_y p_y + c_z p_z. \quad (3)$$

De igual forma que el vector \vec{p} , los coeficientes c_x , c_y y c_z pueden simplificarse como los componentes de un vector \vec{c} , denominado vector electrocardiográfico, de forma que el potencial en P queda definido por la siguiente ecuación [10], [8]:

$$\phi_P = \vec{c} \cdot \vec{p} \quad (4)$$

El dipolo cardiaco \vec{p} contiene la información que varía con el tiempo, pero es independiente del punto de medida P , mientras que el vector electrocardiográfico \vec{c} contiene también la información geométrica, por lo que depende tanto del tiempo como de la posición de P [10].

Para simplificar más el problema, se asume que la ubicación Q del dipolo es el origen de coordenadas. Si esto es posible, y además se consigue una referencia de potencial con valor cero, tendremos una medida de ECG unipolar. Para ello, es necesario disponer de un electrodo de referencia que proporcione este valor nulo, que solo es alcanzable en el infinito. No obstante, también puede medirse el potencial entre dos puntos de referencias no nulas, como se explicará en el siguiente apartado.

3.2.3.1. El vector electrocardiográfico bipolar

En electrocardiografía es muy útil conocer la diferencia de potencial entre dos puntos distintos, ya que una alteración del potencial normal o de referencia podría suponer una patología cardiaca.

Estos puntos P_i y P_j ya no tienen referencia cero, pero como se ha demostrado que un dipolo \vec{p} situado en un punto fijo Q presenta un potencial [8]:

$$\phi = \vec{c} \cdot \vec{p}, \quad (5)$$

la diferencia de potencial entre ϕ_i y ϕ_j , que son los potenciales en los puntos P_i y P_j , puede hallarse como

$$V_{ij} = \phi_i - \phi_j, \quad (6)$$

que, descomponiendo sus potenciales, queda como:

$$V_{ij} = \phi_i - \phi_j = \vec{c}_i \cdot \vec{p} - \vec{c}_j \cdot \vec{p} = \vec{c}_{ij} \cdot \vec{p}. \quad (7)$$

De esta forma, la diferencia de potencial V_{ij} puede ser definida como:

$$V_{ij} = \vec{c}_{ij} \cdot \vec{p}, \quad (8)$$

donde \vec{c}_{ij} es el vector electrocardiográfico de la derivación V_{ij} [8].

3.2.4. Las derivaciones del electrocardiograma

3.2.4.1. Derivaciones de las extremidades (bipolares)

Las derivaciones bipolares se corresponden con las derivaciones estándar de las extremidades, que son V_I , V_{II} y V_{III} . Por convención, V_I , tiene el electrodo positivo en el brazo izquierdo y el electrodo negativo en el brazo derecho, y por lo tanto mide la diferencia potencial entre los dos brazos. Por otro lado, en V_{II} el electrodo positivo está en la pierna izquierda y el electrodo negativo en el brazo derecho. La derivación V_{III} tiene el electrodo positivo en la pierna izquierda y el electrodo negativo en el brazo izquierdo. Por tanto, estas derivaciones presentan las siguientes ecuaciones [9]:

$$V_I = \phi_L - \phi_R \quad (9)$$

$$V_{II} = \phi_F - \phi_R \quad (10)$$

$$V_{III} = \phi_F - \phi_L \quad (11)$$

donde ϕ_L es el potencial en el brazo izquierdo, ϕ_R el del brazo derecho y ϕ_F el de la pierna izquierda.

Si aplicamos las ecuaciones (6) y (8) a las ecuaciones anteriores, obtenemos lo siguiente:

$$V_I = \vec{c}_I \cdot \vec{p} \quad (12)$$

$$V_{II} = \vec{c}_{II} \cdot \vec{p} \quad (13)$$

$$V_{III} = \vec{c}_{III} \cdot \vec{p} \quad (14)$$

donde \vec{c}_I , \vec{c}_{II} y \vec{c}_{III} son los vectores electrocardiográficos de cada una de las derivaciones estándar [8], [9].

Estas tres derivaciones forman un triángulo equilátero denominado triángulo de Einthoven (ver Fig 3), llamado así en honor a Willen Einthoven, que desarrolló en 1886 el primer electrocardiógrafo humano [8].

3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

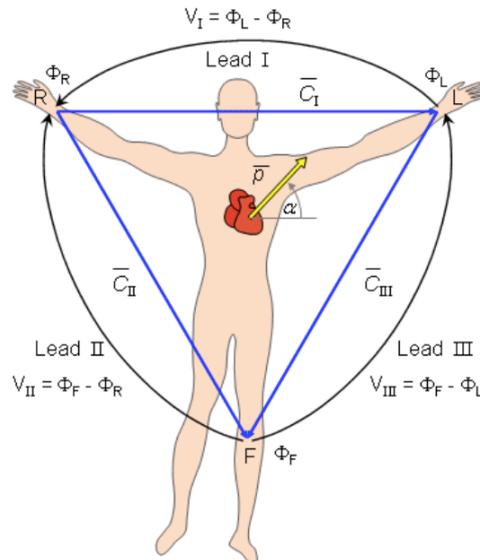


Fig 3. Triángulo de Einthoven. Se observan las tres primeras derivaciones con sus ecuaciones correspondientes. Φ_L : potencial del brazo izquierdo, Φ_R potencial del brazo derecho, Φ_F potencial de la pierna izquierda. V_I : voltaje de la derivación I (Lead I), V_{II} : voltaje de la derivación II (Lead II), V_{III} : voltaje de la derivación III (Lead III). Extraído de: [8]

3.2.4.2. Derivaciones aumentadas de Goldberger (bipolares)

Norman Wilson propuso en 1931 la Central Terminal de Wilson (CTW), que se define como el baricentro del triángulo de Einthoven con potencial muy próximo al del infinito (cero) [8],[9].

Puede demostrarse que la CTW es el promedio del potencial en las extremidades:

$$\Phi_{CTW} = \frac{\Phi_R + \Phi_L + \Phi_F}{3} \cong 0. \quad (15)$$

El promedio de estos potenciales es cero debido al principio de conservación de corriente dentro de un volumen conductor, en este caso, el cuerpo humano. Por ello, la suma de estos potenciales es muy cercana a cero.

Por tanto, surgen las derivaciones V_L , V_R y V_F , definidas como la diferencia entre el potencial de cada extremidad (Φ_L , Φ_R y Φ_F) y el potencial de la central de Wilson. Así, por ejemplo, la derivación V_L se calcularía como [9]:

$$V_L = \Phi_L - \Phi_{CTW} = \Phi_L - \frac{\Phi_R + \Phi_L + \Phi_F}{3} = \frac{\Phi_R + 2\Phi_L + \Phi_F}{3}. \quad (16)$$

Joseph Goldberger descubrió en 1942 que estas señales podían ser aumentadas cortocircuitando la resistencia en la parte del circuito correspondiente a la extremidad que se deseaba medir (ver Fig 4) [8]. Wilson usaba resistencias de un valor de $5k\Omega$, aunque hoy en día pueden emplearse resistencias más altas.

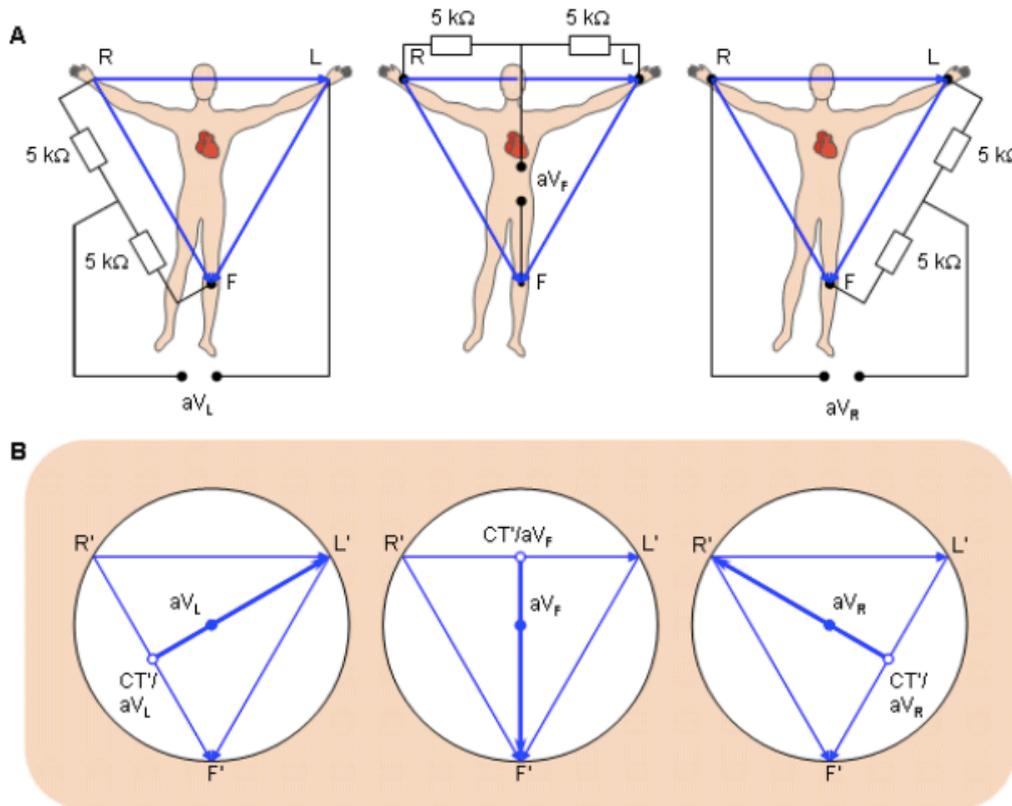


Fig 4. (A) Circuito de las derivaciones aumentadas de Goldberg. R,L y F son los brazos derecho e izquierdo y la pierna izquierda, respectivamente. Las resistencias son de $5k\Omega$. La primera imagen corresponde a la derivación V_{aV_L} , la segunda a la V_{aV_F} y la tercera a la V_{aV_R} .
 (B) Esquema de la localización de los vectores de las derivaciones de Goldberger. Extraído de [8].

Con esta nueva configuración, el potencial de la central de Wilson pasa a ser el promedio de los potenciales de las dos extremidades en las que la resistencia correspondiente no ha sido cortocircuitada [9]:

$$V_{aV_R} = \phi_R - \frac{1}{2} (\phi_L - \phi_F) \quad (17)$$

$$V_{aV_L} = \phi_L - \frac{1}{2} (\phi_R - \phi_F) \quad (18)$$

$$V_{aV_F} = \phi_F - \frac{1}{2} (\phi_R - \phi_L) \quad (19)$$

3.2.4.3. Derivaciones precordiales (unipolares)

Por último, pueden medirse los potenciales cercanos al corazón mediante derivaciones precordiales. Estas son derivaciones unipolares que miden la diferencia de potencial entre un punto del hemotórax numerado del 1 al 6 y la central de Wilson [9].

Los diferentes puntos que forman las derivaciones precordiales se muestran en la Fig. 5.

3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

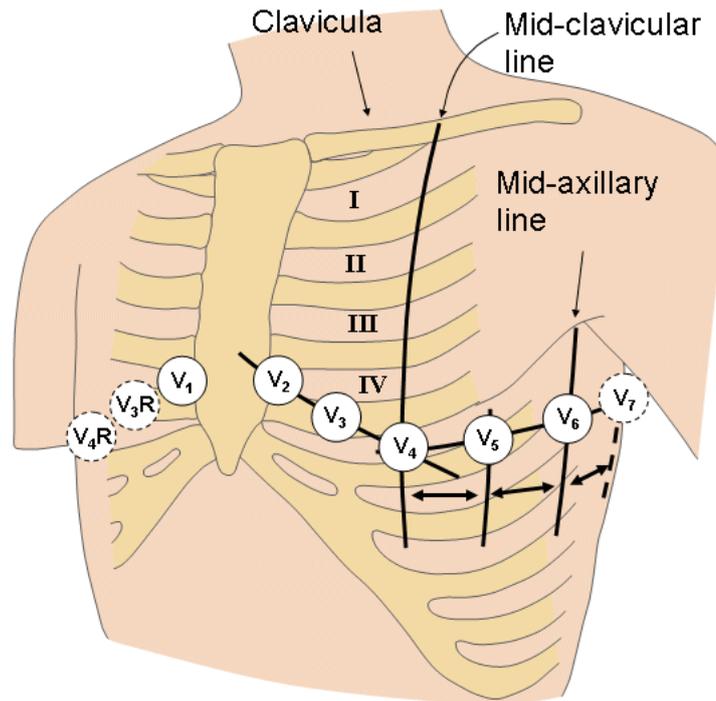


Fig 5. Derivaciones precordiales. Se muestran los puntos donde por convenio se registran las derivaciones del 1 al 6. Las derivaciones V_{3R} y V_{4R} indican que son las derivaciones precordiales correspondientes a la parte derecha (right). Mid-clavicular line: Línea medioclavicular. Mid-axillary line: línea axilar media. Extraído de [8].

De esta forma, se tienen en total 12 derivaciones en el ECG:

- Las derivaciones de Einthoven en las extremidades (bipolares): V_I , V_{II} y V_{III} .
- Las derivaciones aumentadas de Goldberger (bipolares): V_{aVR} , V_{aVL} y V_{aVF} .
- Las derivaciones precordiales (unipolares): $V_1 - V_6$

De estas 12 derivaciones, las 6 primeras son obtenidas a partir de los mismos puntos de medida. Por ello, 2 derivaciones cualquiera de estas 6 contienen la misma información que las otras 4. La razón principal para grabar las 12 derivaciones es que mejora el reconocimiento de patrones patológicos. Esta combinación de derivaciones brinda al clínico la oportunidad de comparar las proyecciones de los vectores resultantes en dos planos ortogonales y en diferentes ángulos [8].

3.2.5. Descripción del electrocardiograma

En esta sección se identificarán los distintos componentes de una señal de ECG ya que son necesarios para comprender los métodos aplicados posteriormente en el presente trabajo.

El ECG es el resultado de la propagación de un potencial de acción por el tejido miocárdico. El potencial de acción del músculo cardíaco es la variación de potencial en la membrana de sus células (cardiomiocitos) debida a una serie de aperturas y cierres de los canales iónicos. Estos canales iónicos permiten la salida y la entrada de iones presentes en el interior y en el exterior de las células, que provocan los cambios de potencial que dan lugar a un potencial de acción.

El potencial de acción de las distintas estructuras cardíacas puede observarse en la Fig 6, en sincronización con la señal de ECG que producen.

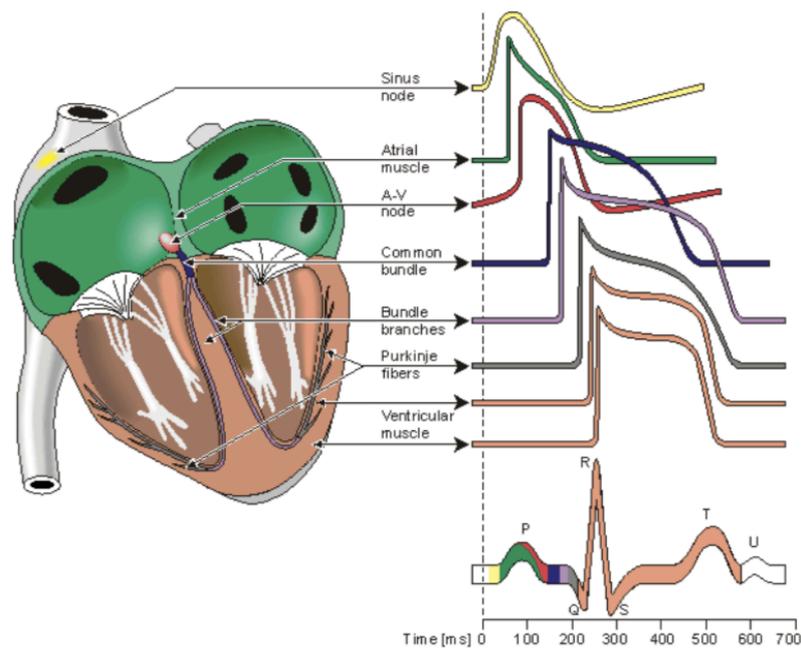


Fig 6. Potenciales de acción representativos de las estructuras siguientes: nodo sinusal (Sinus node), músculo auricular (Atrial muscle), nodo AV (A-V node), haz de His (Common bundle), ramas del haz de His (Bundle branches), fibras de Purkinje (Purkinje fibers) y músculo ventricular (Ventricular muscle). Extraído de [8].

En la Fig 7. se ilustra un ECG normal, que es el resultado de la superposición de los potenciales de acción durante el ciclo cardiaco en las distintas partes del corazón. Como puede apreciarse, las diferentes partes de la onda electrocardiográfica han sido numeradas mediante letras.

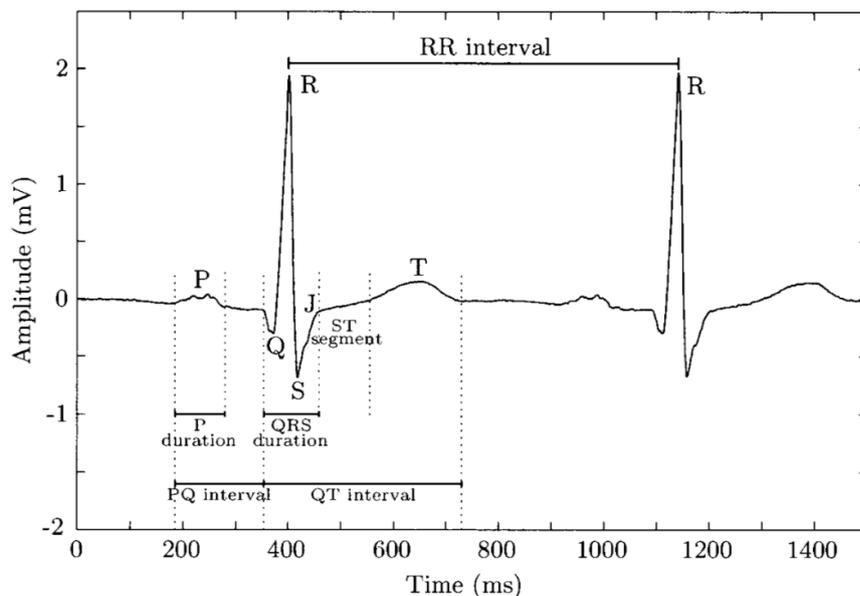


Fig 7. Esquema de un electrocardiograma normal en la derivación V_1 . Observamos la amplitud de la señal en mV en función del tiempo en ms. Se observan las ondas P, Q, R, S y T, así como el intervalo RR, PQ y Q y el segmento ST. Las duraciones P y QRS aparecen marcadas con una línea horizontal. Extraída de [7].

3.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Como se ha descrito previamente, la actividad eléctrica del corazón se origina en el nodo sinusal y se propaga por las aurículas. La onda P se corresponde con la despolarización de las aurículas previa a la contracción de las mismas. Esta onda tiene una duración de unos 100 ms, como puede observarse en la *Fig 7* [7].

Tras esta despolarización auricular, tiene lugar un periodo denominado PQ tras el cual comienza la despolarización de las fibras de los ventrículos. Esta despolarización, en el caso de la derivación V_1 , da lugar a tres ondas: la onda Q, de baja amplitud negativa; la onda R, de alta amplitud positiva; y la onda S, de una amplitud negativa de valor ligeramente superior a la onda Q. Este grupo de ondas es el denominado complejo QRS [11]. La distancia entre los picos R es la que marca el ritmo cardiaco, como se detallará en apartados posteriores del trabajo. Este intervalo se conoce como intervalo RR [9].

Por último, la onda T es consecuencia de la repolarización ventricular que tiene lugar después del complejo QRS. El tiempo que existe entre ambas es el periodo ST. Tras la onda T, tiene lugar el periodo refractario en el que no existe actividad eléctrica en el corazón. La línea que se forma alrededor del cero se conoce como línea base o línea isoelectrica [11].

3.2.6. Importancia del electrocardiograma

El ECG es la herramienta diagnóstica de patologías cardiacas más ampliamente usada. Además de ser una medida muy estandarizada en todo el mundo, es no invasiva, de bajo coste y de fácil interpretación.

Su amplio uso es debido a que la gran mayoría de patologías cardiacas pueden ser detectadas mediante un ECG. Entre ellas, se encuentran las siguientes [8], [11]:

- Enfermedad coronaria arterial. En esta enfermedad, el flujo sanguíneo se ve restringido por un endurecimiento de las arterias (aterosclerosis)
- Infarto. El ECG permite saber qué pacientes presentan riesgo de tener un infarto y necesitan una operación de urgencia.
- Hipertrofia cardiaca. Cuando el músculo cardiaco se encuentra agrandado o engrosado, el ECG presenta una serie de características que permiten su diagnóstico.
- Pericarditis. Inflamación del pericardio.
- Miocarditis. Inflamación del músculo cardiaco debido a virus o bacterias.
- Defectos congénitos. Son aquellos defectos que vienen de nacimiento.
- Defectos de conducción. Provocan una conducción anormal de los impulsos cardiacos, dando lugar a un enlentecimiento de la conducción o a un bloqueo de la propagación del impulso.
- Efectos iónicos. La existencia de concentraciones anormales de los iones presentes en el exterior e interior de las células pueden detectarse también mediante el ECG.
- Arritmias. El ECG permite hallar de forma sencilla el ritmo y frecuencia cardiacas. Esto es de vital importancia para el diagnóstico de las arritmias cardiacas.

En el presente trabajo, se estudiarán las recurrencias en una determinada arritmia, conocida como fibrilación auricular. Esta arritmia puede ser detectada mediante el estudio del ECG, como se explicará en el siguiente apartado.

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

3.3.1. Contexto

Como se ha visto, si el ritmo normal del corazón se ve alterado tendrá lugar un ritmo patológico. Estas enfermedades se conocen como arritmias.

La primera clasificación de las arritmias cardíacas es según su frecuencia de contracción. Si ésta es menor de lo habitual, la arritmia es bradicárdica o bradiarritmia, mientras que si presentan una frecuencia mayor, estas arritmias se denominan taquicárdicas o taquiarritmias.

Dentro de las taquiarritmias, podemos distinguir entre las ventriculares y las supraventriculares, según dónde se originen. En la Fig 8 se recogen los distintos tipos de arritmia según su frecuencia y su origen:

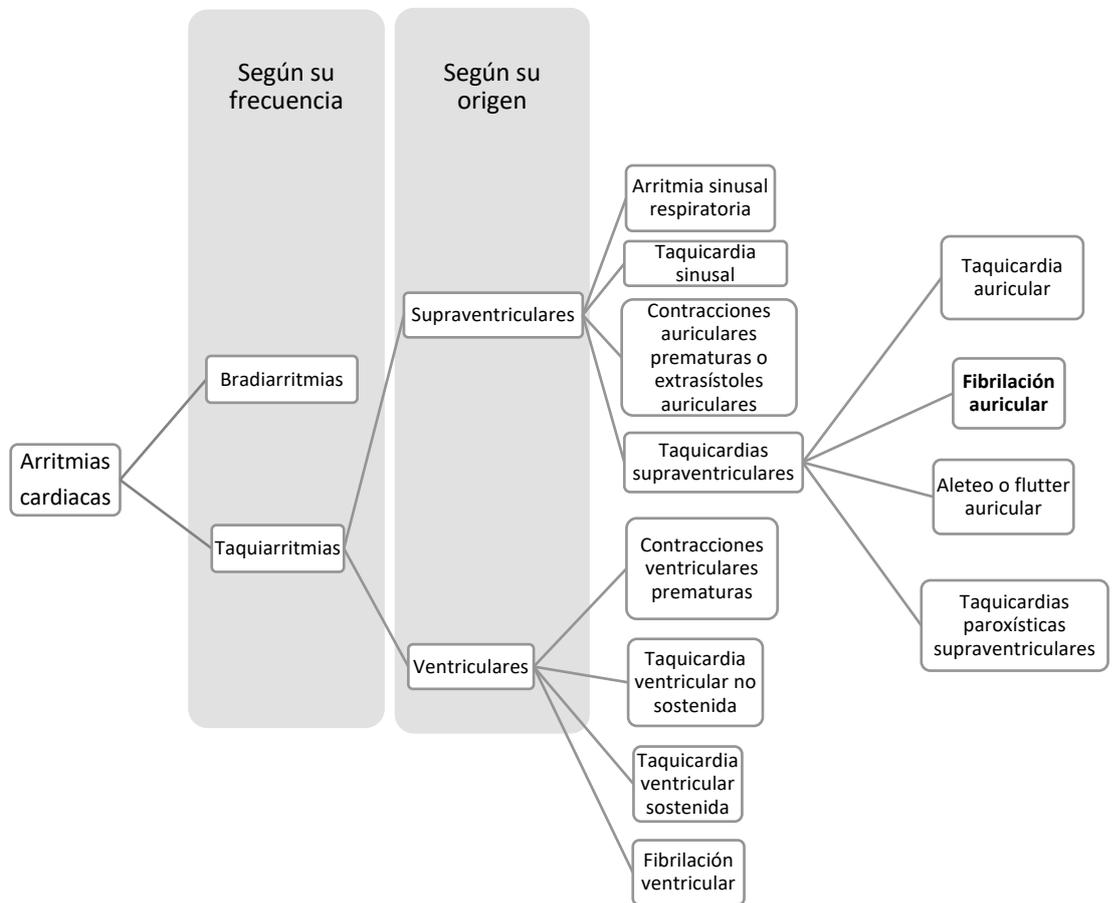


Fig 8. Clasificación de las arritmias cardíacas según su frecuencia y su origen. Pueden diferenciarse en bradiarritmias o taquiarritmias. En negrita aparece marcada la fibrilación auricular. Fuente: elaboración propia.

El presente trabajo se centra en el estudio de la fibrilación auricular. Como se puede observar, la FA es un tipo de arritmia muy específica, que no debe confundirse con otros tipos de arritmias de su misma clase, pues cada una presenta unas características muy diferentes. A continuación, se mostrará cuáles son estas características que permiten diagnosticar una FA.

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

3.3.2. Concepto

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca en la que el comportamiento normal o sinusal del corazón es alterado en cuanto a que se producen latidos auriculares descoordinados que dan lugar a un ritmo cardíaco rápido e irregular (ver Fig 9). Se encuentra en el grupo de taquiarritmias supraventriculares, es decir, la frecuencia de contracción anómala se origina en las aurículas y da lugar a un ritmo más rápido que el ritmo sinusal normal.

La FA es una arritmia en la que la activación eléctrica auricular normal se sustituye por una activación aparentemente caótica y continua, con múltiples ondículas despolarizando simultáneamente las aurículas [12]. Esto provoca que solo algunos de los impulsos que alcanzan el nodo aurículo-ventricular consigan conducir, debido a la existencia de periodos refractarios. Cabe recordar que el periodo refractario es el intervalo durante el cual es imposible desencadenar un segundo potencial de acción en una célula excitable, en este caso, un miocito.

Además, algunos impulsos son generados en lugares inusuales, cerca de las venas pulmonares, por lo que el número de impulsos aumenta considerablemente. Se cree que esto es debido a dos procesos principales [12]:

- **Activación focal:** los focos auriculares que se despolarizan rápidamente pueden iniciar FA en el paciente.
- **Reentradas múltiples:** el fraccionamiento de los frentes de onda a medida que se propagan a través de las aurículas da como resultado unas 'ondas hijo' autopropagantes.

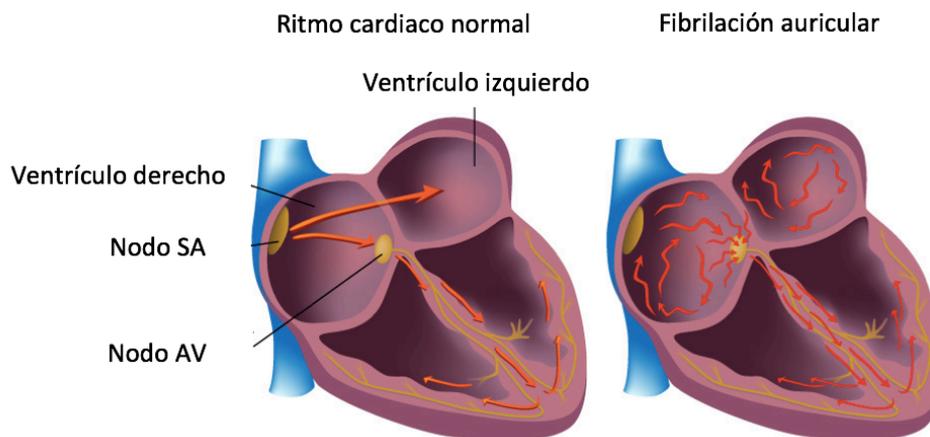


Fig 9. Propagación de los impulsos eléctricos en un corazón sano (izquierda) y en un corazón en FA (derecha). Se marcan las aurículas derecha e izquierda y los nodos SA y AV. Se observa un mayor número de impulsos en el corazón con FA que provienen de varios puntos diferentes. En el corazón sano, los impulsos provienen del nodo SA.

Debido a esta activación auricular caótica la distancia entre picos R es muy variable durante una FA. Por tanto, los pacientes con esta arritmia presentan una variabilidad notable en el ritmo cardíaco. Como se ha visto en la clasificación de arritmias, la FA es una taquiarritmia. Esto significa que el ritmo cardíaco durante una FA aumenta con respecto a un sujeto sano. Este aumento es debido a que los ventrículos no son capaces de mantener el ritmo de contracción rápido y desorganizado de las aurículas. Por ello, encontramos que los ventrículos de un individuo con FA se contraen de forma más rápida que los ventrículos de un individuo sano.

Durante esta patología las aurículas no se contraen de forma coherente y sincronizada por lo que es posible que no toda la sangre de las aurículas pase a los ventrículos. Esto tiene consecuencias graves en el organismo, que se detallarán a continuación.

La FA se asocia con la formación de trombos auriculares y la embolización periférica, que a menudo conduce a la aparición de accidentes cerebrovasculares u otras complicaciones tromboembólicas mayores. Este último representa un problema clínico importante ya que, en promedio, el riesgo de accidente cerebrovascular relacionado con tromboembolismo es más del 2% por año en pacientes con FA [13]. Durante los episodios de FA rápida, el flujo sanguíneo es turbulento y mucho más lento en las aurículas, particularmente en el apéndice auricular izquierdo, que es un sitio importante de formación de trombos en pacientes con FA. En relación con la formación de trombos en este escenario, ha surgido la pregunta de si la turbulencia y la estasis de flujo relativo en las aurículas pueden explicar todo el proceso. La evidencia actual, sin embargo, sugiere que la formación de trombos en FA es el resultado de varios fenómenos [13]. Se cree que los componentes de la "tríada de Virchow" (es decir, el estado de la coagulación sanguínea, los factores relacionados con la pared del vaso y un flujo sanguíneo reducido) son los principales responsables (ver Fig 10).

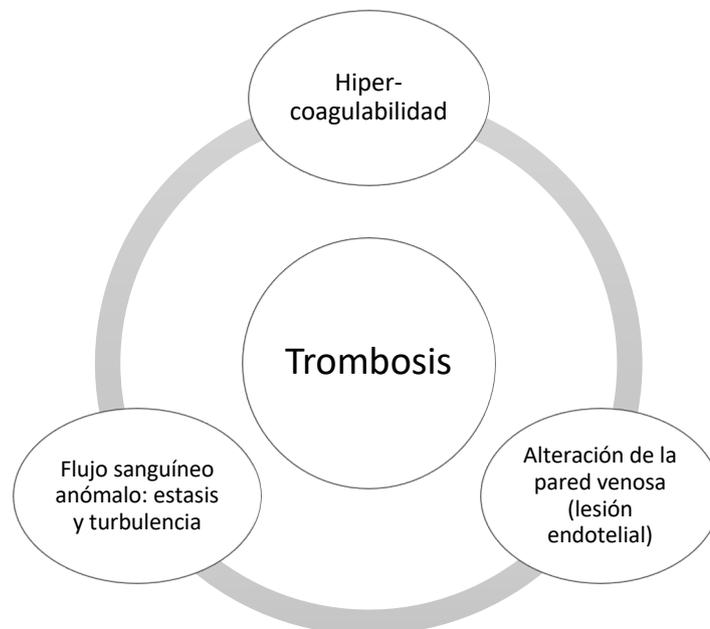


Fig 10. Tríada de Virchow. Se muestran los tres factores a los que se les atribuye la formación de trombos o trombosis durante la fibrilación auricular. Fuente: elaboración propia.

Estos trombos son extremadamente peligrosos pues, en caso de desprenderse, pueden provocar un tromboembolismo y por tanto un accidente cerebro-vascular y la muerte.

Además, la FA presenta varios síntomas, como palpitaciones, disnea, fatiga, mareos o angina, aunque en muchos casos los pacientes son asintomáticos [14].

A pesar de que la FA no es una enfermedad terminal, existen ciertos riesgos asociados a ella: incrementa notablemente el riesgo de sufrir un infarto y el riesgo de muerte de las personas con FA aumenta entre un 1.5 y un 1.9 con respecto a un sujeto sano de la misma edad [15]. La FA es, por tanto, una enfermedad con bajas tasas de mortalidad por sí misma, pero con elevados riesgos médicos [3].

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Una FA puede detectarse mediante el ECG ya que se registran ondas f o de fibrilación en el lugar de la onda P. Estas ondas pueden apreciarse en la Fig 11. En cuanto al complejo QRS, no existe diferencia con respecto al de un paciente sano, pero sí en la irregularidad de la distancia RR y en el aumento de la frecuencia cardíaca.



Fig 11. ECGs de pacientes en ritmo sinusal (arriba) y en FA (abajo). Puede observarse un aumento en la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y en la variabilidad entre latidos (picos R). El complejo QRS no presenta claras diferencias. Las ondas P son sustituidas por ondas f de fibrilación. Extraído de [8].

3.3.3. Prevalencia de la fibrilación auricular

En los últimos 20 años, la fibrilación auricular (FA) se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes y en una causa importante del aumento de los costes de atención médica en los países occidentales. En la actualidad, la prevalencia de FA en Europa (2%) es el doble de la reportada en la última década [16].

La FA aumenta considerablemente con la edad. Se calcula que esta arritmia está presente en el 0,12% - 0,16% de los menores de 49 años, en el 3,7% - 4,2% de los que tienen entre 60-70 años y en el 10% - 17% de los que tienen 80 años o más [16].

Además, el 50% de pacientes con FA son mayores de 75 años y, debido al envejecimiento de la población, se cree que en 50 años la prevalencia de la FA se duplicará [4].

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más diagnosticada en la práctica clínica, siendo ésta la causa de más de un tercio de las hospitalizaciones debidas a desórdenes cardiacos [17]. Supone una disminución de la esperanza de vida y presenta unos costes en salud notablemente altos, que pueden oscilar entre 5000 y 11000 euros por paciente en España, según [18].

En la Fig 12 se muestran los miles de personas que presentan FA para cada rango de edad. Como puede observarse, la prevalencia aumenta notablemente a partir de los 60 años, llegando a su máximo en el rango de edad de 75 a 79 años.

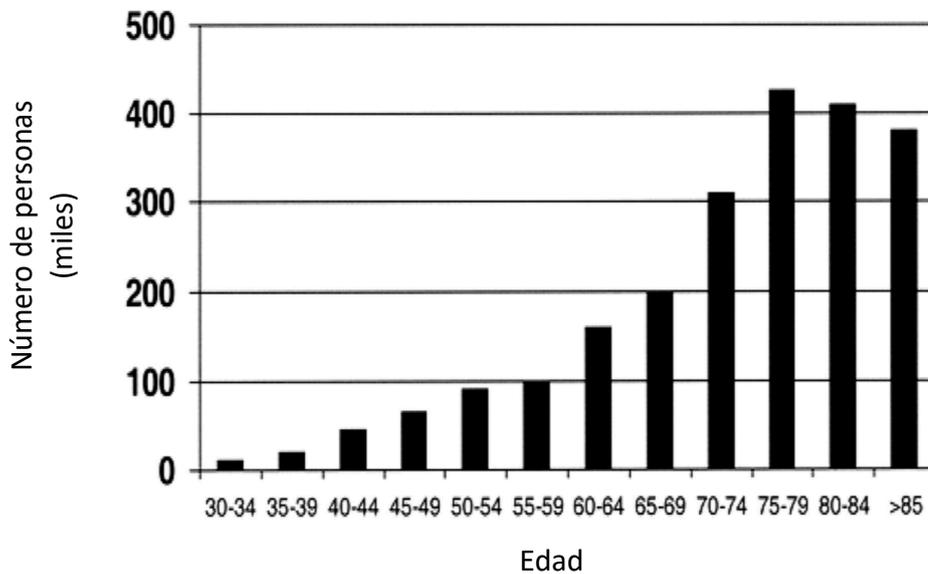


Fig 12. Prevalencia total de la FA por cada 6 millones de personas medida en miles de personas según rangos de edades. Se observa un aumento de la prevalencia conforme aumenta la edad de los pacientes. Este aumento se incrementa a partir de los 60 años. Extraído de [14].

3.3.4. Causas de la fibrilación auricular

Los mecanismos de iniciación, mantenimiento y terminación de una FA no se conocen por completo, aunque recientemente este ha sido un tema de estudio habitual y se han desarrollado varias teorías [12]. Se cree que durante esta arritmia los frentes de onda se propagan por las aurículas de una forma irregular. El fraccionamiento de estas ondas produce ondas pequeñas, que se conocen como reentradas [19]. Éstas provocan una descoordinación de la función mecánica del corazón, provocando un patrón caótico de contracción [4]. Como consecuencia, las aurículas en cuestión "fibrilan" y, por tanto, no son capaces de bombear sangre de forma adecuada, ya que han perdido su patrón normal de contracción.

Una hipótesis aceptada sobre los mecanismos de FA se fundamenta en que los mecanismos de la arritmia están basados en un fenómeno de probabilidad, donde la reversión de FA a ritmo sinusal es inversamente proporcional al número de frentes de onda simultáneos propagándose por la aurícula [19].

En un modelo simplificado de reentrada, la condición que debe cumplirse para que la reentrada se mantenga es que la longitud del circuito de reentrada (L) sea mayor que el producto de la velocidad de propagación del frente de onda θ por la duración del periodo refractario (PR).

$$L > \theta \cdot PR \quad (20)$$

Además, cada paciente presenta una diferente predisposición a presentar esta arritmia. Algunos de estos factores de predisposición a la FA pueden ser hipertensión, isquemia auricular,

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

enfermedades inflamatorias o infiltrativas de las aurículas, la ingesta de alcohol y cafeína y algunos problemas endocrinos como el hipertiroidismo, entre otros [20].

No obstante, todavía existen muchas incógnitas en el campo de la fibrilación auricular. Por ejemplo, se desconoce por qué la duración de la FA paroxística varía entre distintos sujetos y entre episodios y por qué en un determinado momento, ésta termina [21]. Por ello, es fundamental realizar estudios de investigación que permitan aumentar y complementar la información que se posee sobre este tipo de arritmias.

3.3.5. Conceptos de remodelado y organización auricular

Durante la FA, se produce un remodelado en las aurículas tanto estructural como electrofisiológico. Este concepto es de vital importancia ya que indica cómo de establecida está la arritmia y, por tanto, su posible perpetuación en el tiempo. Es un proceso progresivo, pero lento, que provoca un decrecimiento de la amplitud de las ondas f [3]. Es por ello que la energía de las ondas f será utilizada posteriormente para estimar el grado de remodelado auricular y por tanto las posibles recurrencias en FA.

La repetitividad del patrón fibrilatorio se conoce como organización auricular. Cuanto más repetitiva sea una señal, mayor organización tendrá. Este concepto está muy estrechamente relacionado con el remodelado auricular (dilatación, fibrosis...) ya que el número de reentradas y la propagación de las mismas depende de las propiedades electrofisiológicas del tejido, como el periodo refractario y la velocidad de conducción [3].

El acortamiento de la refractariedad auricular y la mala adaptación al ritmo son características del remodelado eléctrico auricular en FA. Durante la FA, la reexcitación ocurre durante la fase de repolarización de la onda eléctrica anterior. Por lo tanto, la duración del ciclo fibrilatorio auricular promediado (que está inversamente relacionado con la frecuencia o frecuencia fibrilatoria) se puede utilizar como un índice de la refractariedad miocárdica auricular y la de la organización de la FA [22]. Esto se corresponde con lo expuesto en la ecuación (20) ya que a menor periodo refractario es más fácil que se cumpla la condición de mantenimiento de reentrada.

Como se expondrá a continuación, el objetivo de los algoritmos desarrollados en el Estado del arte así como en el presente trabajo es cuantificar la organización auricular de forma no invasiva, de manera que pueda estimarse la eficacia de una CVE, antes de que ésta sea aplicada, mediante el análisis de esta organización. Esto supondría una selección objetiva de pacientes idóneos para el procedimiento y, por tanto, evitaría riesgos innecesarios a pacientes cuya CVE probablemente sea ineficaz.

3.3.6. Tipos de fibrilación auricular

Una FA que es potencialmente peligrosa es aquella que es asintomática, pues los pacientes no sienten la necesidad de acudir al hospital. Además, muchos pacientes presentan una FA paroxística, que aparece en ciertos intervalos que pueden estar muy separados en el tiempo. Esto implica que, aunque los pacientes noten síntomas y se sometan a una prueba de ECG, la detección de la arritmia no está asegurada. Los pacientes asintomáticos presentan un gran riesgo ya que al no ser diagnosticados no reciben el tratamiento adecuado. De hecho, se conocen numerosos casos de ictus o accidente cerebro-vascular debidos a FA asintomática o paroxística. Hoy en día existen métodos para diagnosticar este tipo de fibrilaciones, como los

registros de ECG Holter o de larga duración, los cuales permiten un registro de 12, 24, 48 o incluso 72 horas, en función de las especificaciones del dispositivo.

Existen distintos tipos de FA. Según [14] una clasificación adecuada podría ser la de la *Tabla 1*.

Fibrilación Auricular Paroxística (PAF)	Fibrilación Auricular Persistente	Fibrilación Auricular Permanente
La FA termina espontáneamente en un periodo menor de 7 días.	La FA requiere intervención médica para su finalización.	La terminación de la FA es imposible o no recomendable.

Tabla 1. Tipos de fibrilación auricular. Justo debajo de ellas se hallan las definiciones propuestas por [14].

Los tratamientos que se detallarán a continuación suelen aplicarse a una FA persistente ya que tiene mayor facilidad de detección que la paroxística. Por otro lado, en los casos de FA persistente es necesario aplicar un tratamiento ya que por definición, en ellos la arritmia no termina espontáneamente.

3.3.7. Tratamientos

A los pacientes diagnosticados con FA se les administran fármacos anti-coagulantes y anti-arrítmicos para intentar revertir a ritmo sinusal. A este procedimiento se le conoce como cardioversión farmacológica (CVF). Si estos fármacos no consiguen revertir la arritmia, se realizan otros tratamientos, como la cardioversión eléctrica que será explicada con más detalle en el apartado 3.3.8. *Cardioversión eléctrica*.

Si tras estos tratamientos el paciente sigue en FA, se procede en determinados casos a realizar una intervención cardiaca. La técnica más usada para tratar la FA consiste en ir creando lesiones alrededor de las venas pulmonares con un catéter de ablación por radiofrecuencia de forma que estas quemaduras queden solapadas. De esta forma es posible aislar la zona auricular eléctricamente y mejorar el comportamiento de la arritmia.

El principal problema de estos tratamientos es que el tejido se regenera. Por ello, aproximadamente la mitad de los pacientes recidivan en FA al cabo de 1 año. Actualmente se ha mejorado mucho la efectividad de la técnica porque cada vez se trata a los pacientes con mayor antelación: cuando se detecta un episodio de FA paroxítica se realiza la ablación. Esto aumenta considerablemente las probabilidades de éxito, que son notablemente más bajas en los pacientes con FA persistente.

Los sistemas de ablación guiada por ordenador permiten ver en qué tramo se han realizado las lesiones y con qué efectividad. Una cirugía clásica es la conocida como MAZE o "laberinto", en la que se pretendía disminuir el tamaño de las aurículas mediante lesiones en forma de laberinto para mejorar así su comportamiento fibrilatorio. Actualmente, existen otras técnicas novedosas basadas en la navegación electroanatómica mediante campos magnéticos. Las más importantes son EnSite NavX, desarrollada por St.Jude Medical (Abbott), CARTO, por Biosense Webster (J&J) y por último, la más reciente, conocida como Rhythmia, desarrollada por Boston Scientific.

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

3.3.8. Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica puede ser aplicada cuando a pesar de haber tratado al paciente mediante cardioversión farmacológica, la FA es persistente. A continuación, se detallarán sus fundamentos básicos, así como una descripción más detallada del proceso.

3.3.8.1. Definición

La cardioversión eléctrica consiste en la aplicación de un choque eléctrico sincronizado en el pecho del paciente con el objetivo de revertir la arritmia y que éste vuelva a ritmo sinusal. Suele usarse cuando los pacientes no responden al tratamiento con fármacos, conocido como cardioversión farmacológica.

3.3.8.2. Método

El dispositivo encargado de liberar la energía se denomina desfibrilador. El choque puede proporcionarse mediante un desfibrilador externo, es decir, desde fuera del paciente. Este el dispositivo más habitualmente usado en hospitales. La cardioversión puede realizarse mediante paletas o parches adheridos al paciente, que hacen la función de electrodos.

El condensador del desfibrilador entrega una cantidad de corriente que depende de la impedancia que presente el paciente entre los electrodos (impedancia transtorácica). Cuanto mayor sea ésta, menor será la corriente entregada, según la Ley de Ohm. La corriente ha de mantenerse en unos niveles adecuados ya que, de lo contrario, podría provocar lesiones irreversibles o una ineffectividad del tratamiento [23].

Actualmente, se aplican cardioversiones con una energía de entre 200 y 360 J [3]. De hecho, en Europa la máxima energía que se puede aplicar son 360 J [23]. La energía es uno de los principales parámetros que determinan la eficacia de una cardioversión, junto con la interfaz electrodo-piel y la posición de los electrodos, entre otros. La forma y polaridad del pulso son también de vital importancia. Actualmente se conoce que la polaridad del pulso bifásico consigue una mayor efectividad por lo que los desfibriladores actuales aplican este tipo de pulsos (ver Fig 13). Del mismo modo, suele aplicarse la forma trapezoidal ya que es ésta la que presenta mayor eficacia en comparación con otras formas de pulso.

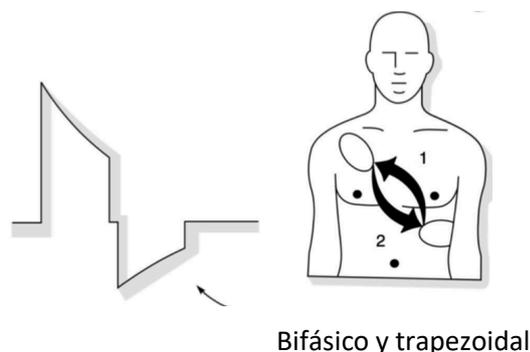


Fig 13. En la imagen de la izquierda se muestra un ejemplo de pulso de cardioversión eléctrica bifásico y trapezoidal. En la imagen de la derecha se observa el recorrido que realiza el pulso eléctrico en el tórax del paciente. Primero realiza el recorrido 1 y después regresa mediante el camino 2.

La posición de los electrodos puede variar. Algunos ejemplos de colocación de electrodos pueden observarse en la Fig 14:

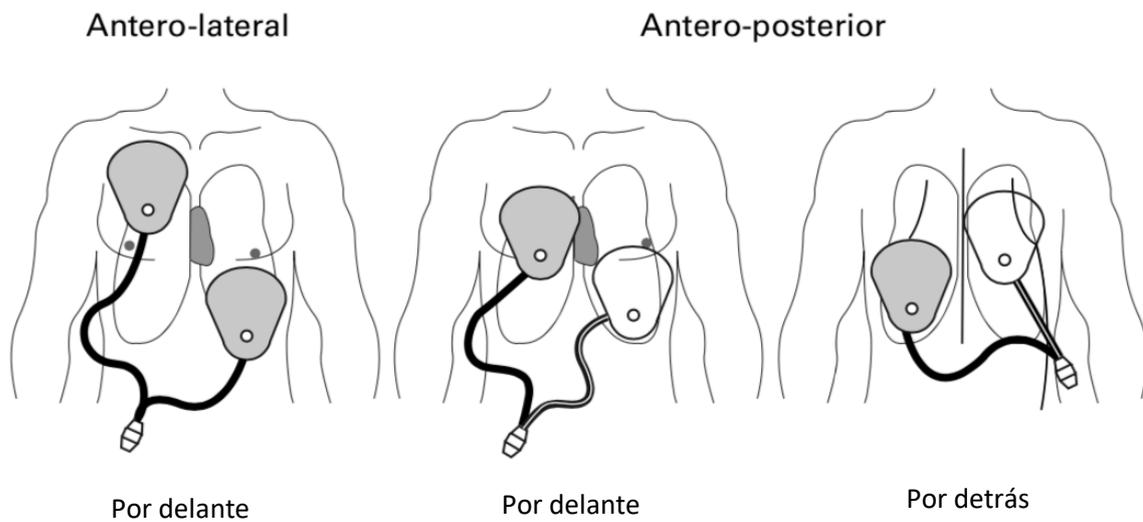


Fig 14. Posiciones de los electrodos en cardioversión de frente y por detrás durante un proceso de cardioversión eléctrica en paciente con fibrilación auricular. En la posición antero-lateral ambos electrodos están por delante mientras que en la antero-posterior se encuentra uno delante y otro detrás. Extraído de: [23].

Habitualmente la posición más usada en los hospitales es la antero-posterior, ya que permite monitorizar las aurículas por delante y por detrás.

En cuanto al procedimiento, antes, durante y después del choque, el paciente es monitorizado para obtener su señal de ECG mediante 12 derivaciones. El proceso dura unos 15 minutos. Es muy importante que la señal obtenida esté libre de ruidos e interferencias. Una señal limpia permite realizar estudios posteriores de calidad, que proporcionen información clínica empírica y relevante. Además, es necesario contabilizar el número de choques y la energía de cada choque. Esta información ha sido de gran utilidad en algunos estudios para monitorizar el remodelado auricular durante varios choques consecutivos [19].

Un esquema simplificado del proceso se muestra en la Fig 15:



Fig 15. Esquema del proceso de cardioversión. El registro del ECG comienza unos 5 minutos antes de la aplicación del choque y perdura otros 5-10 minutos tras la aplicación del mismo. Fuente: elaboración propia.

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En la *Fig 16* se puede observar la derivación V_1 de un registro de ECG tomado durante una cardioversión. El pico de alta tensión se corresponde con un choque de 100 J sincronizado y bifásico. El registro satura debido a la alta tensión. Al terminar el choque, el pulso cardíaco se restaura poco a poco hasta volver a estabilizarse. Como se puede observar, los latidos por minuto disminuyen ligeramente tras la aplicación del choque, ya que previamente el paciente estaba en FA con un ritmo superior al sinusal y después de la estabilización, el corazón comienza a bombear a un ritmo un poco más lento. Esto es debido a que la FA ha sido revertida a ritmo sinusal mediante el choque de cardioversión eléctrica.

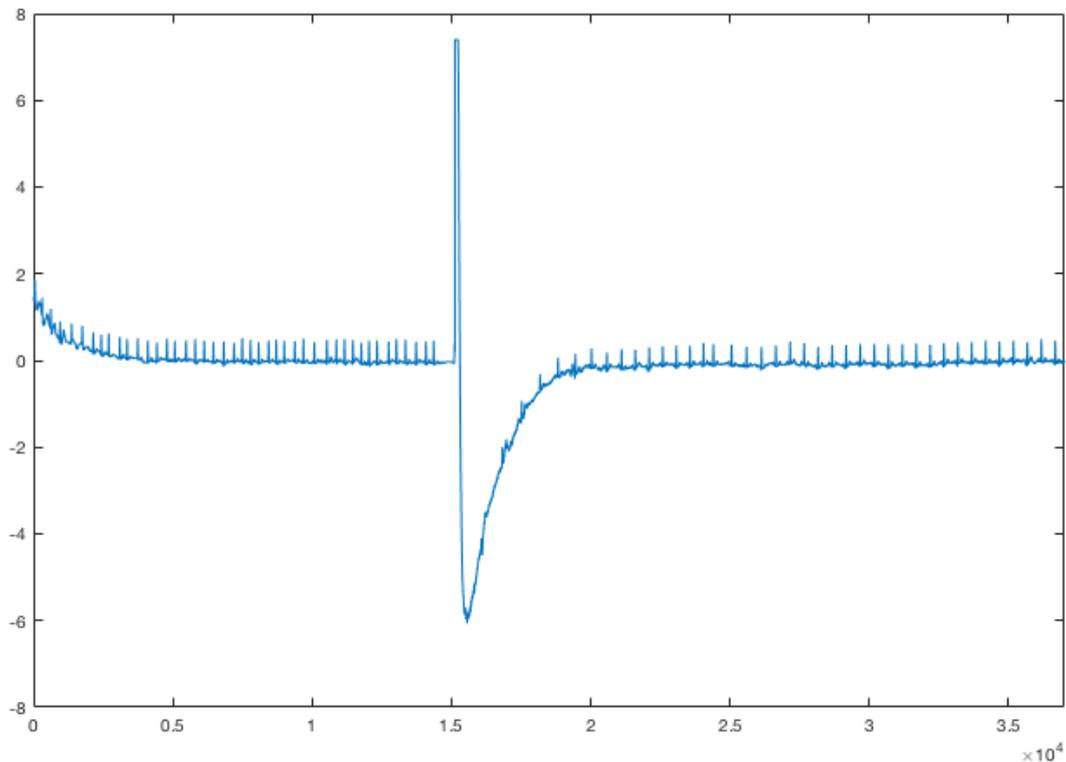


Fig 16. Derivación V_1 del ECG en paciente con FA durante la aplicación de un choque de cardioversión. Se observa el pico de alta tensión correspondiente al choque de cardioversión eléctrica así como la disminución del ritmo cardíaco tras la aplicación del choque por haber revertido la FA mediante el procedimiento.

3.3.8.3. Proceso de cardioversión eléctrica y protocolo

El proceso de CVE presenta una serie de pasos que se enumerarán a continuación.

1. El paciente es ingresado la tarde previa. Se le realiza una toma de constantes, se canaliza por vía periférica y se deja la vía salinizada. Al ingreso, se cursa una analítica del hemograma y la química básica y coagulación. Se realiza un ECG del paciente. Durante este tiempo, el paciente aportará y tomará su medicación actual.
2. Al día siguiente, se prepara al paciente para la cardioversión. Se le suministra oxígeno en mascarilla al 50% y se monitorizan las constantes más importantes: saturación de oxígeno, tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria y ECG.
3. El proceso de sedación consiste en suministrar al paciente 1 mg de midazolam o diazepam seguido de Etomidato 0.15mg/kg. Tras ello, se comprueba el estado de consciencia del paciente. Si está inconsciente, se realiza el paso 4.

4. Tras la sedación, se aplica un choque de 100 J mediante un desfibrilador externo y unos electrodos adhesivos colocados en el tórax del paciente (ver *Fig 14*). El choque es sincronizado y bifásico en todos los casos.
5. La recuperación consiste en unos 15 minutos en los cuales el paciente se recupera y se registra el ECG post-choque. Pasadas 2 h el paciente puede iniciar la ingesta de líquidos.
6. El alta se le da al paciente al final de la mañana por el médico responsable.

3.3.8.4. Riesgos

Como se ha visto en el apartado 3. *Introducción*, la FA predispone a la formación de coágulos sanguíneos o trombos auriculares. En hasta el 90% de los casos, estos trombos están ubicados en la aurícula izquierda [24]. El principal peligro es que, tras la aplicación de un choque de cardioversión eléctrica, estos trombos puedan desprenderse, moverse y viajar por el torrente sanguíneo, causando un tromboembolismo. Si el trombo viaja por el cuello puede llegar hasta el cerebro y provocar un accidente cerebrovascular.

La asociación de los eventos tromboembólicos posteriores a los procesos de cardioversión se conoce desde hace 60 años [25]. Estos eventos pueden ocurrir tras una cardioversión farmacológica, eléctrica, e incluso espontánea. Es por ello que los pacientes sometidos a cualquier tipo de cardioversión son tratados previamente con fármacos anticoagulantes.

Además, el proceso de ECV puede provocar una fibrilación ventricular en un paciente si el choque es aplicado de forma no síncrona. Por ello, el choque ha de aplicarse unos 20-30 ms tras el pico R (cardioversión sincronizada) para evitar el riesgo de provocar fibrilación ventricular. El desfibrilador incorpora un dispositivo de sincronización que calcula la posición de los picos R, de forma que se evita aplicar el choque en momentos vulnerables del ciclo cardiaco, especialmente la onda T y el segmento ST.

Debido a estas medidas de seguridad, actualmente las arritmias ventriculares rara vez se inducen cuando los choques son sincronizados [26]. No obstante, es un riesgo que cabe mencionar debido a la enorme gravedad que supone inducir una fibrilación ventricular en un paciente. La fibrilación ventricular (FV) se produce cuando los ventrículos pierden la capacidad de bombear sangre de forma efectiva. Es la causa de la mayor parte de las muertes que se producen en la fase aguda de un evento isquémico y puede ser la primera manifestación de la enfermedad en más de la mitad de los casos. Además, es una de las principales causas de muerte súbita [27].

Por último, cabe mencionar que los pacientes pueden sufrir hematomas, dolor o quemaduras debido a la zona de contacto electrodos-piel. Para ello, se recomienda el uso de cremas para combatir la irritación de la piel tras el procedimiento de cardioversión eléctrica.

Debido a estos riesgos, el estudio de la efectividad de la cardioversión eléctrica es de vital importancia. Una selección de los candidatos óptimos para recibir el tratamiento evitaría exponer a aquellos pacientes inadecuados para este tipo de terapia a riesgos innecesarios.

3.3.8.5. Efectividad

Para que la cardioversión tenga éxito, es necesario que una masa muscular crítica de aurícula sea desfibrilada [23]. El choque para momentáneamente la actividad eléctrica del

3.3. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

corazón, tras lo cual se espera a que revierta a ritmo sinusal. Si la cardioversión falla, es posible que sea necesario realizar más de un choque o choques con mayor energía.

En trabajos previos se consiguió predecir la efectividad de un choque en una cardioversión eléctrica externa [28]. El siguiente paso fue estudiar la efectividad de este proceso tras varios choques consecutivos. Esto está justificado ya que los efectos que provocan los choques fallidos son importantes para entender los mecanismos que hay detrás de la terminación de la FA [19].

Los choques fallidos son mucho más probables en pacientes que presentan una AA muy desorganizada. Además, la probabilidad de recurrencia en FA tras CVE después de un único choque efectivo es menor en aquellos pacientes con una AA organizada. De esta forma, considerando la AA antes del primer choque, puede estimarse el número de choques que van a ser necesarios en el paciente. Esto puede modificar el protocolo de actuación ya que debe haber un compromiso entre el número de choques y la energía suministrada. Por ello, si se estima que el paciente va a revertir a ritmo sinusal tras un solo choque, es más conveniente aplicar un choque de alta energía que varios de energía más limitada [19].

Como se ha explicado previamente, los mecanismos de terminación de la FA todavía no son completamente conocidos. Por ello, estudiar el comportamiento del corazón antes de su terminación tras uno o varios choques de CVE es fundamental.

En la *Fig 17* podemos observar el valor de un cierto parámetro cuyos fundamentos principales se explicarán más adelante. Este parámetro se conoce como entropía muestral o SampEn. Se representó la misma para diversos pacientes antes de cada choque de cardioversión (1st, 2nd, 3rd o 4th). Posteriormente, se etiquetó a los pacientes en tres grupos según su evolución. Estos tres grupos son NSR maintained (se mantuvo en ritmo sinusal), AF relapsed (recayó en FA) o Ineffective ECV (el choque fue inefectivo). Cabe mencionar que este estudio se realizó en pacientes con FA persistente de larga duración, los cuales necesitaron varios choques sucesivos.

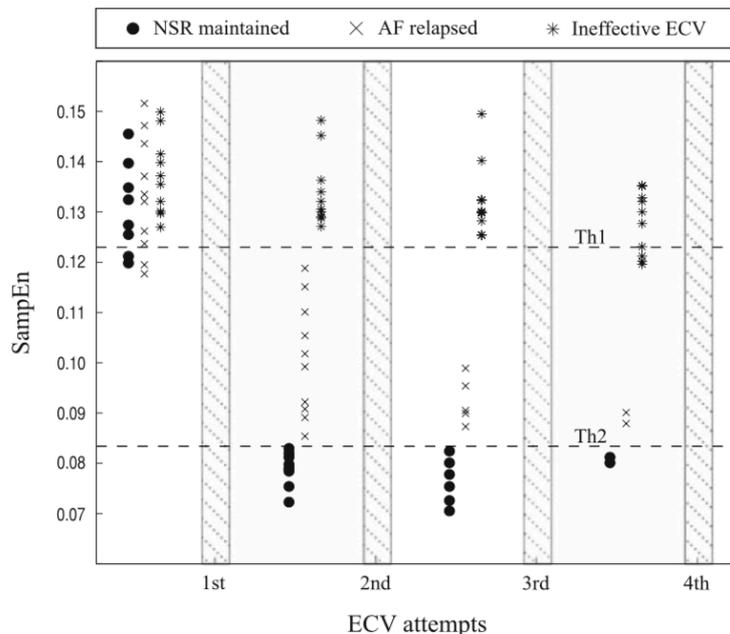


Fig 17. Entropía muestral de varios pacientes antes de sucesivos choques de cardioversión. cada línea gruesa horizontal muestra un choque de cardioversión. Los pacientes NSR son aquellos cuyo ritmo se mantuvo en sinusal se representan en círculos, aquellos que recayeron en FA en cruces y aquellos cuya CVE fue inefectiva, en asteriscos. Extraído de: [19].

3. INTRODUCCIÓN

Como puede apreciarse en la *Fig 17*, a partir del primer choque los grupos pasan a ser notablemente distinguibles entre ellos según el valor de SampEn. Esto demuestra que el primer choque es aquel que presenta una mayor importancia en el proceso ya que proporciona información esencial sobre la evolución futura del paciente tras el procedimiento.

Estas nuevas consideraciones basadas en métricas no lineales son muy importantes en el desarrollo de los protocolos de cardioversión eléctrica, ya que permiten a los profesionales tener información previa a la aplicación de los choques que les permita tomar decisiones con un fundamento estadístico probado. En diversos estudios, se han establecido fronteras de decisión basadas en los parámetros obtenidos que permiten clasificar previamente a los pacientes mediante el análisis de su actividad auricular. Por ejemplo, se demostró que si la organización auricular del paciente estaba por debajo de cierto umbral, un solo choque restauraría el ritmo sinusal y el paciente no recidivaría en FA tras un mes. Por el contrario, si el valor estaba entre ciertos valores, el primer choque sería igualmente efectivo pero el paciente recidivaría al cabo de un mes.

De esta forma y según el tipo de paciente, puede modificarse el protocolo de actuación en cardioversión eléctrica, tomándose decisiones acerca del número de choques empleados y la energía de los mismos en función del resultado que infiera el modelo.

No obstante, el objetivo actualmente es intentar estimar la eficacia de la cardioversión eléctrica antes del primer choque de forma precisa, pues normalmente los pacientes con FA persistente no necesitan más de un choque para revertir a ritmo sinusal.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. MATERIALES

4.1.1. Población de estudio

Para el presente trabajo se utilizaron los registros de ECG de 35 pacientes con fibrilación auricular persistente por más de 30 días, a los que se les aplicó una cardioversión eléctrica. Todos ellos estaban tratados con fármacos antiarrítmicos, es decir, fueron previamente sometidos a una cardioversión farmacológica, concretamente con amiodarona. Antes de realizarla, se registraron sus ECG. Tras un solo choque de cardioversión eléctrica, algunos de ellos recidivaron al cabo de 1 mes, es decir, que el paciente recayó en FA tras la cardioversión. A estos 21 registros se les etiquetó como 'RE', de Recidiva. Por otro lado, en el caso de los 14 pacientes restantes se consiguió revertir la FA tras la cardioversión eléctrica, y continuaron en ritmo sinusal al menos durante un mes. A estos pacientes y, por tanto, a sus registros, se les adjudicó la etiqueta 'NR', de No Recidiva.

En cuanto a la derivación del ECG escogida para el estudio, en el caso de querer detectar la actividad de las aurículas, una buena derivación es la V_1 ya que refleja de forma muy precisa la actividad de la aurícula derecha y en un menor nivel, la de la aurícula izquierda [29]. Por ello, esta fue la derivación escogida. Además, se ha demostrado que es la que muestra mayor amplitud de la actividad auricular (AA) en comparación con la actividad ventricular [29].

Las señales fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y con una resolución de 16 bits. En la *Tabla 2* se resume el contenido de la base de datos utilizada y sus principales características:

Pacientes	Número y porcentaje con respecto al total	Antiarrítmico	Anticoagulante
NR	14 (40%)	Amiodarona, 200mg/día	Acenocumarol
RE	21 (60%)	Amiodarona, 200mg/día	Acenocumarol
Total	35		

Tabla 2. Resumen de la BBDD empleada para el presente estudio. Se tiene un total de 35 pacientes de los cuales el 40% no recidivaron en FA al cabo de 1 mes tras CVE y un 60% sí lo hicieron. Se muestra también la CVF a la que los pacientes fueron sometidos antes de la CVE.

4.1. MATERIALES

4.1.2. Obtención de los registros

Para la obtención de los registros se utilizó el software *EasyViewPlus* del fabricante *Ates Medical Devices*, que permite la exportación de datos a un formato compatible con Matlab y proporciona registros libres de artefactos (ver Fig 18).

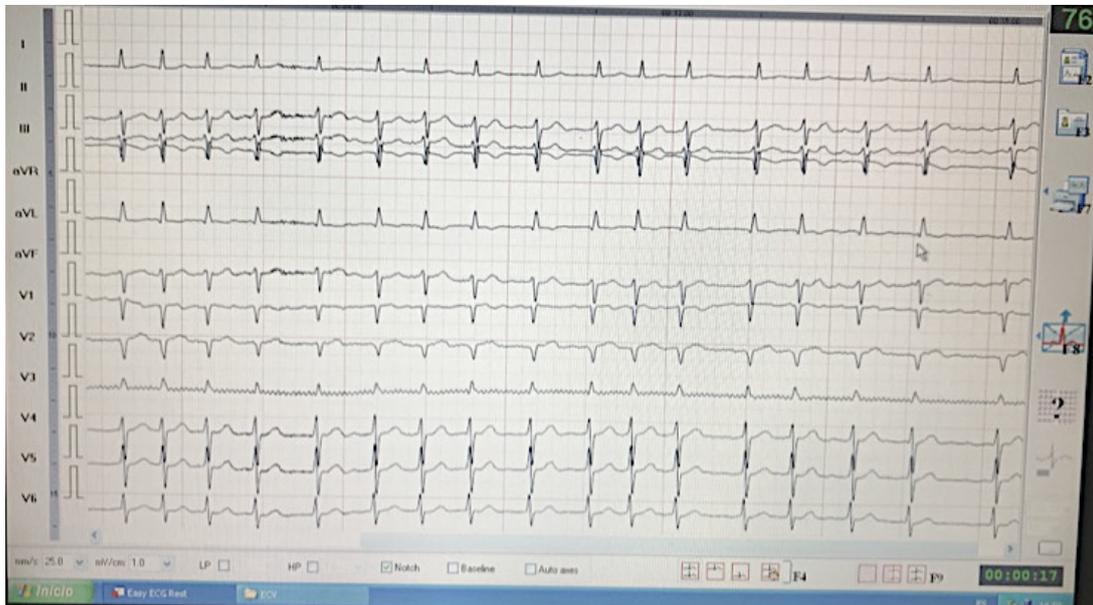


Fig 18. Captura de pantalla del programa utilizado para los registros. Fuente: propia.

El programa consta de un software para ordenador personal y un sistema de adquisición de 12 derivaciones, como se puede observar en la Fig 19.

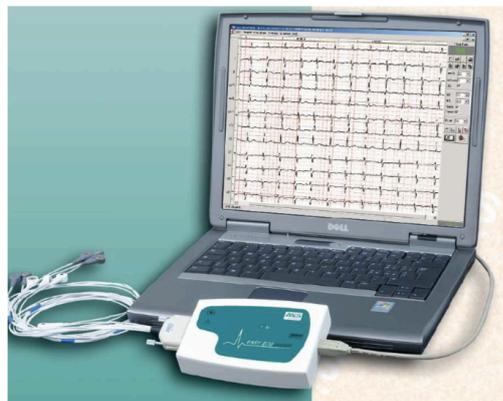


Fig 19. Equipamiento para obtención de los registros. Puede observarse el ordenador personal o PC junto con el equipamiento de toma de registros que presenta un cable con los electrodos pertenecientes a las derivaciones de un ECG estándar. Fuente: Manual EasyViewPlus

El resto de materiales no implicados directamente con el proceso de adquisición, pero imprescindibles para la realización del proyecto, serán detallados en el *Documento II: Presupuesto*.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Acondicionamiento de la señal

Antes de intentar aplicar cualquier tipo de procesado de señal al ECG para realizar algún tipo de análisis no lineal es necesario preprocesar la señal previamente para eliminar sus partes no deseadas, ruidos y artefactos, y conseguir así un buen análisis.

Primero, la fluctuación de la línea base fue eliminada mediante un filtrado bidireccional haciendo uso de un filtro paso alto a una frecuencia de corte de 0.5 Hz. La fluctuación de la línea base es un ruido debido al movimiento de los electrodos sobre la piel o a otros cambios como por ejemplo los debidos a la respiración [3].

A continuación, se empleó un filtrado bidireccional mediante un filtro paso bajo de octavo orden (IIR Chebyshev) con una frecuencia de corte de 70 Hz para descartar el ruido de altas frecuencias, que en este estudio no es información relevante [3].

Por último, la interferencia de la red eléctrica fue eliminada mediante un filtrado adaptativo Notch que mantuvo la información espectral del ECG pero redujo el ruido no deseado y mejoró por tanto el ratio señal-ruido [3]. En la *Tabla 3* se muestra un resumen de los pasos seguidos para el acondicionamiento de la señal.

Problema	Solución
Oscilación de la línea base	FPA a 0.5 Hz
Ruido de altas frecuencias	FPB a 70 Hz
Interferencia de red	F.Notch a 50 Hz

Tabla 3. Esquema del proceso de acondicionamiento de la señal. Se muestran los problemas que presentaba la señal original y qué método fue usado para solventarlos. FPA: Filtro Paso Alto. FPB: Filtro Paso Bajo. F.Notch: Filtro Notch.

4.2.2. Procesado de los registros

En este caso se pretendía estudiar la fibrilación auricular y, por tanto, la actividad auricular (AA). Por ello, fue necesario realizar una cancelación del complejo QRST para eliminar de la señal la actividad ventricular la cual no aportaba información relevante. Además, la actividad ventricular presenta una amplitud mucho mayor a la AA, por lo que enmascara la actividad auricular y dificulta notablemente el análisis.

4.2. MÉTODOS

En este caso, para hallar la AA se empleó la técnica de cancelación del complejo QRST. Esta técnica consiste en estimar el complejo QRST y posteriormente obtener el residuo de la señal original y el complejo QRST, que se corresponderá con la AA [3]. Este proceso puede verse en la Fig 20:

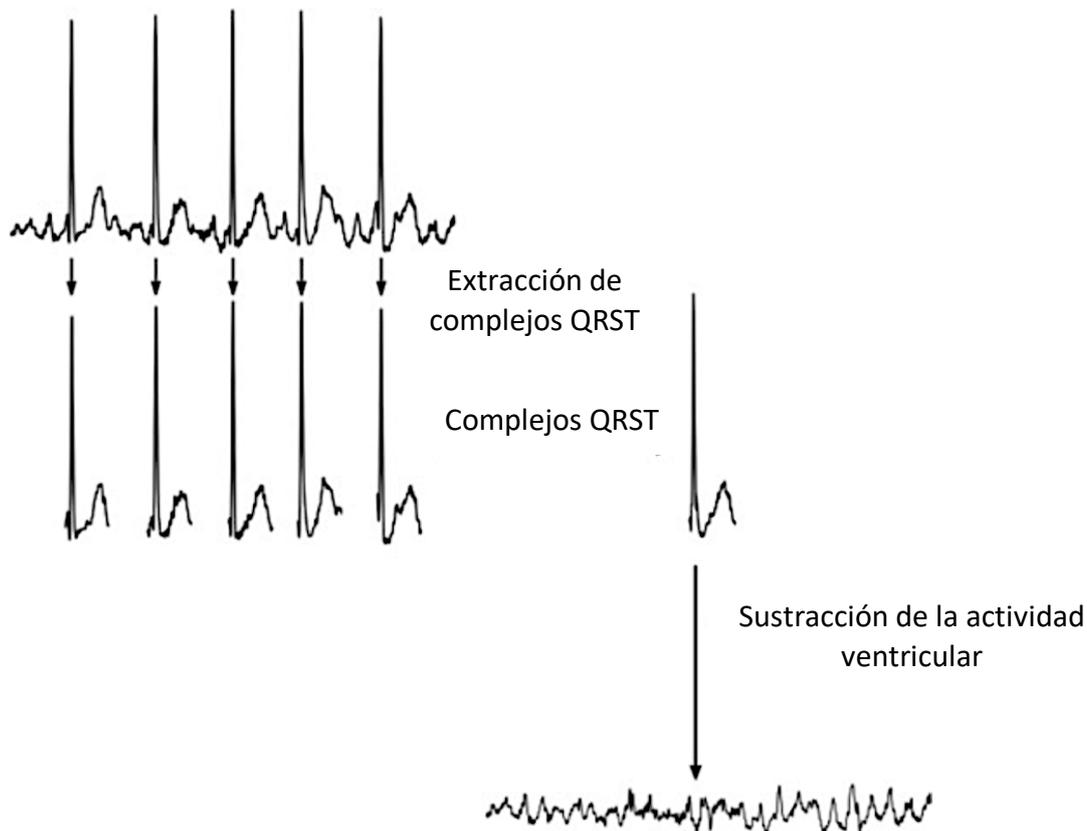


Fig 20. Algoritmo de cancelación QRST. De arriba a abajo y de izquierda a derecha se observa primero la señal de ECG original, correspondiente a la derivación V_1 . Una vez se han detectado los complejos QRST, se alinean estos con la señal original y se calcula la diferencia residual entre ambos. Esta diferencia se corresponde con la actividad auricular, que se muestra abajo en la figura. Extraído de: [3].

No obstante, esta AA residual aún puede verse afectada por las imperfecciones del método de cancelación por lo que es habitual que algún resto del complejo QRST o ruido estén presentes en la AA hallada [19]. Por ello, se realiza una extracción de la MAW (Onda Auricular Principal). Esta es la principal onda que se asocia con la AA, y evita tener artefactos debidos al proceso de cancelación de la AA.

Los nuevos índices desarrollados para estimar las recidivas en FA emplean la MAW para realizar sus clasificaciones, por lo que es de vital importancia obtener esta onda principal. Para extraerla, se obtuvo un segmento de 10 segundos de la AA previo a la cardioversión. Para cada uno de estos segmentos se obtiene la Densidad Espectral de Potencia (PSD), haciendo uso del Periodograma de Welch. Se extrajo la frecuencia con mayor amplitud de potencia en el intervalo de 3 a 9 Hz, y fue seleccionada como la frecuencia auricular dominante (DAF) [19]. Este método será más detallado en el apartado 4.2.3.3. *La frecuencia auricular dominante (DAF)*. La MAW fue hallada aplicando un filtro selectivo FIR paso banda a la AA centrado alrededor de esta DAF.

El motivo por el que se empleó la MAW en este estudio y no directamente la AA fue porque en estudios anteriores, se ha mostrado que la AA no es un parámetro óptimo, ya que no permite diferenciar de forma precisa una FA paroxística que termina de una que no termina [30]. Por el contrario, se ha demostrado que al usar la MAW podemos conseguir una buena clasificación de casos, llegando incluso al 90% de precisión [31]. Esto es debido a que, al trabajar con la MAW, se extrae la información principal o esencial no contaminada, que es la que aporta información interesante a las métricas no lineales.

Además, la MAW se ha usado previamente para estimar las posibles recurrencias en FA, ya que esta onda principal aporta información muy interesante sobre el remodelado auricular del paciente [3]. Esto es especialmente importante en este caso, ya que el propósito es el mismo que en el presente trabajo. La diferencia se encuentra en que el índice utilizado es distinto; pasa de ser la entropía muestral a ser el exponente de Hurst. El objetivo de ello es intentar mejorar el poder predictivo de la entropía muestral para diferenciar entre pacientes de la clase NR y RE, ya sea mediante el exponente de Hurst en solitario o mediante la combinación de éste con la entropía muestral y/o otras métricas que se explicarán a lo largo del trabajo.

El último paso es aplicar el índice deseado para realizar la métrica no lineal de complejidad del ECG como serie temporal. Las distintas métricas serán detalladas más adelante. Un resumen del método a seguir se encuentra en la Fig 21:

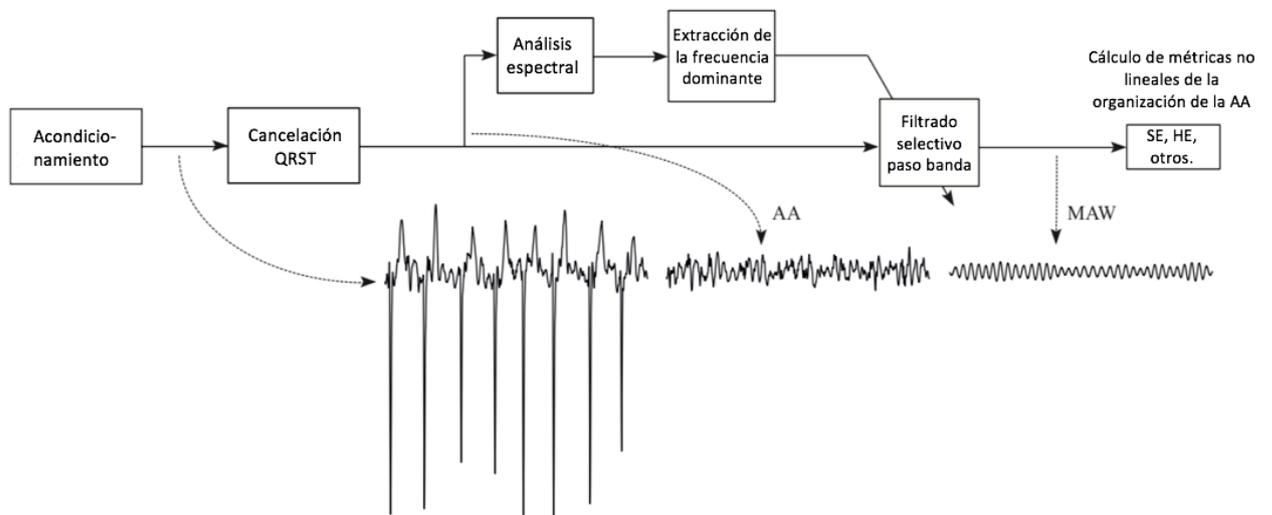


Fig 21. Esquema del proceso seguido en el acondicionamiento de la señal y el procesamiento de los registros. Se muestra también un ejemplo de las señales resultantes de cada paso. El primer ejemplo es la señal original, previa al acondicionamiento. El segundo ejemplo es la actividad auricular resultante del análisis espectral. Por último, se muestra la onda auricular principal (MAW), que es la señal a la cual se aplican las métricas no lineales de estudio de complejidad en series temporales, tales como entropía muestral (SE) o exponente de Hurst (HE). Extraído de [4]

En las figuras 22 y 23 de la página siguiente se muestran dos ejemplos. Así, en la Fig 22, se observa el procesamiento de la señal en un paciente que no recidivó (NR), mientras que en la Fig 23 se tiene el de un paciente que sí recidivó (RE).

4.2. MÉTODOS

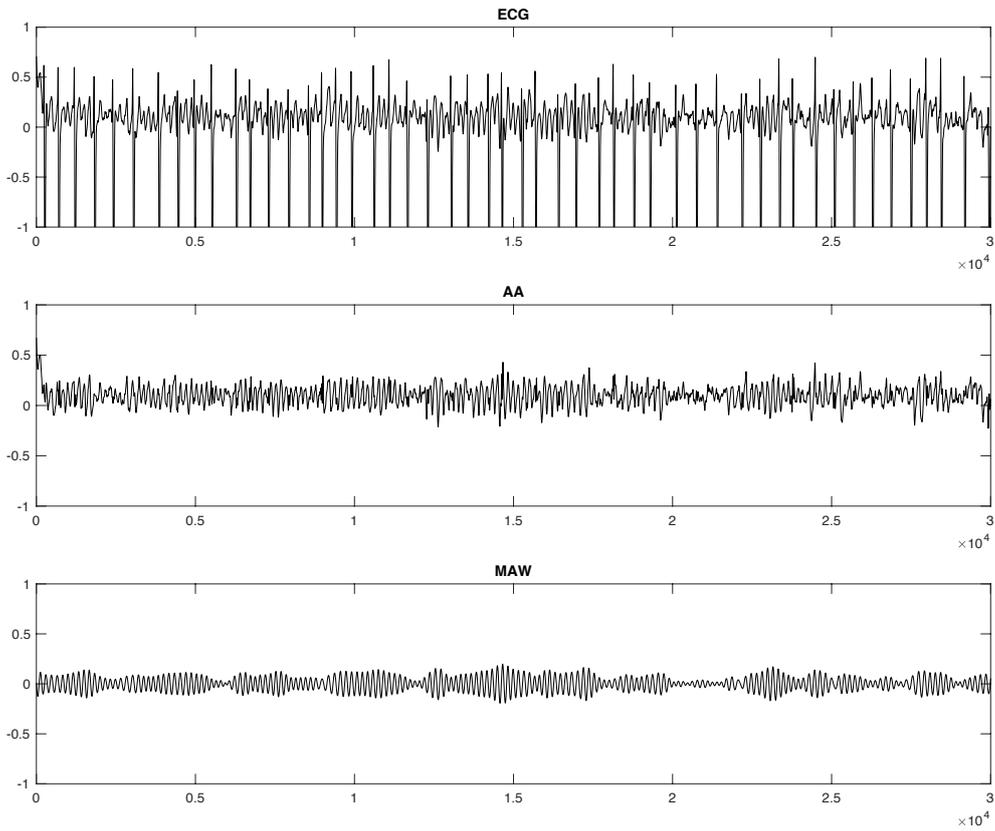


Fig 22. Derivación V₁ del ECG, actividad auricular (AA) y onda principal auricular (MAW) de un paciente de la clase NR (No recidivó en FA al cabo de un mes).

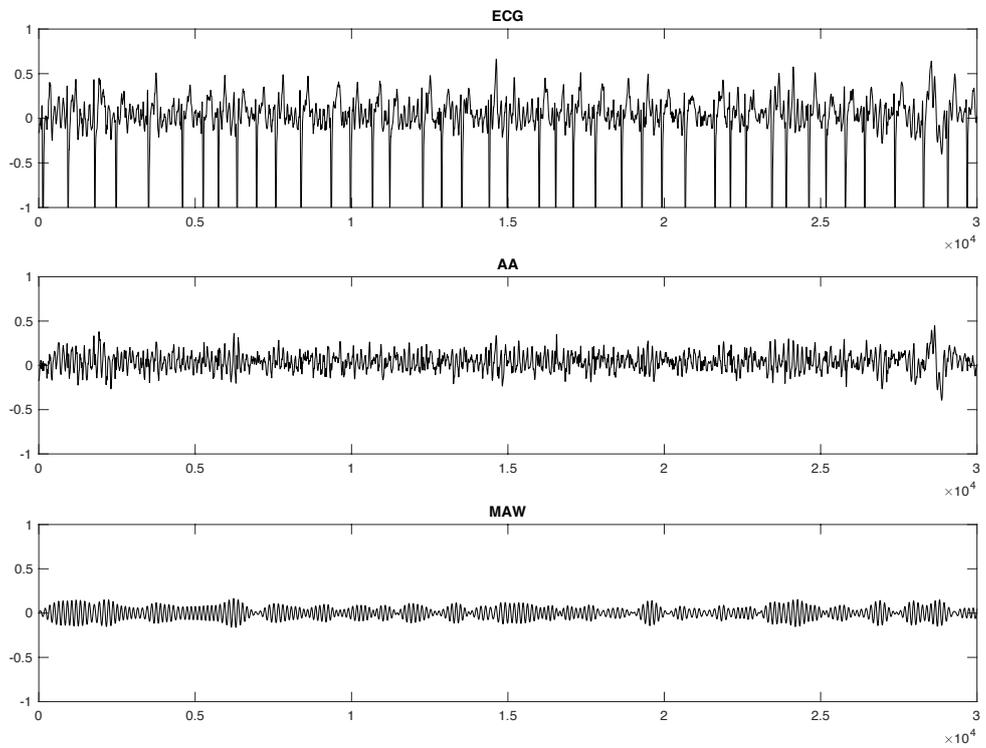


Fig 23. Derivación V₁ del ECG del ECG, actividad auricular (AA) y onda principal auricular (MAW) de un paciente de la clase RE (Recidivó en FA al cabo de un mes).

4.2.3. Obtención de parámetros

Aunque también se han aplicado varios estimadores no lineales de regularidad cardíaca a electrogramas auriculares obtenidos de forma invasiva, desde el punto de vista clínico, es mucho más interesante evaluar la AA mediante registros electrocardiográficos de superficie (ECG), ya que pueden obtenerse de manera fácil y económica y evitar los riesgos y molestias asociados a las grabaciones invasivas [32]. Los indicadores más usados en el estado del arte son la entropía muestral y la energía de ondas f , a partir de ECGs registrados con electrodos de superficie [3], [19], [28].

Este tipo de análisis no lineal ha sido utilizado en trabajos previos para diferenciar entre distintos casos clínicos, con el objetivo de que el análisis tenga mayor poder predictor que un análisis visual, es decir, que aporte una información extra que con la simple observación del ECG por expertos, no podría ser conocida. En otras palabras, las métricas no lineales pueden proporcionar información "oculta" relacionada con mecanismos subyacentes de la FA [17]. Algunos ejemplos de estos trabajos son estimar las posibles recurrencias en FA tras una cardioversión [3] o caracterizar la AA en instantes previos a la terminación de la FA paroxística [33]. A continuación, se detallarán las diferentes estrategias que se han ensayado en el presente TFG y cómo éstas han ido evolucionando hasta llegar al más reciente, el exponente de Hurst.

4.2.3.1. Variabilidad del segmento RR

Como se ha expuesto previamente, los mecanismos de iniciación de la FA han sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. Se ha propuesto que el sistema nervioso autónomo (SNA), encargado de controlar el ritmo cardíaco, podría tener un papel importante en la iniciación de esta arritmia [34]. Por ello, se estudió la complejidad de la variación de este ritmo cardíaco, también llamado HRV por sus siglas en inglés. Esta variabilidad puede observarse calculando la variabilidad de la distancia entre los distintos picos R del ECG. Esta distancia se conoce como intervalo RR. Una forma de calcular la variabilidad RR es la siguiente, donde σ_{dR-R} y μ_{dR-R} son la media y la desviación típica de todos los intervalos R-R, respectivamente:

$$VarRR = 100 \frac{\sigma_{dR-R}}{\mu_{dR-R}} (\%) \quad (21)$$

En la *Fig 24* se muestra una representación gráfica de lo que serían las distintas distancias RR, es decir, las distancias entre los puntos R del ECG.

4.2. MÉTODOS

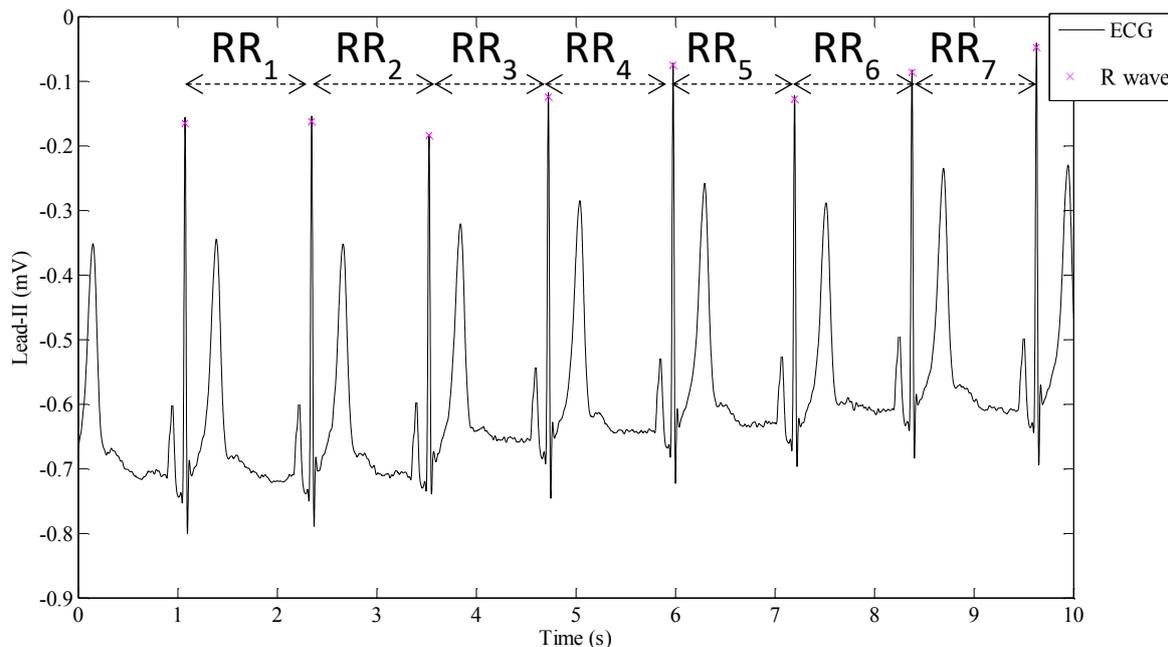


Fig 24. Representación de las distancias RR en ECG. Con una cruz aparecen marcados los picos R. Los distintos intervalos RR se muestran como RR₁...RR₇

Se ha demostrado que la variabilidad entre estos segmentos se ve reducida en los momentos previos a una FA. Los autores consideraron que este decrecimiento en la variabilidad del ritmo cardiaco reflejaba un cambio en la regulación autónoma cardiovascular, que dará lugar al comienzo de la FA [34].

Estos hallazgos apuntan a la posibilidad de obtener información sobre el control alterado de los intervalos RR en pacientes con con esta simple técnica. No obstante, la precisión de este método (61,9 % según [3]) es muy inferior a la que se consigue con otras métricas, algunas de las cuales se presentarán a continuación.

Para el cálculo de los picos R se utilizó el algoritmo de Pan-Tomkings [35]. Este algoritmo es muy robusto ya que consta de umbrales adaptativos que permiten reducir al máximo los falsos positivos y los falsos negativos, de forma que los latidos detectados sean igual a los reales. Para ello, primero realiza un filtrado de la señal y la eleva al cuadrado para eliminar los términos negativos. En las figuras 25 y 26 se puede observar el proceso del algoritmo Pam-Tomkings que se detallará a continuación.

En primer lugar, se le aplica al registro del ECG un filtro paso banda para reducir la interferencia del ruido muscular, la interferencia de red, la oscilación de la línea base y la de las ondas T. Para ello, la banda de frecuencias se ajusta entre los 5-15 Hz [35]. Tras ello, la señal es diferenciada para obtener la pendiente de los complejos QRS. A continuación, se eleva el resultado al cuadrado punto por punto, para obtener solo los valores positivos y amplificar el resultado del filtro anterior, haciendo mayor énfasis en las altas frecuencias, que son las que interesan en este caso.

Se aplica entonces una ventana de integración móvil para obtener la forma de onda de los complejos QRS. El tamaño de la ventana debe ser del mismo tamaño que el ancho del complejo QRS más ancho. Para terminar, se calculan dos umbrales, representados en rojo y negro en la Fig 25.E. Estos se calculan de la siguiente manera:

$$SPKI = 0.125 PEAKI + 0.875 SPKI, \quad (22)$$

$$NPKI = 0.125 PEAKI + 0.875 NPKI, \quad (23)$$

$$Umbral I = NPKI + 0.25(SPKI - NPKI), \quad (24)$$

$$Umbral II = 0.5 \cdot Umbral I, \quad (25)$$

donde $PEAKI$ es el pico máximo de la señal, $SPKI$ y $NPKI$ son los picos estimados de la señal y el ruido respectivamente, y $Umbral I$ y $Umbral II$ son el primer umbral aplicado y el segundo.

Los nuevos valores de $SPKI$ y $NPKI$ se basan en sus valores anteriores, por lo que cuando un nuevo pico es detectado, primero tiene que clasificarse como pico de señal o de ruido, según estos cumplan ciertas condiciones establecidas en el algoritmo. Es por ello que se establece un umbral adaptativo basado en los dos umbrales en (24) y (25) representado en verde en la Fig 25.E. Después, busca hacia atrás los posibles latidos perdidos. Por todo ello, el algoritmo consigue detectar los picos R con buena precisión [35].

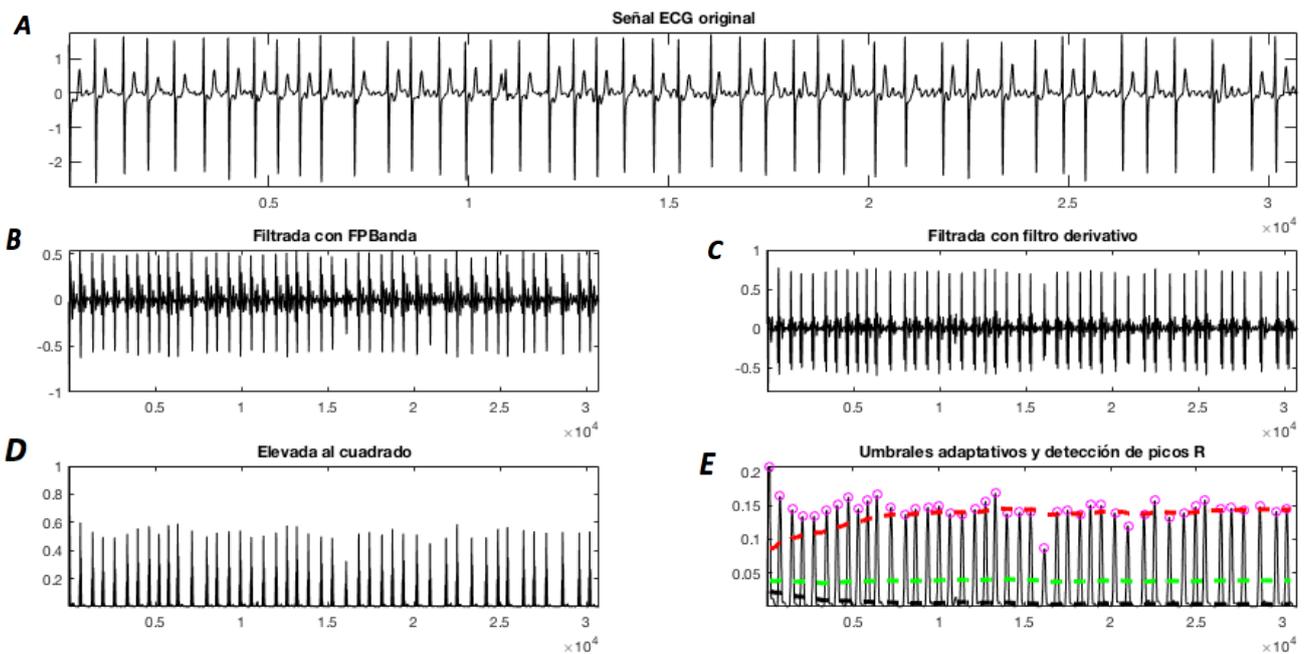


Fig 25. Proceso de detección de picos R desde la señal original.

(A) Señal original de ECG.

(B) Señal original tras aplicarle el filtrado paso banda.

(C) Señal en B tras aplicarle el filtro derivativo.

(D) Señal en C elevada al cuadrado

(E) Señal en D tras la detección de umbrales y picos R. Los puntos R están señalados con círculos, el umbral de ruido en negro, el umbral adaptativo en verde y el del nivel de señal en rojo.

4.2. MÉTODOS

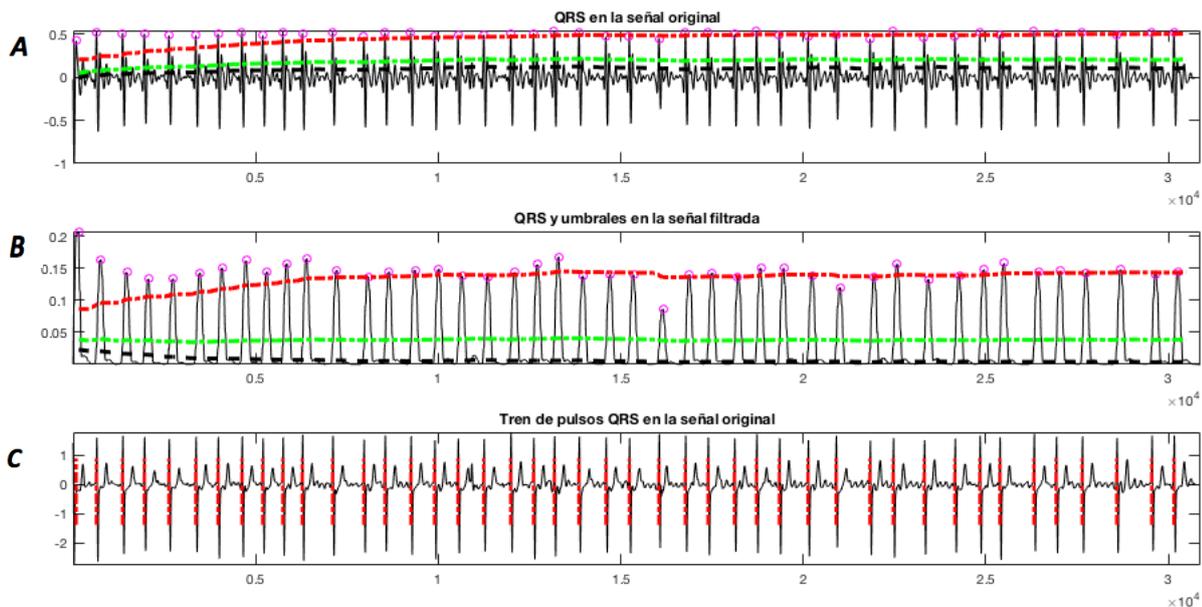


Fig 26. Detección de picos R en la señal original y en la filtrada y los trenes de pulsos QRS señalados con una línea de puntos roja. Los umbrales son los mismos que en la Fig 25.

(A) Umbrales y detección QRS en la señal de ECG original

(B) Umbrales y detección QRS en la señal de ECG filtrada

(C) Tren de pulsos QRS en la señal original. Pueden observarse los latidos marcados en rojo.

Tras hallar los picos R de todos los registros de la base de datos, se calculó la distancia entre picos restando sucesivamente la posición temporal de un pico menos la del pico anterior. Cuando todas las señales contaban con su vector de distancias RR, se aplicó la ecuación de la variabilidad (21) para averiguar cuál es la variabilidad RR en cada sujeto con FA.

4.2.3.2. Energía de las ondas f

La energía de las ondas de fibrilación u ondas f representa, como su nombre indica, la energía de las ondas f en el intervalo de análisis considerado. Como se ha expuesto previamente, el remodelado estructural de las aurículas es un proceso lento y progresivo [3] que provoca un decrecimiento progresivo en la potencia y amplitud de las ondas f. Por tanto, se pensó que las ondas f podrían ser un indicador del estado de remodelado auricular, de forma que cuanto menor sea la amplitud de las mismas, más avanzado estará el remodelado de las aurículas [3].

Además, el remodelado auricular está ligado a la posible terminación de la arritmia. Se ha demostrado que los pacientes que eventualmente recaen en FA presentaban valores de energía de ondas f menores que aquellos que se mantienen en ritmo sinusal [3]. Esto es debido a que un alto grado de remodelado auricular estructural supone una pérdida de la capacidad efectiva para bombear sangre desde las aurículas. Por ello, la energía de las ondas de fibrilación disminuye cuando el remodelado estructural es mayor, independientemente del número de reentradas activas en la aurícula.

Para calcular el valor medio de la energía de las ondas f se computó la suma cuadrática de los valores de la señal normalizada en el intervalo de análisis [36]. Para ello, se aplicó la

ecuación del valor cuadrático medio o *Root Mid Square* (RMS), también conocido como valor eficaz de una señal, véase ecuación (26).

$$x_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{n} (x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2)} \quad (26)$$

donde $x_1^2, x_2^2 \dots x_n^2$ son los distintos valores de las muestras de AA de los 35 pacientes y n es el tamaño de cada registro.

Por ejemplo, en la Fig 27 se muestra el valor de esta energía para el un paciente de la base de datos.

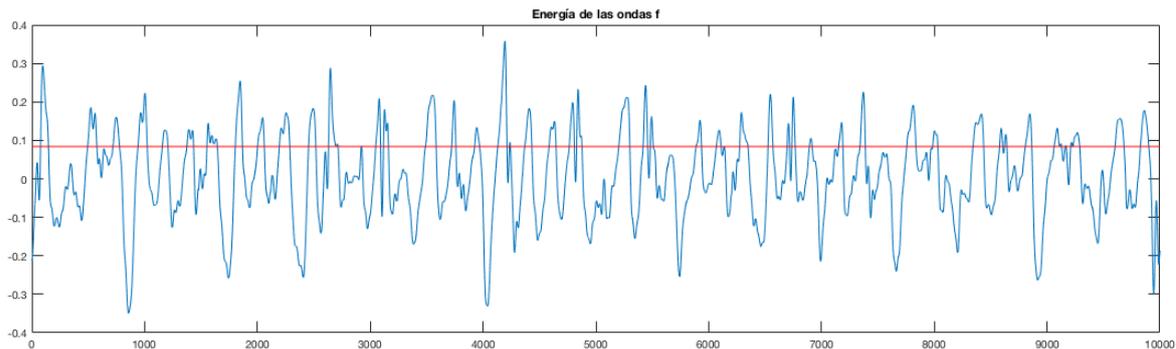


Fig 27. Energía de las ondas de fibrilación f presentes en la actividad auricular de un paciente con FA. En rojo aparece marcado el valor medio que fue calculado para este caso.

Se demostró que la energía y la amplitud de ondas f , fWP y fWA respectivamente, poseen un alto poder predictivo para diferenciar entre aquellos pacientes que se mantuvieron en ritmo sinusal y aquellos que recayeron en FA al cabo de un mes o inmediatamente después de la cardioversión eléctrica. Mediante estos parámetros es posible clasificar correctamente un 82.5% de los pacientes según [3].

Posteriormente, estos parámetros fueron analizados conjuntamente junto con la entropía muestral (SampEn), obteniendo una precisión del 90%. Esto significó un aumento de la misma del 7,5% con respecto a los parámetros originales [3]. Este alto valor predictivo supuso una gran mejora en la predicción de las recurrencias en FA a largo plazo con respecto a otros parámetros mencionados anteriormente, como la variabilidad RR o a la DAF.

Por otro lado, también se demostró que la fWP y fWA están muy correlacionados (correlación de Pearson del 0.97). La estrategia para hallar la amplitud de las ondas f es más complicada que la de fWP, y no puede ser automatizada. Por todo ello, y teniendo en cuenta que la fWP ha demostrado tener un alto poder predictivo, en ocasiones se utiliza solo este parámetro para realizar una clasificación de pacientes con FA.

4.2.3.3. Frecuencia auricular dominante (DAF)

La DAF se define como la frecuencia de mayor amplitud de potencia en la banda de 3 a 9 Hz del contenido espectral de la actividad auricular [17]. Como se ha visto en el apartado 4.2.1. *Acondicionamiento de la señal*, además de servir para el cálculo de la MAW, la DAF por sí misma proporciona información sobre la actividad auricular del paciente y por tanto podría ser un buen parámetro de clasificación. De hecho, trabajos previos han demostrado que los pacientes con baja frecuencia fibrilatoria se asocian a longitudes de ciclo auricular más largas y, por lo tanto, a

4.2. MÉTODOS

un menor número de reentradas simultáneas. Por el contrario, los pacientes con longitudes de ciclo auricular más cortas y un mayor número de frentes de onda simultáneos han demostrado presentar valores DAF más altos [37].

Para el cálculo de la DAF, se aplicó el método de Peter D. Welch [38]. A continuación, se expondrán de forma breve los fundamentos de este método.

1. Partiendo de una secuencia $X(j), j = 0, \dots, N - 1$, con una densidad espectral $P(f)$, se seleccionan K segmentos tal que:

$$X_1(j) = X(j), \quad (27)$$

$$X_2(j) = X(j + D), \quad (28)$$

$$X_K(j) = X(j + (K - 1)D), \quad (29)$$

donde j toma los valores $j = 0, \dots, L - 1$, siendo L el tamaño de los segmentos y D las unidades de distancia entre el punto de comienzo de cada segmento. Esta segmentación puede observarse en la Fig 28.

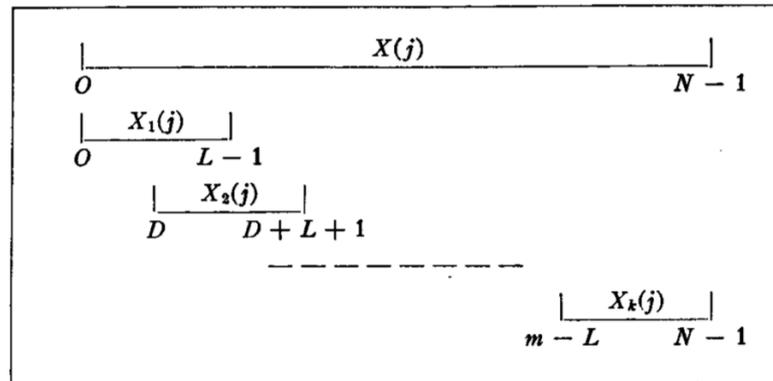


Fig 28. Ilustración del proceso de segmentación del registro. Se muestra $X(j)$ que es el registro total y los segmentos desde $X_1(j)$ a $X_k(j)$. Extraído de [38].

2. Para cada segmento de longitud L se calcula su periodograma modificado. Esto es, se selecciona una ventana de datos $W(j), j = 0, \dots, L - 1$ y se forman las secuencias $X_1(j) W(j), \dots, X_K(j) W(j)$.
3. Se calculan entonces las Transformadas de Fourier finitas $A_1(n), \dots, A_K(n)$:

$$A_K(n) = \frac{1}{L} \sum_{j=0}^{L-1} X_K(j) W(j) e^{-\frac{2kijn}{L}}, \text{ siendo } i = (-1)^{\frac{1}{2}}. \quad (30)$$

4. Por último, se calculan los K periodogramas modificados:

$$I_k(f_n) = \frac{L}{U} |A_k(n)|^2, k = 1, 2, \dots, K. \quad (31)$$

$$\text{donde } f_n = \frac{n}{L}, n = 0, \dots, \frac{L}{2} \text{ y } U = \frac{1}{L} \sum_{j=0}^{L-1} W^2(j). \quad (32)$$

5. La densidad espectral de potencial (PSD) estimada se calcula como la media de estos periodogramas:

$$\hat{P}(f_n) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K I_k(f_n). \quad (33)$$

Para hallar la DAF se buscó el máximo espectral en el intervalo de 3 a 5 Hz, utilizando un enventanado Hamming de 4096 puntos, solapamiento del 50% entre segmentos y FFT de 8192 puntos. El solapamiento del 50% implica una $D = \frac{L}{2}$.

Para obtener unos resultados de precisión mayores en cuanto a la clasificación de los pacientes en "recidivantes" y "no recidivantes", la DAF suele combinarse con otras métricas como la SampEn para obtener una clasificación más clara de los tipos de pacientes según sus recurrencias en FA. Estas métricas serán explicadas a continuación.

En el siguiente apartado se detallará más concretamente en qué se basa la SampEn para inferir el grado de remodelado auricular.

4.2.3.4. Entropía muestral

Una alternativa extendida para obtener una estimación no invasiva de la organización de FA se ha basado en un índice de regularidad no lineal, denominado entropía muestral (SampEn) [39]. Esta métrica cuantifica la regularidad apreciada en la morfología de las ondas f a partir de la forma de onda fundamental de la señal AA, conocida como MAW, la cual ha sido explicada previamente [17].

Se ha demostrado que la entropía muestral es un buen estimador de la organización auricular durante episodios de FA. La entropía analiza intervalos de tiempo y asigna un número no negativo a cada secuencia en función de la irregularidad en los datos. A más irregularidad, el número no negativo será mayor [19]. La entropía muestral, por tanto, estima la existencia de patrones repetitivos en un intervalo determinado de tiempo de una serie temporal [17].

Matemáticamente, la entropía muestral o SampEn es el logaritmo natural negativo de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares en un instante m sigan siendo similares en el punto $m + 1$, con una tolerancia r [19].

El algoritmo para el cálculo de la SampEn puede implementarse siguiendo los siguientes pasos:

1. El primer paso es formar vectores de la serie temporal bajo estudio:

$$X_i^m = \{x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)\}, \text{ para } 1 \leq i \leq N - m - 1,$$

que representan m puntos consecutivos, empezando por el valor i -ésimo.

2. A continuación, se determina la distancia entre dos vectores X_i^m y X_j^m como la máxima diferencia entre sus componentes escalares:

$$d_{ij}^m = \max_{k \in (0, m-1)} (|x(i + k) - x(j + k)|). \quad (34)$$

3. Seguidamente, se calcula la probabilidad de que dos secuencias de tamaño m coincidan con una tolerancia menor que r :

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left(\frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \Theta(r - d_{ij}^m) \right), \quad (35)$$

donde $\Theta(x)$ es la función de Heaviside, definida como:

4.2. MÉTODOS

$$\Theta(x) \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 0, \\ 0 & \text{si } x < 0. \end{cases} \quad (36)$$

4. Cuando la dimensión de m se aumenta en una muestra, la probabilidad queda de la siguiente manera:

$$\phi^{m+1}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left(\frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \Theta(r - d_{ij}^{m+1}) \right). \quad (37)$$

5. Así, la entropía muestral o SampEn queda definida como:

$$SampEn(m, r) = - \lim_{N \rightarrow \infty} \left(\ln \frac{\phi^{m+1}(r)}{\phi^m(r)} \right), \quad (38)$$

que para conjuntos de datos finitos, puede estimarse mediante el estadístico

$$SampEn(m, r, N) = - \ln \frac{\phi^{m+1}(r)}{\phi^m(r)}. \quad (39)$$

Como se ha visto previamente, la SampEn presenta un alto poder predictivo y puede ser combinada con otros parámetros como la DAF o la fWP [3], o ser utilizada en solitario para observar la evolución del remodelado auricular tras varios choques fallidos.

4.2.3.5. Exponentes de Hurst

Las propiedades de escala en series temporales se pueden cuantificar a través de una medida llamada el exponente de Hurst (HE) [40]. El HE se asocia comúnmente con la dependencia estadística a largo plazo de la señal y, por lo tanto, cuantifica la auto-similitud estadística de las series temporales, proporcionando información sobre la tasa de recurrencia de patrones similares en series temporales a diferentes escalas [17].

Para estimar el HE de una serie temporal, como puede ser una señal de ECG, se siguen los siguientes pasos:

1. Se divide la serie en segmentos $X_k(n)$ de tamaño $k = N, N/2, N/4, \dots$, donde N representa la longitud total de la serie.
2. A continuación, se calcula el rango $R(n)/S(n)$. Para ello, se calcula la desviación acumulada para el valor medio, denominada $Y(n)$ para $n = 1, 2, \dots, k$:

$$Y_k(n) = \sum_{i=1}^n (X_k(i) - \frac{1}{k} \sum_{l=1}^k X_k(l)). \quad (40)$$

Se calcula entonces $R(n)$ como la diferencia entre el máximo y el mínimo de (40) y se normaliza por la desviación estándar de cada segmento, $S(n)$ para obtener el rango $R(n)/S(n)$, siendo:

$$R(n) = \max(Y_k(n)) - \min(Y_k(n)). \quad (41)$$

3. El HE se calcula entonces como la pendiente de la línea producida por $\ln(R(n)/S(n))$ vs. $\ln(n)$. Ésta está dentro de un rango entre 0 y 1, donde un valor de 0.5 indica que no hay correlación entre las series de tiempo, un valor entre 0.5 y 1 indica correlaciones crecientes y un valor entre 0 y 0.5 indica anti-correlaciones crecientes.

No obstante, algunas series temporales fisiológicas como el ECG presentan dinámicas más complejas que requieren exponentes múltiples. Así, una generalización del HE se asocia con el comportamiento a escala de las propiedades estadísticamente significativas de la señal. Los diferentes exponentes q se asocian con las diferentes caracterizaciones a nivel de multi-escala del comportamiento de la señal $x(n)$. Así es como surgen los exponentes de Hurst generalizados, conocidos como $H(1)$ y $H(2)$, cuya base matemática es similar a la de HE, donde q toma los valores 1 y 2, respectivamente.

Por último, cabe mencionar que existen otras métricas no lineales como la Fuzzy entropy, la Spectral entropy o la Lempel-ziv complexity que también permiten cuantificar el grado de remodelado auricular [17]. A pesar de que ellos no son el foco del presente estudio, se ha demostrado que son parámetros válidos e interesantes clínicamente para otro tipo de estudios.

4.2.4. Métodos para la clasificación de los resultados

Para obtener una clasificación de los datos en las dos clases estudiadas, se aplicó el clasificador de subespacios KNN o "K-Nearest Neighbours", y se le aplicó una validación tipo cross-validation k-Folds.

El algoritmo KNN es un método de "machine learning" que se basa en asignar a cada nuevo caso la clase más frecuente a la que pertenecen sus k vecinos más próximos, siendo k un entero positivo. Cada nuevo objeto es clasificado según el "voto mayoritario" de sus vecinos. De esta forma, si $k = 1$, a cada nuevo punto se le asigna la clase de su vecino más próximo [41].

KNN es un algoritmo de aprendizaje supervisado, es decir, el conjunto de datos S presenta unas etiquetas previas a la clasificación que son utilizadas por el algoritmo. Así, el algoritmo nos permite escoger un conjunto de datos para el entrenamiento de tamaño N . Este conjunto presentará el vector de características x_i y sus etiquetas correspondientes y_i . En este caso, como solo hay dos clases, la variable y_i tomará valores $y_i \in \{+1, 0\}$. Así, $S = (x_i, y_i), i = 1, 2, \dots, N$ será el conjunto de entrenamiento [41].

Con las etiquetas y_i , el algoritmo KNN construye una subregión local del espacio inicial, denotada por $R(x) \subseteq \mathbb{R}^d$, donde x es el punto a estimar. Esta región contiene los puntos de entrenamiento más cercanos a x , como se muestra en la ecuación (42),

$$R(x) = \{\hat{x} \mid D(x, \hat{x}) \leq d_{(k)}\}, \quad (42)$$

donde $d_{(k)}$ es el orden estadístico de orden k de $\{D(x, \hat{x})\}_1^N$ y $D(x, \hat{x})$ es la métrica de la distancia [41]. En este caso, la métrica empleada fue la distancia euclídea.

Siendo $k[y]$ el número de muestras en la región $R(x)$ que presentan la etiqueta y , el algoritmo KNN calcula una estimación de la probabilidad posterior de que x pertenezca a la clase y como [41]:

$$p(y \mid x) = \frac{p(x \mid y) p(y)}{p(x)} \cong \frac{k[y]}{k}. \quad (43)$$

Así, para cada observación x , la decisión $g(x)$ se formula mediante los valores de $k[y]$. Se selecciona para x la clase que tiene mayor valor de $k[y]$:

4.2. MÉTODOS

$$g(x) = \begin{cases} 1, & k[y = 1] \geq k[y = 0], \\ 0, & k[y = 0] \geq k[y = 1]. \end{cases} \quad (44)$$

En este estudio se empleó un KNN de subespacios pues se observó que proporcionaba una clasificación más precisa en la mayoría de casos. Los clasificadores de subespacios combinan resultados de muchos subespacios de predicción débil para conseguir un subespacio de buena calidad predictiva.

Para evaluar la clasificación, se empleó un método de "cross-validation" o validación cruzada, de forma que en cada iteración k se utiliza un subconjunto de datos de prueba y otro de tamaño $k - 1$ para el entrenamiento. En este caso, se empleó con $k = 2$.

Como resultado de dicha aplicación, se obtuvo el área bajo la curva roc (AUC) y la precisión o accuracy, cuya fórmula es

$$Accuracy (\%) = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \cdot 100 \quad (45)$$

siendo TP los verdaderos positivos, TN los verdaderos negativos, FP los falsos positivos y FN los falsos negativos. En este caso, si consideramos la primera clase (NR) como positiva y la segunda (RE) como negativa, tendríamos la matriz de confusión que se muestra en la Fig 29.

Clase real	NR	TP	FN
	RE	FP	TN
		NR	RE
		Clase que da el clasificador	

Fig 29. Matriz de confusión para las dos clases del estudio. Las casillas marcadas en verde se corresponden con los pacientes correctamente clasificados, mientras que las casillas en rojo se corresponden con aquellos clasificados erróneamente. Fuente: elaboración propia.

5. RESULTADOS

A continuación, se presentarán los resultados obtenidos al aplicar los anteriores modelos sobre la población de estudio y se realizará una exhaustiva comparación entre ellos.

En primer lugar, se representó un diagrama de cajas y bigotes para la variabilidad HRV de cada paciente con FA. Como era de esperar, las variabilidades fueron muy altas en comparación con los sujetos normales, que no suelen tener variabilidades superiores al 10% (ver Fig 30.A).

Se representó también el diagrama 'Box-Whiskers' para las clases NR y RE por separado (ver Fig 30.B). Como puede observarse, a pesar de ser un buen indicador de la existencia de FA, la HRV no parece realizar una buena diferenciación de clases entre los pacientes que no recidivan al cabo de un mes (NR) y los que sí lo hacen (RE) en la muestra utilizada. Por ello, esta variable no será incluida en el clasificador posterior.

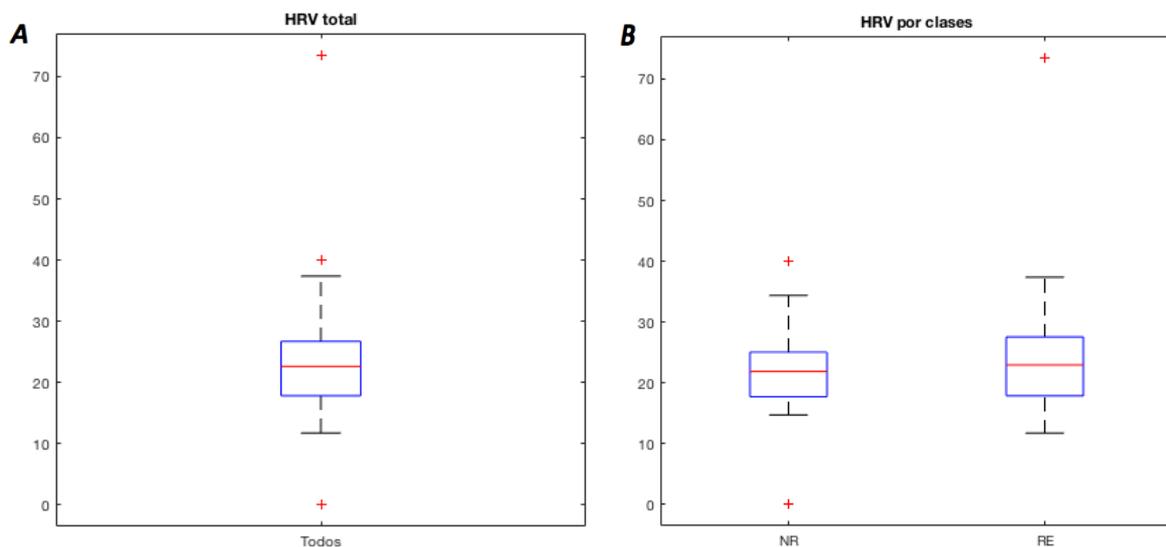


Fig 30. Variabilidades RR de los pacientes estudiados.

(A) Variabilidad RR de los 35 pacientes.

(B) En este panel aparece primero la variabilidad de los 14 pacientes que no recidivaron en FA al cabo de un mes (NR) y después la de los pacientes RE, que sí recidivaron al cabo de un mes en FA.

Se procedió del mismo modo para la energía de las ondas f (fWP). Esta es mayor para aquellos pacientes que no recidivaron, aunque algunos pacientes presentaron valores muy parecidos a aquellos que sí recidivaron (ver Fig 31). En todo caso, el parámetro será incluido en el estudio ya que parece realizar una discriminación de clases aceptable. Además, el resultado está en concordancia con estudios previos, véase [3].

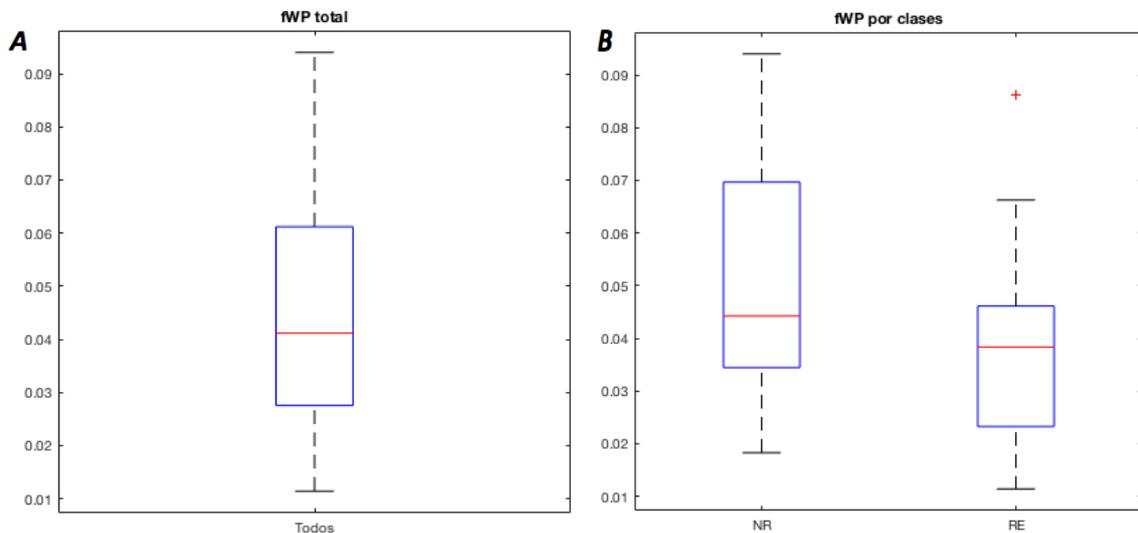


Fig 31. Energía de las ondas f (fWP) de los pacientes estudiados.

(A) fWP de los 35 pacientes.

(B) En este panel aparece primero la fWP de los 14 pacientes que no recidivaron en FA al cabo de un mes (NR) y después la de los pacientes RE, que sí recidivaron al cabo de un mes en FA.

Se procedió del mismo modo con las DAF. En la Fig 32 pueden observarse las DAF de los 35 pacientes del presente estudio. Como podemos observar, en este caso la mayor DAF es 7,6 Hz y la menor 3,3 Hz. A la derecha, se representan las mismas DAF, en este caso separadas por clases.

En el presente estudio, los valores de DAF suelen ser mayores en los pacientes RE. Esto se corresponde con lo estudiado por otros artículos como [37] donde se expone que la DAF es mayor en aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia en FA, por lo que este parámetro podría ser tenido en cuenta para la selección de candidatos para la cardioversión eléctrica.

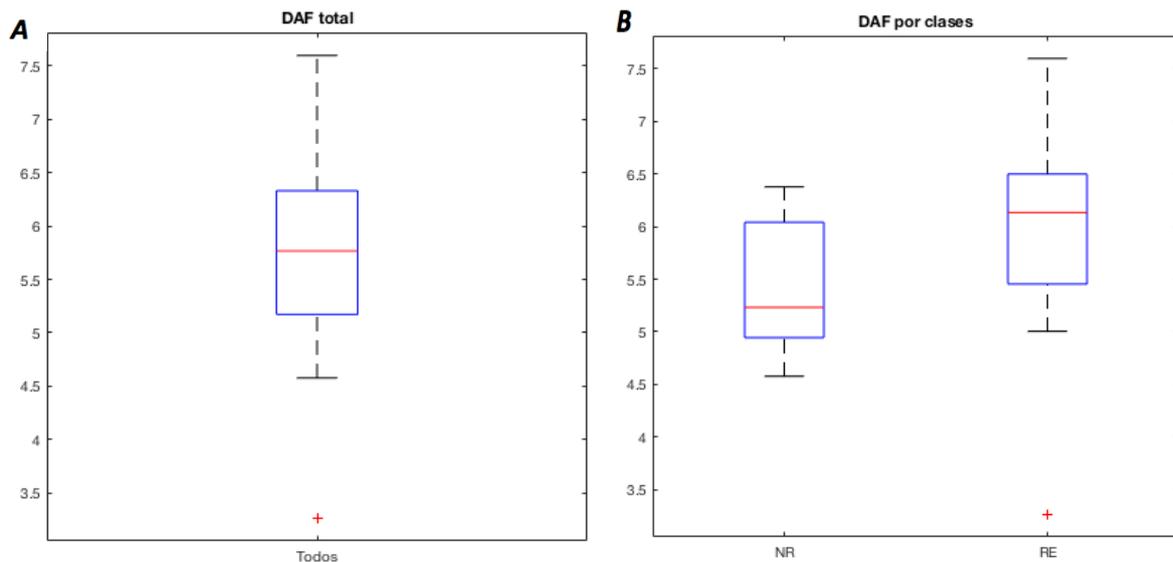


Fig 32. DAFs de los pacientes estudiados, representadas en Hz.

(A) DAF de los 35 pacientes.

(B) En este panel aparece primero la DAF de los 14 pacientes que no recidivaron en FA al cabo de un mes (NR) y después la de los pacientes RE, que sí recidivaron al cabo de un mes en FA.

De igual forma, se representó la SampEn para todos los ejemplos y para cada clase (ver Fig 33). Se observa que se da una mayor organización auricular y por tanto, menor SampEn, en pacientes que mantuvieron el ritmo sinusal durante el primer mes post-cardioversión eléctrica. Este hecho se corresponde con lo probado en [19] y [34], entre otros. En estos estudios se obtienen para todos los casos valores de SampEn superiores en pacientes que recidivaron temporalmente en FA.

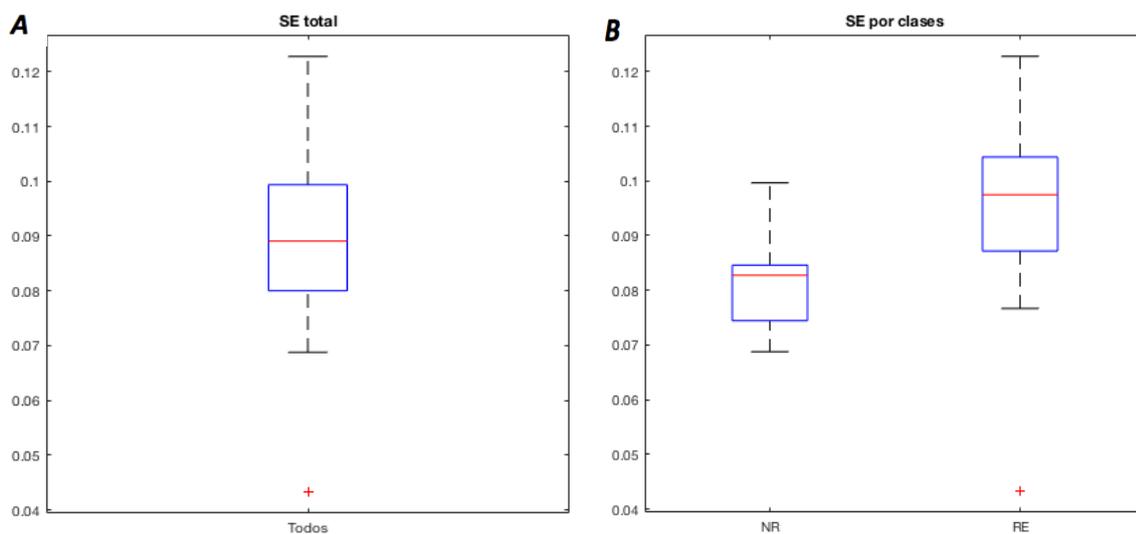


Fig 33. SE de los pacientes estudiados.

(A) SE de los 35 pacientes.

(B) En este panel aparece primero la SE de los 14 pacientes que no recidivaron en FA al cabo de un mes (NR) y después la de los pacientes RE, que sí recidivaron al cabo de un mes en FA.

Por el contrario, los exponentes de Hurst presentan mayor valor en los pacientes NR, lo cual tiene sentido ya que estos exponentes cuantifican la auto-similitud estadística de las distintas series de tiempo. De esta forma, a mayor exponente de Hurst, mayor organización auricular presentará el paciente y por tanto tendrá más probabilidades de mantenerse en ritmo sinusal tras un mes de la cardioversión eléctrica.

El exponente de Hurst de orden $q=2$ ha mostrado tener un alto valor predictivo en los 2 minutos previos a la terminación espontánea de la FA [4]. Durante este tiempo, el valor de $H(2)$ aumenta considerablemente antes de la terminación de la FA. Este hecho se corresponde con el presente estudio ya que los exponentes de Hurst son generalmente mayores en el caso de los pacientes que no recidivaron en FA, es decir, que se mantuvieron en ritmo sinusal (ver Fig 34).

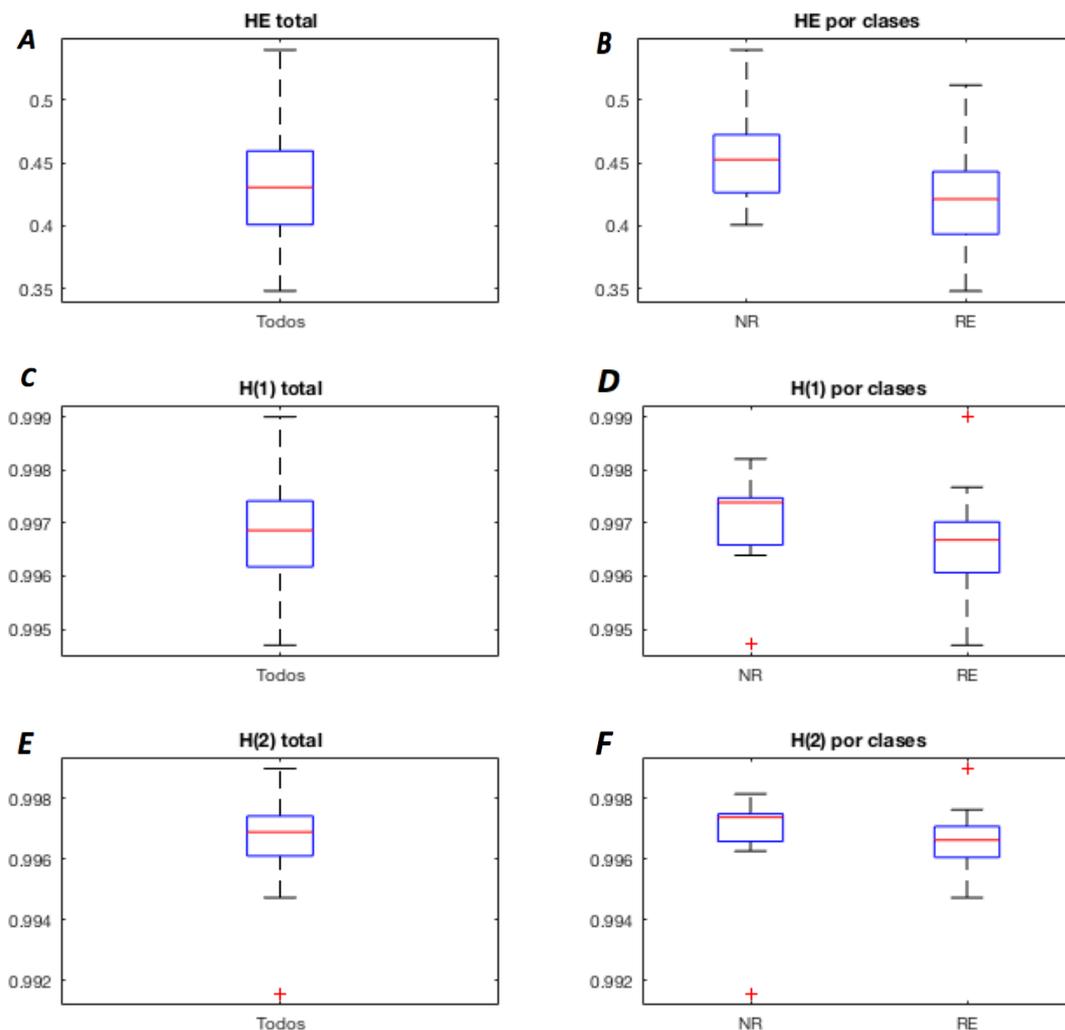


Fig 34. Exponentes de Hurst de los pacientes estudiados.

(A) Exponentes de Hurst (HE) de los 35 pacientes estudiados.

(B) HE por clases, siendo NR aquellos que no recidivaron en FA al cabo de un mes tras la ECV y RE aquellos que sí lo hicieron.

(C) Exponentes de Hurst generalizados de orden 1 $H(1)$ de los 35 pacientes estudiados.

(D) $H(1)$ por clases, siendo NR aquellos que no recidivaron en FA al cabo de un mes tras la ECV y RE aquellos que sí lo hicieron.

(E) Exponentes de Hurst generalizados de orden 2 $H(2)$ de los 35 pacientes estudiados.

(F) $H(2)$ por clases. Las clases son las mismas que en (B) y (D).

Las métricas que se emplearán para realizar una clasificación de los pacientes serán la DAF, la SampEn, los exponentes de Hurst y la energía de las ondas f.

Se calcularon los coeficientes de correlación entre todas las variables (ver *Tabla 4*). Por ejemplo, para los exponentes de Hurst H(1) y H(2) se obtuvo una correlación positiva del 91,82%. Por otro lado, el exponente de Hurst HE presenta unas correlaciones positivas del 49,93% y del 29,29% con los exponentes H(1) y H(2), respectivamente.

Parámetros	DAF	SE	HE	H(1)	H(2)
DAF	–	–	–	–	–
SE	87,80	–	–	–	–
HE	-61,65	-78,11	–	–	–
H(1)	-94,54	-77,41	49,93	–	–
H(2)	-77,90	-51,13	29,29	91,82	–
fWP	-27,22	-29,43	36,95	28,65	23,85

Tabla 4. Se muestra el coeficiente de correlación en tanto por ciento entre las variables que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.

Como resultado de la clasificación con KNN subespacios, la mayor área bajo la curva ROC se dio para la combinación de los 6 parámetros, con una AUC de 0,74, y la mayor precisión individual para la SampEn y el exponente de Hurst HE, siendo esta 71,4% (ver *Tabla 5*).

Parámetros	AUC	Acc (%)
Todos	0,74	68,6
DAF	0,68	65,7
SampEn	0,71	71,4
HE	0,7	71,4
H(1)	0,67	65,7
H(2)	0,62	62,9
fWP	0,61	54,3

Tabla 5. Se muestra la precisión (Acc) en tanto por ciento y Área bajo la curva ROC (AUC) de todos los parámetros a la vez, así como de los diversos parámetros por separado.

Seguidamente, se procedió a realizar un análisis exhaustivo de las distintas combinaciones de parámetros, para encontrar aquella combinación que proporcionaba una mejor clasificación de clase que cada parámetro por separado.

Se realizaron combinaciones de los parámetros de 2 en 2, dando lugar a 15 valores de AUC y de precisión distintos a los iniciales. El resultado fue el de las *tablas 6 y 7*.

Parámetros	DAF	SE	HE	H(1)	H(2)
DAF	–	–	–	–	–
SE	0,68	–	–	–	–
HE	0,67	0,78	–	–	–
H(1)	0,62	0,77	0,77	–	–
H(2)	0,59	0,72	0,72	0,67	–
fWP	0,56	0,66	0,57	0,69	0,61

Tabla 6. Área bajo la curva ROC (AUC) de los parámetros de 2 en 2. Se muestran la AUC de los dos parámetros que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.

Parámetros	DAF	SE	HE	H(1)	H(2)
DAF	–	–	–	–	–
SE	62,9	–	–	–	–
HE	60	65,7	–	–	–
H(1)	48,6	65,7	60	–	–
H(2)	51,4	54,3	51,4	51,4	–
fWP	57,1	60	51,4	60	54,3

Tabla 7. Precisión (Acc) en % de los parámetros de 2 en 2. Se muestra la precisión de los dos parámetros que se encuentran en esa misma fila y columna. Los casos repetidos se han omitido.

En este caso, se superó la AUC de todos los parámetros por separado. La combinación ganadora fue la de SampEn y HE, que superó en un 0.07 el valor de AUC para la SampEn en solitario. La segunda mejor combinación se dio para SampEn y H(1), con una AUC de 0,77. En las figuras 35 y 36 podemos observar los diagramas de dispersión de ambas. Además, la precisión de estas dos combinaciones de parámetros fue la más alta de todas, alcanzando un 65,7%.

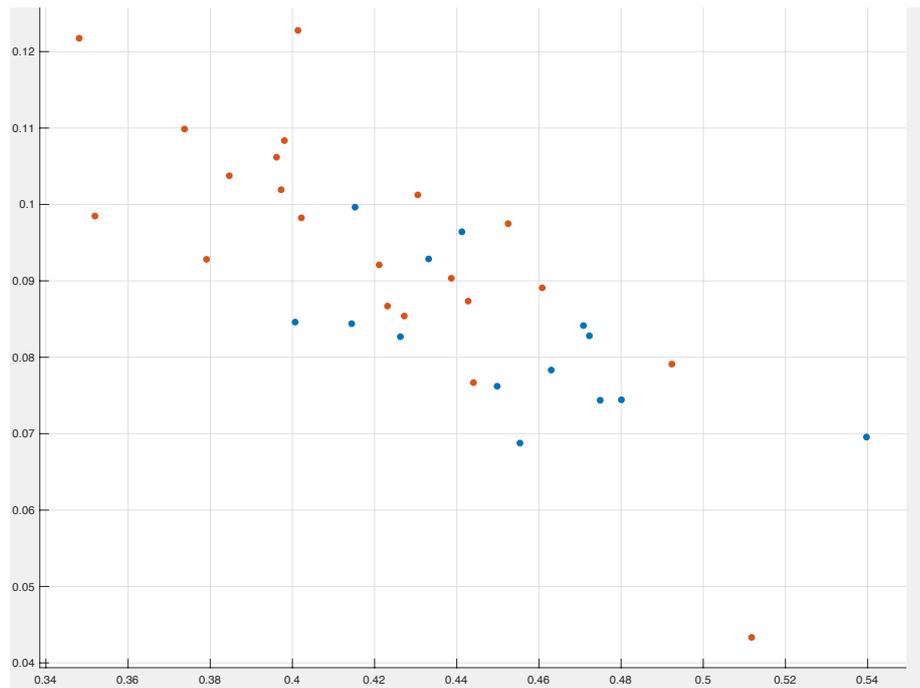


Fig 35. Diagrama de dispersión teniendo como coordenadas los exponentes de Hurst H_E y como ordenadas la $SampEn$. En azul aparece la clase NR y en naranja a clase RE.

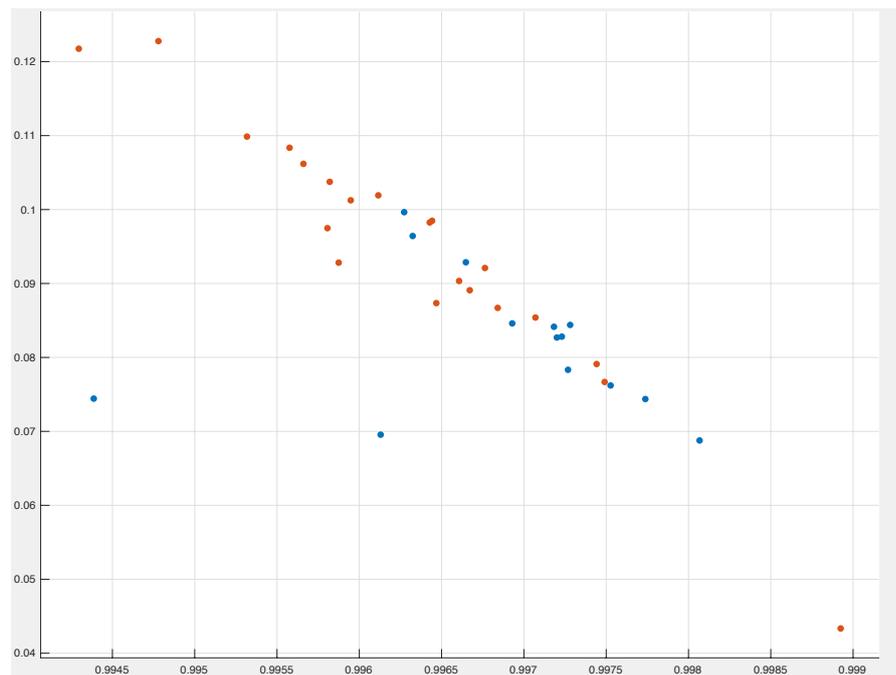


Fig 36. Diagrama de dispersión teniendo como coordenadas los exponentes de Hurst $q=1$ $H(1)$ y como ordenadas la $SampEn$. En azul aparece la clase NR y en naranja a clase RE.

Para intentar mejorar el resultado y conseguir un mayor valor predictivo, se procedió a combinar los parámetros de 3 en 3. Esto dio lugar a otros 20 valores de AUC y de precisión (ver *Tabla 8*).

Parámetros	AUC	Acc (%)	Parámetros	AUC	Acc (%)
DAF, SE, HE	0,73	71,4	DAF, SE, fWP	0,67	62,9
DAF, SE, H(1)	0,71	71,4	DAF, HE, fWP	0,57	57,1
DAF, SE, H(2)	0,65	62,9	DAF, H(1), fWP	0,64	60
DAF, HE, H(1)	0,68	60	DAF, H(2), fWP	0,58	51,4
DAF, HE, H(2)	0,65	57,1	SE, HE, fWP	0,65	71,4
DAF, H(1), H(2)	0,64	57,1	SE, H(1), fWP	0,73	71,4
SE, HE, H(1)	0,85	80	SE, H(2), fWP	0,72	62,9
SE, HE, H(2)	0,76	71,4	HE, H(1), fWP	0,63	57,1
SE, H(1), H(2)	0,74	65,7	HE, H(2), fWP	0,62	51,4
HE, H(1), H(2)	0,75	60	H(2), fWP, H(1)	0,63	60

Tabla 8. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 3 en 3.

Se consiguió un valor de AUC de 0.85 para la SampEn junto con el HE y el exponente de Hurst de orden $q=1$, H(1). Además, tuvo el valor más grande de precisión, clasificando correctamente un 80% de los casos.

Hasta el momento, la combinación de estos 3 parámetros supone un aumento considerable del valor predictivo del modelo, pero el objetivo es que sea lo más alto posible. Por ello, se procedió a realizar combinaciones de 4 en 4 y de 5 en 5, obteniendo las *tablas 9 y 10*.

Parámetros	AUC	Acc (%)
DAF, SE, HE, H(1)	0,78	65,7
DAF, SE, HE, H(2)	0,72	60
DAF, SE, H(1), H(2)	0,7	57,1
DAF, HE, H(1), H(2)	0,60	51,4
SE, HE, H(1), H(2)	0,78	65,7
DAF, SE, HE, fWP	0,65	60
DAF, SE, H(1), fWP	0,63	54,3
DAF, SE, H(2), fWP	0,67	60
DAF, HE, H(1), fWP	0,62	57,1
DAF, HE, H(2), fWP	0,58	54,3
DAF, H(1), H(2), fWP	0,67	57,1
SE, HE, H(1), fWP	0,7	65,7
SE, HE, H(2), fWP	0,69	68,6
SE, H(1), H(2), fWP	0,73	71,4
HE, H(1), H(2), fWP	0,65	54,3

Tabla 9. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 4 en 4

Parámetros	AUC	Acc (%)
DAF, SE, HE, H(1), H(2)	0,69	68,6
DAF, SE, HE, H(1), fWP	0,63	62,9
DAF, SE, HE, H(2), fWP	0,61	65,7
DAF, SE, H(1), H(2), fWP	0,65	68,6
DAF, HE, H(1), H(2), fWP	0,6	62,9
SE, HE, H(1), H(2), fWP	0,68	68,6

Tabla 10. Área bajo la curva ROC (AUC) y precisión (Acc) en tanto por cien de los parámetros de 5 en 5

Los mejores resultados de clasificación, por tanto, se obtuvieron para la SampEn, el exponente de Hurst de índice $q=1$, y el exponente de Hurst HE, con una AUC de 0.85, que supera en un 0.14 a la SampEn en solitario y en un 0.17 a la DAF combinada con la SampEn.

En cuanto a la precisión, esta combinación de parámetros también dio un valor superior a todos los anteriores, clasificando correctamente un 80% de los casos. Esto significa un aumento en la precisión del 8,6% respecto a la SampEn en solitario.

Se muestran a continuación la curva ROC de la SampEn junto con el exponente de Hurst HE y el exponente de Hurst $q=1$ y la matriz de confusión del proceso (ver Figs. 37 y 38).

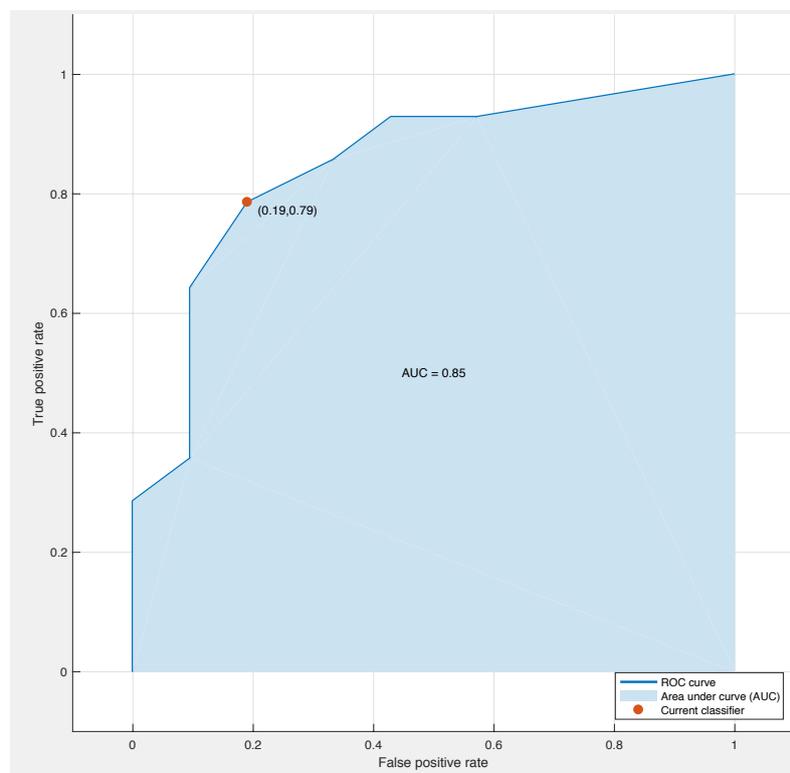


Fig 37. Curva ROC del exponente de Hurst $q=1$ junto con la SampEn y el exponente HE. En el eje de coordenadas se muestra el ratio de falsos positivos, mientras que en las ordenadas se muestra el ratio de verdaderos positivos.

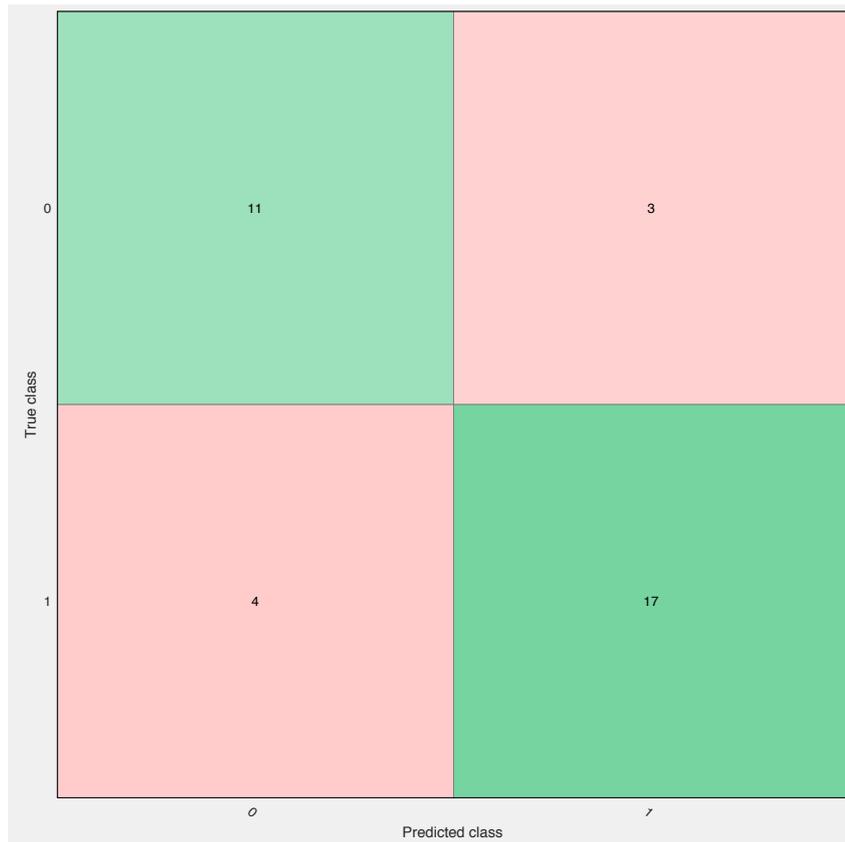


Fig 38. Matriz de confusión del exponente de Hurst $q=1$ junto con la SampEn y el exponente HE. La clase 0 se corresponde a los pacientes NR y la clase 1 a los pacientes RE. En el eje de coordenadas se muestra la clase predicha por el clasificador (Predicted class). En el eje de ordenadas se muestra la clase real de los pacientes 0 y 1 (NR y RE).

6. DISCUSIÓN

La fibrilación auricular es un tema ampliamente abordado por los estudios de investigación. No obstante, todavía existen muchas incógnitas con respecto a ella. Por ejemplo, todavía no se conocen completamente los mecanismos de terminación de una FA paroxística o por qué ésta comienza en un determinado momento en cada sujeto [21].

En cuanto a la FA persistente, es decir, aquella que no termina en menos de 7 días y que requiere tratamiento médico para su terminación, es conocido que la organización de la actividad auricular tiene un papel importante en el desarrollo de la arritmia. Cuanto más organizada sea una señal de actividad auricular, y por tanto, tenga mayor repetitividad del patrón fibrilatorio, es menos probable que el paciente recaiga en FA tras un procedimiento de cardioversión.

Por ello, se pensó que una medida de esta organización auricular mediante métricas no lineales como la SampEn podría proporcionar información relevante sobre la efectividad de los tratamientos médicos. Como se ha visto, los tratamientos de cardioversión pueden consistir en una cardioversión farmacológica o una eléctrica y, como última opción, en una ablación por radiofrecuencia.

El principal interés de este TFG es conocer la efectividad de la cardioversión eléctrica (CVE) en pacientes con FA persistente, dado los riesgos que tiene dicha intervención [24]. Para ello, se evaluará la organización de la FA. Como se ha visto, cuanto mayor sea la organización auricular del paciente, mayor será la efectividad de la CVE [42], [43], [19].

Un conocimiento previo de su efectividad podría suponer un cambio en el protocolo de intervención. Posibles cambios en el protocolo podrían involucrar la aplicación de más o menos choques de CVE, determinar el momento idóneo de la aplicación del choque o, en determinados casos, la no aplicación del tratamiento si sus posibilidades de éxito son limitadas.

En el presente estudio se trató de predecir la eficacia de la cardioversión eléctrica en pacientes con FA persistente. Otros estudios previos mostraron que la recurrencia en FA de estos pacientes a medio plazo, es decir, tras un mes de la CVE, podría estimarse de forma fiable mediante la energía de las ondas f y la SampEn [28], [3]. Más recientemente, se estudiaron otras métricas no lineales, conocidas como exponentes de Hurst, para evaluar la terminación espontánea de la FA paroxística [17]. Se demostró que 2 minutos antes de terminación espontánea de la PAF el exponente de Hurst $H(2)$ aumentaba de forma considerable [4].

No obstante, nunca se habían aplicado los exponentes de Hurst para evaluar la efectividad de la CVE en pacientes con FA persistente. El objetivo principal era determinar la posible recurrencia en FA tras un mes del tratamiento con CVE.

Los resultados obtenidos muestran que, para la muestra estudiada en el presente trabajo, la SampEn es un buen estimador de la recurrencia en FA al cabo de un mes, ya que presentó una AUC de 0,71 y una precisión de 71,4%. No obstante, el resultado obtenido para la energía de ondas f no fue tan bueno: su valor de AUC fue de 0,61 pero la precisión fue inferior al 60%.

En cuanto a los exponentes de Hurst, se obtuvieron unos resultados equivalentes a los de la SampEn empleando el HE. Por otro lado, los exponentes $H(1)$ y $H(2)$ no parecen mejorar el valor predictivo de SampEn por separado.

Sin embargo, los resultados variaron considerablemente al combinar los distintos parámetros entre sí. Se observó que la SampEn junto con la HE proporcionaba una precisión aceptable, concretamente 65,7%. El resultado fue muy similar para el caso de la SampEn con HE. Estos resultados seguían siendo peores que la SampEn por separado, por lo que en un primer momento no parecía que los exponentes de Hurst fuesen a mejorar el valor predictivo de la SampEn. No obstante, al realizar la clasificación con los tres parámetros a la vez (SampEn, HE y H(1)) se obtuvo una precisión del 80%, que superaba en un 8,6% la precisión de la SampEn. Este resultado no fue superado en ningún caso mediante la combinación de 4 o 5 métricas distintas.

Este estudio demuestra, por tanto, que los exponentes de Hurst pueden ser útiles para predecir las recurrencias en FA tras CVE en pacientes con FA paroxística. Este hecho supone una información desconocida hasta ahora, por lo que este estudio abre las puertas para desarrollar estudios similares en el estado del Arte, que se detallarán en la sección 6.2. *Líneas futuras*.

Cabe mencionar también algunas combinaciones de métricas que dieron lugar a buenos resultados de precisión y de AUC. SampEn junto con HE, H(2) y fWP mostraron una precisión buena, clasificando correctamente el 68,6% de los casos. Al utilizar un vector de características de tamaño 5, es decir, al utilizar todas las métricas excepto una, se dieron resultados de precisión mayores del 60% en todos los casos. Por último, las combinaciones de parámetros de 3 en 3 parecen ser las que mejor clasificaron la muestra disponible, ya que en 5 casos se superó la precisión del 71,4%, con valores de AUC muy similares al 0,80 y en un caso se alcanzó el 80% de precisión.

Los resultados fueron aceptables en todos los casos, mostrando la fiabilidad de las métricas utilizadas. En el presente estudio, el exponente de Hurst H(2) y la energía de las ondas f parecen mejorar considerablemente su poder predictivo combinándose con otras métricas, mientras que la SampEn reduce su precisión al ser combinada con otras métricas como la DAF o la fWP. Esto puede ser debido al reducido tamaño de la muestra de estudio y/o a los outliers o datos anómalos presentes en dichos parámetros. No obstante, se obtuvieron resultados de precisión óptimos al combinar la SampEn con HE y H(1). Serán necesarios estudios posteriores con un mayor número de datos para comprobar la eficacia de este enfoque basado en la combinación de tres métricas.

En cuanto a las correlaciones entre las métricas, se calcularon los coeficientes de correlación entre todas ellas. Se vio que H(1) y H(2) presentaban una correlación del 91,82%. Esto significa que contienen información parecida por lo que parece conveniente rechazar H(2) en caso de que su introducción en el modelo disminuyera la precisión del mismo. Por otro lado, HE y H(1) dieron como resultado una correlación de aproximadamente el 50%, mientras que HE y H(2) no alcanzaron el 30%. Esto muestra que la información que proporciona el exponente de Hurst varía de forma creciente conforme aumentamos el valor de q , es decir, el orden del exponente generalizado de Hurst.

La DAF y la SampEn presentaron una correlación del 87,80. Estos parámetros contienen información similar aunque para la muestra a estudiar, la SampEn en solitario mostraba una precisión mayor que la DAF y que la DAF junto con la SampEn. Esto puede ser debido a algún dato anómalo presente en la DAF y a la buena capacidad de la SampEn para diferenciar este tipo de poblaciones.

Es posible que para cada tipo de FA sea más conveniente emplear un tipo de métrica u otro. Para predecir la terminación espontánea de la PAF minutos antes de su inicio, H(2) demostró ser la métrica adecuada [4]. Por el contrario, en el presente estudio los pacientes

presentaban una FA persistente y la mejor clasificación se obtuvo para SampEn, HE y H(1). Además, la precisión de estos tres parámetros por separado fue superior a la de H(2).

Una posible aplicación de este trabajo podría ser la monitorización de estas métricas en tiempo real para determinar el mejor momento para la aplicación de un choque de CVE. Como se ha visto, la efectividad de la CVE está muy relacionada con la organización de la actividad auricular [42], [43], [19]. Si el paciente presenta una organización auricular muy baja, presenta bajos valores de HE y H(1) y un alto valor de SampEn, no sería conveniente aplicarle un choque de CVE ya que según este estudio con un 80% de precisión, el paciente va a recurrir en FA en un periodo máximo de un mes. Esta decisión supone evitar exponer a dicho paciente de forma innecesaria a los riesgos que conlleva el procedimiento de CVE.

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente trabajo existen ciertas limitaciones que es necesario mencionar. En primer lugar, el número de pacientes analizados no es muy alto por lo que los resultados del estudio deben tomarse con cautela por ello. La información disponible sobre los pacientes se basa únicamente en la clasificación de los mismos en dos clases, los que recidivaron al cabo de un mes y los que se mantuvieron en ritmo sinusal. Actualmente, se está creando una base de datos más completa en la que se incluyeron todo tipo de datos clínicos del paciente, como el diámetro de la aurícula izquierda, índice de masa corporal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el número de choques aplicados y la energía de los mismos, por ejemplo. Serán necesarios estudios futuros con estos nuevos datos para constatar las conclusiones sacadas del presente trabajo.

Por otro lado, en futuros estudios será necesario incluir también el ritmo del paciente (ritmo sinusal o FA) al cabo de 3,6,12 y 24 meses, para realizar un análisis más exhaustivo de las posibles recidivas.

Por último, solo se utilizó una derivación del ECG para el estudio, en concreto, la V₁. A pesar de que se ha demostrado que ésta es la que contiene mayor información sobre la actividad auricular en cuanto a amplitud y potencia [29], no se tuvo en cuenta la información de las otras derivaciones.

6.2. LÍNEAS FUTURAS

Existen varias líneas de desarrollo futuro que por cuestiones de tiempo no han podido ser abarcadas en este TFG. En primer lugar, podría extenderse este trabajo y trabajos similares empleando una base de datos con más pacientes y con más métricas de complejidad no lineales para series temporales. Además, sería necesario que estos datos fueran homogéneos e independientes entre sí, por lo que la colaboración entre distintos hospitales sería clave para garantizar la calidad del análisis.

Además, podría realizarse un estudio similar pero dividiendo a los pacientes en más de dos clases, puesto que emplear un clasificador binario puede comprometer el resultado del estudio. Algunas de estas clases podrían basarse en el tiempo que pasa desde la CVE hasta que el paciente recidiva. Por ejemplo, suponiendo un modelo de 4 clases:

- Clase 1: el paciente no recidiva en FA (NR)
- Clase 2: el paciente recidiva en menos de un mes (RE₀)

- Clase 3: el paciente recidiva en más de un mes pero menos de 3 meses (RE_1)
- Clase 4: el paciente recidiva en más de 3 meses (RE_2)

Por otro lado, se pretende incluir más variables clínicas al estudio para determinar las posibles recurrencias en FA tras CVE, tales como la duración de la FA antes de la CVF y CVE, duración del tratamiento con CVF, dosis y tipo de fármacos empleados en la CVF, etc. De esta forma, el vector de características de cada paciente tendría una dimensión muy superior a la del presente estudio, que fue de 35 pacientes por 6 métricas.

Otra línea futura consistiría en aplicar el mismo procedimiento pero, en lugar aplicarlo antes de la CVE, aplicarlo antes de la cardioversión farmacológica (CVF) en pacientes. Los fármacos implicados en la CVF son agresivos y presentan importantes efectos secundarios en el organismo. Entre los más frecuentes se encuentran los mareos, alteraciones visuales, disnea, debilidad física y psíquica, fatiga, fiebre, edema (hinchazón) y malestar.

Toda terapia mediante fármacos está justificada siempre y cuando su beneficio sea mayor que su detrimento. Si mediante estas métricas no lineales se consigue predecir el resultado de la CVF y el paciente tiene posibilidades limitadas de mejorar tras ella, sería conveniente considerar otro tipo de terapia como la ablación por radiofrecuencia o simplemente el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA.

7. CONCLUSIONES

El presente trabajo ha demostrado la capacidad de las métricas no lineales para estimar la organización de la actividad auricular mediante el electrocardiograma de superficie. La mayoría de estas métricas han demostrado tener un buen valor predictivo de la posible recurrencia en fibrilación auricular un mes después de la cardioversión eléctrica.

La combinación de la entropía muestral con los exponentes de Hurst como tal y con los exponentes generalizados de primer orden supone un considerable incremento de la precisión de este análisis con respecto a la entropía muestral por separado. No obstante, también se obtuvieron resultados válidos para otras combinaciones de parámetros, entre las que se encuentran la frecuencia auricular dominante, la energía de las ondas f y el exponente de Hurst generalizados de segundo orden.

Todos estos hallazgos, junto con los estudios previos, podrían suponer una mejora en el tratamiento de la fibrilación auricular a través de un cambio en el protocolo o *modus operandi* de la cardioversión eléctrica. Conocer previamente la eficacia del proceso en un momento determinado puede tanto determinar el momento preciso de aplicación del choque de cardioversión como desaconsejar el tratamiento en determinados casos.

Por tanto, estas métricas suponen una gran ayuda a la decisión médica y al tratamiento correcto de los pacientes, ya que evitan exponer a los pacientes a riesgos innecesarios que podrían ser decisivos en su recuperación.

Por último, cabe mencionar que son necesarios futuros estudios en los que se incluya una base de datos con más pacientes y más características para validar la robustez de los resultados obtenidos.

8. REFERENCIAS

- [1] J. K. Alberto Porta, Marco Di Rienzo, Niels Wessel, "Addressing the complexity of cardiovascular regulation", *Philos Trans. A Math Phys Eng Sci.*, 2009.
- [2] D. M. B. and E. Grandi, "Human atrial fibrillation: insights from computational electrophysiological models", *Trends Cardiovasc Med*, 2011.
- [3] R. Alcaraz, F. Hornero, and J. J. Rieta, "Noninvasive time and frequency predictors of long-standing atrial fibrillation early recurrence after electrical cardioversion," *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 34, no. 10, pp. 1241–1250, 2011.
- [4] M. Julián, R. Alcaraz, and J. J. Rieta, "Application of Hurst exponents to assess atrial reverse remodeling in paroxysmal atrial fibrillation," *Physiol. Meas.*, vol. 36, no. 11, pp. 2231–2246, 2015.
- [5] S. Schünke, Schulte, Voll, Wesker, "Cuello y Órganos Internos," in Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía, *Editorial Médica Panamericana*, 2005.
- [6] A. W. M. M. Richard L. Drake, Wayne Vogl, GRAY. "Anatomía para estudiantes" *Elsevier*, 2005.
- [7] Laguna and Sornmo, "Bioelectrical Signal Processing in cardiac and neurological applications", *Elsevier*, 2005.
- [8] M. Plonsey, "Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields", *Oxford University press*, 1995.
- [9] C. M. L. & F. Robert Paine, Mabel A . Siegel, Lawrence P. Clifford, Daniel M. Dye, "Generation and interpretation of the electrocardiogram", *Lea & Febiger*, 1988.
- [10] J. Ferrero, J. Saiz, and A. Arnau, "Bioelectrónica. Señales bioeléctricas", *UPV*, 1994.
- [11] R. Veitch and N. S. Peters, "ECG Diagnosis in Clinical Practice Second Edition", *Springer*, 2008.
- [12] M. N. Saad, D. P. Morin, and S. Khatib, "Atrial Fibrillation: Current Perspective," *Ochsner J.*, vol. 9, no. 4, pp. 241–247, 2009.
- [13] J. Carlos and A. L. Arrebola-moreno, "Inflammation and Thrombosis in Atrial Fibrillation", *Rev.Española.Cardiología*, vol. 64, no. 7, pp. 551–553, 2011.
- [14] L. S. Wann *et al.*, "2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines," *Circulation*, vol. 123, no. 1, pp. 104–123, 2011.
- [15] E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D. Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel, and D. Levy, "Clinical Investigation and Reports Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death", *The Framingham Heart Study*, pp. 946–953, 1998.
- [16] M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, and S. Domenicucci, "Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective," *Clin. Epidemiol.*, vol. 6, pp. 213–220, Jun. 2014.
- [17] M. Julián, R. Alcaraz, and J. J. Rieta, "Comparative assessment of nonlinear metrics to quantify organization-related events in surface electrocardiograms of atrial fibrillation," *Comput. Biol. Med.*, vol. 48, no. 1, pp. 66–76, 2014.
- [18] M. J. López Gude, D. Rodríguez Bezos, and J. M. Rodríguez Barrios, "Análisis de coste-utilidad del manejo de la fibrilación auricular concomitante en España," *Gac. Sanit.*, vol. 24, no. 1, pp. 59–65, 2010.
- [19] R. Alcaraz, J. J. Rieta, and F. Hornero, "Non-invasive atrial fibrillation organization follow-up under successive attempts of electrical cardioversion," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 47, no. 12, pp. 1247–1255, 2009.
- [20] H. J. Crijns *et al.*, "ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial

- Fibrillation, Executive Summary", *Circulation*, vol. 114, no. 7. 2006.
- [21] S. Petrutiu, A. V. Sahakian, and S. Swiryn, "Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans," *Europace*, vol. 9, no. 7, pp. 466–470, 2007.
- [22] A. Bollmann, D. Husser, L. Mainardi, F. Lombardi, P. Langley, and A. Murray, "Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation : techniques , research , and clinical applications," *Europace*, pp. 911–926, 2006.
- [23] G. L. Botto, A. Politi, W. Bonini, T. Broffoni, and R. Bonatti, "External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements" *Heart*, no. May 2007, pp. 726–730, 1999.
- [24] A. Gackowski and M. Stapór, "Can we assess the risk of embolic complications of cardioversion?," *Pol. Arch. Med. Wewn.*, vol. 126, no. 1–2, pp. 5–6, 2016.
- [25] J. H. I. Lin, A. C. Kean, and T. M. Cordes, "The Risk of Thromboembolic Complications in Fontan Patients with Atrial Flutter/Fibrillation Treated with Electrical Cardioversion," *Pediatr. Cardiol.*, vol. 37, no. 7, pp. 1351–1360, 2016.
- [26] Z. El Khoury and D. Bhakta, "Is an atrial defibrillator still an option in treating patients with atrial fibrillation?," *J. Atr. Fibrillation*, vol. 5, no. 5, pp. 124–130, 2013.
- [27] B. Benito and M. E. Josephson, "Taquicardia ventricular en la enfermedad coronaria," *Rev. Española Cardiol.*, vol. 65, no. 10, pp. 939–955, 2012.
- [28] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "A non-invasive method to predict electrical cardioversion outcome of persistent atrial fibrillation.," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 46, no. 7, pp. 625–35, 2008.
- [29] D. Husser *et al.*, "Validation and clinical application of time-frequency analysis of atrial fibrillation electrocardiograms," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 18, no. 1, pp. 41–46, 2007.
- [30] F. Nilsson, M. Stridh, A. Bollmann, and L. Sörnmo, "Predicting spontaneous termination of atrial fibrillation using the surface ECG," *Med. Eng. Phys.*, vol. 28, no. 8, pp. 802–808, 2006.
- [31] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "Wavelet bidomain regularity analysis to predict spontaneous termination of atrial fibrillation," *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. - Proc.*, pp. 1838–1841, 2007.
- [32] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "A novel application of sample entropy to the electrocardiogram of atrial fibrillation," *Nonlinear Real World Appl.*, vol. 11, no. 2, pp. 1026–1035, 2010.
- [33] R. Alcaraz, J. J. Rieta, and F. Hornero, "Non-invasive characterization of atrial activity immediately prior to termination of paroxysmal atrial fibrillation," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 61, no. 2, pp. 154–160, 2008.
- [34] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "The Contribution of Nonlinear Methods in the Understanding of Atrial Fibrillation," *Atr. Fibrillation - Mech. Treat.*, 2013.
- [35] J. Pan and W. Tompkins, "A Real-Time QRS Detection Algorithm," *IEEE transactions on biomedical engeneering*, no. 3, pp. 230–236, 1985.
- [36] R. Alcaraz, J. J. Rieta, and F. Hornero, "Caracterización no invasiva de la actividad auricular durante los instantes previos a la terminación de la fibrilación auricular paroxística," *Rev. Esp. Cardiol.* vol. 61, no. 2, 2008.
- [37] J. J. Rieta and R. Alcaraz, "Applications of Signal Analysis to Atrial Fibrillation," *INTECH*, pp. 1–26, 2013.
- [38] P. D. Welch, "Use of Fast Fourier Transform for Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short Modified Periodograms," *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15, no. 2, pp. 70–73, 1967.
- [39] J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* pp. 2039–2049, 2000.

- [40] H. Hurst, "Long-term storage capacity of reservoirs". *Transactions of the American Society of Civil Engineers*, 1951.
- [41] C. Li *et al.*, "Using the K-Nearest Neighbor Algorithm for the Classification of Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer," *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2012, pp. 1–11, 2012.
- [42] T. H. E. Iv, J. R. Moorman, L. Kok, J. G. Akar, and D. E. Haines, "Assessment of Global Atrial Fibrillation Organization to Optimize Timing of Atrial Defibrillation," *Circulation*. pp. 2857–2862, 2001.
- [43] A. Bollmann, M. Mende, A. Neugebauer, and D. Pfeiffer, "Atrial Fibrillatory Frequency Predicts Atrial Defibrillation Threshold and Early Arrhythmia Recurrence in Patients Undergoing Internal Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation", *Pacing Clean Electrophysiol.* vol. 25. 2002.

PRESUPUESTO

DOCUMENTO 2

El objetivo de este documento es estimar la inversión económica necesaria para el desarrollo de este proyecto que se presenta en forma de Trabajo de Fin de Grado. Se realizará una distinción entre los costes de mano de obra, entendidos en este caso como costes de personal, y los costes de ejecución. No se incluyen aquellos precios relacionados con la electricidad, acceso a Internet o espacios de trabajo. Asimismo, no se tendrá en cuenta el coste de los desplazamientos.

El valor de todos los precios está expresado en euros.

1. DIAGRAMA DE GANTT

Para estimar el número de horas trabajadas en el presente trabajo se realizó un diagrama temporal en el que se definen las tareas y el tiempo dedicado a cada una de ellas (ver Fig 1). Cabe mencionar que algunas duraciones son aproximadas pues los horarios de trabajo variaron en función del día y del mes en cuestión.

La duración del Trabajo de Fin de Grado fue de 5 meses ya que empezó a mediados de enero de 2018 y terminó a mediados de junio. No se tuvo en cuenta el período de ampliación de la BBDD pues está fuera del tiempo del Trabajo de Fin de Grado, aunque el proyecto general continuó tras la presentación de éste.

Contando 15 días por enero y junio, 28 en febrero, 31 en marzo, 30 en abril y 31 en mayo, tenemos un total de 150 días trabajados. Si descontamos domingos (22 días) y los días no lectivos (3 días), podemos considerar un total de 125 días de trabajo. Tomando una media de 2 horas de trabajo al día, las horas trabajadas ascienden a 250 h, aproximadamente.

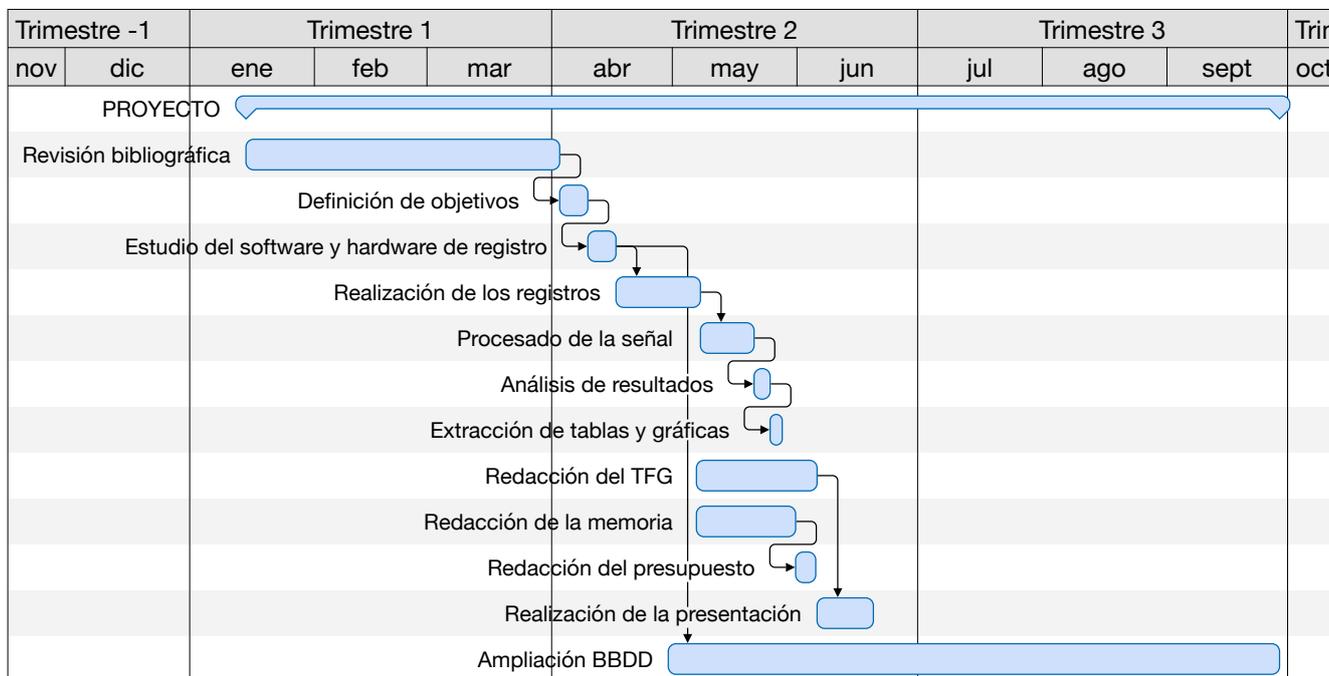


Fig. 1. Diagrama temporal o diagrama de Gantt del proyecto. Pueden observarse las distintas tareas así como la duración de las mismas.

2. COSTE DE MANO DE OBRA

Para el coste de mano de obra (MO) se considera el Estudiante de Ingeniería biomédica y el Ingeniero tutor responsable. El coste por hora de ambos se ha calculado partiendo de un sueldo base de 1,300 €/mes para el ingeniero estudiante y 2,600 €/mes para el ingeniero tutor, además de dos pagas extra. Suponiendo meses de 30 días, los costes por día serían 43,33 € y 86,66 € al día, respectivamente. Como se han supuesto 2 horas trabajadas al día, el precio por hora sería de 21,66 € y 43,33 € respectivamente, como se muestra en la *Tabla 1*.

Nº	UD	CÓDIGO	CONCEPTO	PRECIO POR HORA	CANTIDAD	PRECIO TOTAL
1	h	MO_EIB	Estudiante de Ingeniería Biomédica	21,66 €	250	5.415,00 €
2	h	MO_IT	Ingeniero Tutor	43,33 €	40	1.733,20 €
					Total	7.148,20 €

Tabla 1. Costes de mano de obra. Se observa un nº identificativo de cada elemento del coste. Se expresa la unidad de medida, en este caso, horas. Se asigna a cada elemento un código identificativo para facilitar su identificación en caso de cálculos posteriores. Se muestra el precio por hora de cada elemento del coste de mano de obra, y la cantidad, en este caso, en horas. En la última columna se representa el precio por elemento y el precio total de mano de obra.

3. COSTE DE EJECUCIÓN

Para el coste de ejecución se consideraron todos los programas que se utilizaron para el desarrollo del trabajo, así como los equipos informáticos. También se tuvo en cuenta todo aquel coste relacionado con la impresión y encuadernación del TFG.

Se estimó la amortización en años de cada elemento, así como su tiempo amortizado en años. De esta forma, se tuvo un Factor de Amortización que se le aplicó al precio para obtener el precio total.

$$\text{Factor de amortización} = \frac{\text{Tiempo amortizado (años)}}{\text{Amortización (años)}} \quad (1).$$

Nº	CÓDIGO	CONCEPTO	PRECIO UNITARIO	AMORTIZACIÓN (AÑOS)	TIEMPO AMORTIZADO (AÑOS)	PRECIO TOTAL
1	CE_MAT	Licencia Matlab 2017a	2.000,00 €	4	0.5	250,00 €
2	CE_OO	Microsoft Office 2016	219,99 €	4	0.5	27,50 €
3	CE_MAC	Ordenador personal	1.105,59 €	4	0.5	138,19 €
4	CE_EVP	Licencia del programa de toma de registros	500,00 €	1	0.5	500,00 €
5	CE_DELFT	Ordenador para la toma de registros	599,00 €	1	0.5	299,50 €
6	CE_ELE	Equipamiento de toma de registros	1.000,00 €	1	0.5	250,00 €
7	CE_EN	Encuadernación	4,50 €	1	-	4,50 €
					Total	1469,69 €

Tabla 2. Costes de ejecución. De igual forma que en la Tabla 1, se muestra un nº y código identificativo de cada concepto del coste de ejecución. Se muestra el precio unitario de cada elemento y los componentes de su factor de amortización. En la última columna se encuentra el precio de ejecución de cada elemento, así como el precio total.

4. PRESUPUESTO TOTAL

En este apartado se detalla el Presupuesto Total. Para ello, se obtiene el presupuesto de ejecución por contrata (PC), que se calcula sumando el presupuesto total de Mano de Obra y Ejecución (Presupuesto de Ejecución Material, PEM) más los gastos generales (un 12% del PEM) y el beneficio industrial (un 6% del PEM). Por último, el presupuesto total es el de ejecución por contrata más el 21% del I.V.A.

Nº	CÓDIGO	CONCEPTO	PRECIO TOTAL
1	MO	Coste de Mano de Obra	7.148,20 €
2	EJ	Coste de Ejecución	1.469,69 €
3		TOTAL PEM	8.671,89 €
4	GG	13 % Gastos generales	1.120,32 €
5	BI	6 % Beneficio industrial	520,31 €
6		TOTAL PC	10.312,52 €
7	IVA	21 % IVA	2.165,63 €
8		TOTAL PRESUPUESTO	12.478,15 €

Tabla 3. Presupuesto total del proyecto. De igual forma que en las Tablas 1 y 2, se muestra el código identificativo y el nº de cada Concepto. En la penúltima columna se hallan el total del Presupuesto de Ejecución Material (PEM) y del Presupuesto de Contrata (PC). Por último, se muestra el presupuesto total como suma de estos dos presupuestos.

En total, el coste del presente trabajo de investigación fue de doce mil cuatrocientos setenta y ocho euros con quince céntimos.