



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**DESARROLLO DE UN MÉTODO PARA LA
ESTIMACIÓN DE LA UBICACIÓN DE
LUGARES MANTENEDORES DE LA
FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE
PROBLEMA INVERSO DE LA
ELECTROCARDIOGRAFÍA MEDIANTE
ANÁLISIS DE FASE Y MODULACIONES EN
FASE Y FRECUENCIA**

AUTORA: ESTRELLA DEL MAR BALLESTER HOYO

TUTORA: MARÍA DE LA SALUD GUILLEM SÁNCHEZ

COTUTOR: RUBÉN MOLERO ALABAU

Curso Académico: 2020-21

AGRADECIMIENTOS

“A María, por recibirme en el equipo y guiarme con este proyecto. A Rubén, por su gran paciencia y compromiso. Y al resto del equipo, por darme la oportunidad de aprender de ellos y de su trabajo tan valioso.

A mi madre, por su paciencia, su amor y por inspirarme a ser una mujer independiente.

A mi padre, por acceder aquel día de 2005 a comprar la autocaravana, y regalarnos así los mejores recuerdos.

A mi hermana Blanca, por siempre tirar de mí y hacerme ver de lo que soy capaz.

A mis abuelas, por enseñarme a apreciar como nadie mi libertad como mujer.

A Bissy y Tere, por enseñarme a sacar el arte que existía en mi interior.

A mis amigas del insti, por creer en mí y quererme por mis rarezas.

A mis Gavineros, por ser mi segunda familia y darme los mejores veranos. Mención especial a Male y Asia, que me levantan el ánimo en cualquier momento.

A Peret, Maya, Chowi, Perla y Sabi por enseñarme que cualquier ser, humano o no, necesita amor.

Y por último pero no menos importante, a las personas tan maravillosas y tan diferentes que conseguimos unirnos en la carrera, en especial a las chicas Coti por tan buenos ratitos.

CotiR

“Vivió en un tren, y lo llamó El Huracán”. “

RESUMEN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia más frecuente observada en clínica. En casos en los que esta patología no revierte debido a la actividad reentrante se suele recurrir al tratamiento por ablación mediante catéter. Pero se trata de una técnica invasiva, y con ello surge la necesidad de diseñar métodos que aumenten su tasa de éxito identificando de manera precisa las zonas mantenedoras de la FA. Actualmente, los algoritmos más empleados para identificar dichas regiones son los basados en localización de singularidades de fase (SPs), pero existen métodos alternativos.

En el presente trabajo se ha programado un algoritmo basado en el análisis de fase y modulaciones en amplitud y frecuencia instantáneas (iAM e iFM) para detectar regiones de actividad reentrante sobre una base de datos con 30 electrogramas (EGM) de simulación y otra base de datos con 24 señales de imagen electrocardiográfica (ECGi) de pacientes, obtenidas mediante Body Surface Potential Mapping (BSPM) y con el problema inverso calculado.

Además, se han comparado los resultados obtenidos con el *Gold Standard* para simulación y con los calculados mediante un algoritmo basado en la detección de SPs en pacientes. Se han empleado métricas para evaluar su capacidad de detección, los indicadores de subestimación ponderada (WUI) y de sobreestimación (WOI).

Los mínimos WUI han resultado de 88,16 % y 52,16 % y de WOI de 0 % y 6,9 %, en simulación y pacientes respectivamente, lo cual indica que las características de las señales de entrada y sus métodos de adquisición podrían afectar a la capacidad de detección de actividad reentrante de los métodos basados en iAM e iFM.

Se han mejorado los tiempos de cálculo obteniéndose una media de 31.12 s frente a 56.17 s en simulación, y de 86.97 s frente a 97.03 s en pacientes, para el algoritmo programado y el basado en SPs respectivamente.

Palabras Clave: Cardiología, Fibrilación Auricular, Modulación en amplitud, Modulación en frecuencia, Rotor, EGM, ECGi, Problema Inverso, Ablación, WUI, WOI

RESUM

La Fibril·lació Auricular (FA) és l'arritmia més freqüent observada en clínica. En casos en què aquesta patologia no reverteix a causa de l'activitat de reentrada s'utilitzen habitualment tractaments per ablació mitjançant catèter. Però es tracta d'una tècnica invasiva i amb això sorgeix la necessitat de dissenyar mètodes que augmenten la seua taxa d'èxit identificant de manera precisa les zones mantenedores de la FA. Actualment, els algoritmes més emprats per identificar aquestes regions són els basats en la localització de singularitats de fase (SPs), encara que existeixen mètodes alternatius.

En el present treball s'ha programat un algoritme basat en l'anàlisi de fase i modulacions d'amplitud i freqüència instantànies (iAM e iFM) per detectar regions d'activitat reentrant sobre una base de dades amb 30 electrogrames (EGM) de simulació i altra base de dades amb 24 senyals d'imatge electrocardiogràfica (ECGi) de pacients, obtingudes mitjançant Body Surface Potential Mapping (BSPM) i amb el problema invers calculat.

A més, s'han comparat els resultats obtinguts amb el *Gold Standard* per a simulació i amb els calculats mitjançant un algoritme basat en la detecció d'SPs en pacients. S'han emprat mètriques per a avaluar la seua capacitat de detecció, els indicadors de subestimació ponderada (WUI) i de sobreestimació (WOI).

Els mínims WUI han resultat de 88,16 % i 52,16 % i de WOI de 0 % i 6,9 %, en simulació i pacients respectivament, cosa que indica que les característiques de les senyals d'entrada i els seus mètodes d'adquisició podrien afectar a la capacitat de detecció d'activitat reentrant dels mètodes basats en iAM i iFM.

S'han millorat els temps de càlcul, resultant una mitjana de 31.12 s front a 56.17 s en simulació, i de 86.97 s front a 97.03 s en pacients, per a l'algoritme programat i l'algoritme basat en SPs respectivament.

Paraules Clau: Cardiologia, Fibrilació Auricular, Modulació en amplitud, Modulació en freqüència, Rotor, EGM, ECGi, Problema Invers, Ablació, WUI, WOI

ABSTRACT

Atrial Fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia observed in clinical practice. In cases in which this pathology does not reverse due to reentrant activity, treatment by catheter ablation is usually used. But this is an invasive technique and with this arises the need to design new methods that increase its success rate by precisely identifying the maintaining areas of the AF. Currently, the most used algorithms to identify those regions are the ones based on the location of phase singularities (SPs), but there are alternative methods.

In the present study, it has been programmed an algorithm based on phase and instantaneous amplitude and frequency modulations (iAM and iFM) analysis to detect reentrant activity regions on a database with 30 simulation electrograms (EGM) and another database with 24 electrocardiographic image signals (ECGi) of patients, obtained by Body Surface Potential Mapping (BSPM) and with the inverse problem calculated.

Furthermore, the results obtained have been compared with the *Gold Standard* for simulation and with those calculated using an SPs detection based algorithm in patients. To evaluate its detection capacity, specific metrics have been used; the weighted underestimation indicator (WUI) and the weighted overestimation indicator (WOI).

The minimum WUI have been 88.16% and 52.16% and WOI of 0% and 6.9%, in simulation and patients respectively, which indicates that the characteristics of the input signals and their acquisition methods could affect the reentrant activity detection ability of iAM and iFM based methods.

Computing times have been improved, obtaining an average of 31.12 s versus 56.17 s in simulation, and 86.97 s versus 97.03 s in patients, for the programmed algorithm and the one based on SPs respectively.

Keywords: Cardiology, Atrial Fibrillation, Amplitude Modulation, Frequency Modulation, Rotor, EGM, ECGi, Inverse Problem, Ablation, WUI, WOI

ÍNDICE GENERAL

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. MOTIVACIÓN Y CONTEXTO.....	1
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....	3
CAPÍTULO 3. ANTECEDENTES.....	5
3.1. ANATOMÍA Y ACTIVIDAD ELÉCTRICA CARDÍACA.....	5
3.3. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA.....	7
3.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG).....	7
3.3.2. BODY SURFACE POTENTIAL MAPPING (BSPM).....	8
3.3.2. ELECTROGRAMA (EGM) Y PROBLEMA INVERSO.....	8
3.2. FIBRILACIÓN AURICULAR.....	9
3.2.1. MECANISMOS DE MANTENIMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	10
3.2.2. DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	11
CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
4.1 ALGORITMO PARA EL CÁLCULO DE ROTORES BASADO EN MODULACIONES EN FASE Y AMPLITUD.....	15
4.1.1 BASES DE DATOS Y PREPROCESADO.....	17
4.1.2. DETECCIÓN DE TIEMPOS DE ACTIVACIÓN.....	17
4.1.3. CÁLCULO DE iFM E iAM.....	18
4.1.4. CÁLCULO DE LA HUELLA ROTACIONAL.....	20
4.2. REPRESENTACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS SOBRE LAS AURÍCULAS.....	21
4.3. EVALUACIÓN DEL ALGORITMO.....	21
4.3.1. ALGORITMO PARA EL CÁLCULO DE ROTORES BASADO EN SPs.....	21
4.3.2. MÉTRICAS WOI Y WUI.....	22
4.3.3. CÁLCULO DE TIEMPOS DE COMPUTACIÓN.....	23
CAPÍTULO 5. RESULTADOS.....	24

5.1. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE ROTORES EN FA MEDIANTE iFM E iAM	24
5.1.1. OBTENCIÓN DE TIEMPOS DE ACTIVACIÓN	24
5.1.2. OBTENCIÓN DE LA iFM Y LA iAM	26
5.1.3. OBTENCIÓN DE LA HUELLA ROTACIONAL	31
5.2. OBTENCIÓN DE UMBRALES ÓPTIMOS DE iFM E iAM PARA EL CÁLCULO DE.....	32
ROTORES	32
5.2.1. UMBRALES ÓPTIMOS DE iAM E iFM EN SIMULACIONES	32
5.2.2. UMBRALES ÓPTIMOS DE iAM E iAM EN BASE DE DATOS DE PACIENTES PERSONALIZADOS	35
5.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN iAM e iFM	40
5.3.1. RESULTADOS DE WUI Y WOI	40
5.3.2. TIEMPOS DE COMPUTACIÓN PARA LOS ALGORITMOS DE DETECCIÓN DE ROTORES.....	43
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	45
6.1. EFECTOS DEL USO DE LA MODULACIÓN EN AMPLITUD Y FRECUENCIA INSTANTÁNEA PARA LA LOCALIZACIÓN DE LUGARES MANTENEDORES DE LA FA	45
6.1.1 UMBRALES ÓPTIMOS SEGÚN LA REPRESENTACIÓN GRÁFICA	45
6.1.2 UMBRALES ÓPTIMOS SEGÚN LAS MÉTRICAS DE WUI Y WOI	46
6.1.3. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA SEÑAL DE ENTRADA	47
6.2. MEJORAS EN TIEMPOS DE COMPUTACIÓN	48
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO.....	49
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA.....	50

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. OBJETIVO DEL PRESUPUESTO	54
2. COSTES PARCIALES	54
2.1 COSTES DE PERSONAL	54
2.2 COSTES MATERIALES	55
2.2.1 COSTES DE HARDWARE.....	55
2.2.2 COSTES DE SOFTWARE.....	55
3. PRESUPUESTO TOTAL.....	56

MEMORIA

Desarrollo de un método para la estimación de la ubicación de lugares mantenedores de la fibrilación auricular mediante problema inverso de la electrocardiografía mediante análisis de fase y modulaciones en fase y frecuencia

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del corazón.	5
Figura 3. Electrocardiograma (ECG) para un latido cardíaco normal.. . . .	7
Figura 4. Esquema del método de cálculo de la señal auricular mediante el problema inverso.	9
Figura 5. Gráfico comparativo de ECGs (mV) de 15 segundos	9
Figura 6. Esquema de las 3 principales hipótesis actuales de los factores de mantenimiento de la FA.	11
Figura 7. Esquema del procedimiento de ablación con catéter basada en PVI.....	12
Figura 8. Mapas de fase sobre las aurículas 3D del cálculo de huella rotacional mediante un algoritmo basado en iAM e iFM	13
Figura 9. Esquema del algoritmo basado en iAM e iFM para la detección de rotores empleado en Quintanilla et al. (2019)	16
Figura 10. A. Mapas de fase para 4 instantes de tiempo y 4 radios diferentes con distancias crecientes respecto al epicardio. B. Mapas de fase esféricos del epicardio y evolución temporal de los filamentos.	22
Figura 11. Gráfico EGM, ANS y ANS con marcas para un segmento de señal de simulación.....	25
Figura 12. Gráfico ECGi, ANS y ANS con marcas para un segmento de señal de paciente.	25
Figura 13. Gráfico EGM con tiempos de activación.....	26
Figura 14. Gráfico ECGi con tiempos de activación.	26
Figura 15. Gráfico UE Vs EGM	27
Figura 16. Gráfico UE Vs ECGi	27
Figura 17. Gráfica comparativa EGM y FM.	28
Figura 18. Gráfica comparativa de ECGi y FM.....	28
Figura 19. Gráfica FM Vs AM.....	29
Figura 20. Gráfica FM Vs AM.....	29
Figura 21. Gráfica comparativa de iFM e iAM.	30
Figura 22. Gráfica comparativa de iFM e iAM..	30

Figura 23. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de una simulación para umbral iAM = 30 (%) y umbral iFM = 80 (percentil)..	31
Figura 24. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral iAM = 80 (%) y umbral iFM = 70 (percentil)..	31
Figura 25. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de una simulación para los umbrales del estudio de Quintanilla et al. (2019).	33
Figura 26. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de una simulación para umbral iAM = 20 (%) y umbral iFM = 75 (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs (<i>Gold Standard</i>).	34
Figura 27. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para los umbrales del estudio de Quintanilla et al. (2019), umbral iAM = 80 (%) y umbral iFM = 70 (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs.	36
Figura 28. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral iAM = 70 (%) y umbral iFM = 80 (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs	37
Figura 29. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral iAM = 50 (%) y umbral iFM = 80 (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs	38
Figura 30. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral iAM = 30 (%) y umbral iFM = 80 (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs	39
Figura 31. Digramas caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en simulaciones	40
Figura 32. Digramas caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en pacientes	41
Figura 33. Digramas caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en pacientes	41
Figura 34. Digramas caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en simulaciones	41
Figura 35. Digramas caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en pacientes	42
Figura 36. Digramas caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en pacientes	42
Figura 37. Digramas caja y bigotes de los tiempos de computación para el cálculo de rotores mediante el algoritmo basado en iAM e iFM y un algoritmo basado en SPs.	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de las señales de entrada para simulación y pacientes.....	17
Tabla 2. Umbrales de iFM e iAM empleados en el estudio para simulación y pacientes	20
Tabla 3. Resultados de las métricas para la evaluación de la capacidad de detección del algoritmo programado para señales de simulación y pacientes, y comparativa con los resultados obtenidos en el estudio de Quintanilla et al. (2019).	43

ACRÓNIMOS

AM	Modulación de Amplitud
ANS	Pendiente Negativa Absoluta
BSPM	Body Surface Potential Mapping
ECGi	Imagen Electrocardiográfica
EGM	Electrograma
FA	Fibrilación Auricular
FM	Modulación de Frecuencia
iAM	Modulación de Amplitud Instantánea
iFM	Modulación de Frecuencia Instantánea
LA	Aurícula Izquierda
LV	Ventrículo Izquierdo
PVI	Aislamiento de las Venas Pulmonares
RA	Aurícula Derecha
RV	Ventrículo Derecho
SC	Sistema Circulatorio
SP	Singularidad de Fase
UE	Envolvente Unipolar
WOI	Indicador de sobreestimación ponderada
WUI	Indicador de subestimación ponderada

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. MOTIVACIÓN Y CONTEXTO

La Fibrilación Auricular (FA) es la patología cardíaca o arritmia más observada en el ámbito clínico, que afecta al ritmo cardíaco y puede llegar a provocar coágulos en el torrente sanguíneo que deriven en accidentes cerebrovasculares y con ello en una alta morbimortalidad con alto impacto social y económico (Quintanilla et al., 2019; Agewall et al., 2017). Además, la FA ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Se calcula que un 1-1.5 % de la población general y más del 4% de la población con más de 40 años de edad sufre de FA y que esta cifra aumentará en las próximas décadas debido a los hábitos y aumento de la esperanza de vida hasta alcanzar un nivel de “epidemia” (Lip et al, 2007; Lévy et al., 1999) . Estos números suponen solo en España un gasto sanitario del 2% sobre el total (Ball et al., 2013) . Pero a pesar de la gran frecuencia con la que se observa esta patología en clínica, aún se desconocen muchos factores y mecanismos del comportamiento de la FA y las terapias que hoy día se emplean no son del todo efectivas (Chao et al., 2012; Waks & Zimetbaum, 2016).

Cuando el tratamiento farmacológico no es eficaz, la terapia más común para la FA es la ablación mediante catéter, normalmente mediante un aislamiento de las venas pulmonares. Sin embargo, dicha técnica no resulta óptima para los casos de FA recurrente, pues existen otras zonas que podrían ser las mantenedoras de rotores de la FA (Quintanilla et al., 2019). Con ello, la ablación de regiones de la aurícula que presentan actividad reentrante ha mostrado mejores resultados en el tratamiento de la FA recurrente, pero es una técnica invasiva y por ello se han de localizar de manera precisa dichas zonas para la realización eficiente y mayor tasa éxito en clínica (Guillem et al., 2016; Haïssaguerre et al., 2006; Rodrigo et al., 2014) .

Con ello, la tarea de identificar correctamente las zonas mantenedoras de rotores de la FA se ha convertido en una tarea de investigación crucial para aumentar la probabilidad de éxito de las terapias de ablación. Actualmente la técnica principal para analizar la actividad eléctrica de las aurículas es el electrograma (EGM), el cual se obtiene insertando un catéter intracardíaco y midiendo el voltaje, con un posterior análisis y identificación de patrones de actividad reentrante (Rodrigo et al., 2014).

El problema de la técnica basada en EGMs es que es muy invasiva, con lo que se están desarrollando otros métodos para, a partir de señales obtenidas desde la superficie del torso, hallar la actividad auricular de manera aislada mediante cálculos matemáticos (Rodrigo et al., 2017a; Rodrigo et al., 2017b) . La imagen electrocardiográfica (ECG imaging, ECGi) es una técnica de imagen que permite identificar los patrones de conducción eléctrica en el corazón utilizando electrocardiogramas de superficie, Body Surface Potential Mapping (BSPM) (Rodrigo et al., 2014) y la información de la geometría del torso y del corazón del paciente.

Es posible localizar regiones mantenedoras de la FA mediante el ECGi, pues son zonas de la aurícula donde existe una singularidad de fase (SP), definida como el punto pivote donde convergen las fases

en la actividad rotacional. Pero la presencia de SPs no es motivo suficiente para afirmar que una zona es mantenedora de FA puesto que también aparecen SPs en regiones donde ocurren roturas del frente de onda (Quintanilla et al., 2019).

Además, los algoritmos basados en localización de SPs presentan altos tiempos de cálculo y no son del todo eficaces ya que se puede perder el seguimiento del rotor y consecuentemente perder información de la actividad reentrante. Por ello se están estudiando otros métodos que a partir de señales EGM intracavitarios u Optical Mapping (OM) realizan un análisis combinado de su modulación en amplitud instantánea (iAM) y su modulación en frecuencia instantánea (iFM), con la finalidad de realizar una mejor detección de las regiones mantenedoras de la FA y con ello aumentar la tasa de éxito de las terapias de ablación auricular, reduciendo así la morbimortalidad (Quintanilla et al., 2019).

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de el presente trabajo final de grado es desarrollar un método para estimar la ubicación de lugares mantenedores de la fibrilación auricular (FA) mediante el problema inverso de la electrocardiografía realizando un análisis de fase y modulaciones en fase y frecuencia y comparar su especificidad con la de un algoritmo basado en singularidades de fase (SPs) a la hora de localizar regiones con actividad reentrante. Para ello, se realiza una readaptación del algoritmo del estudio de Quintanilla et al. (2019) con el fin de aplicarlo en electrogramas (EGM) en simulación y señales de la imagen electrocardiográfica (ECGi) en pacientes. En resumen, los objetivos principales son:

- El desarrollo de un algoritmo basado en el análisis de modulaciones de amplitud y frecuencia instantáneas (iAM e iFM) para identificar regiones mantenedoras de la FA.
- La comparación de la precisión del algoritmo programado a la hora de identificar zonas con actividad reentrante respecto con la de un algoritmo basado en SPs.

Además, también se abordan los siguientes objetivos:

- La readaptación del algoritmo para señales ECGi de entrada
- Mejora de detección y tiempo de computación de rotores de la FA con respecto a los del algoritmo basado en SPs, con la intención de permitir el cálculo en tiempo real en clínica.
- Uso de métricas específicas, el indicador de subestimación ponderada (WUI) y de sobreestimación ponderada (WOI), para evaluar la calidad de los resultados obtenidos mediante el algoritmo diseñado.

CAPÍTULO 3. ANTECEDENTES

3.1. ANATOMÍA Y ACTIVIDAD ELÉCTRICA CARDÍACA

El sistema circulatorio (SC) es el encargado de transportar los nutrientes, el oxígeno (O₂) y diversas sustancias por todo el organismo. Sus componentes principales son: el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre (Tresguerres et al., 2005).

El corazón es el “motor” del SC, cuya tarea principal es la de propulsar la sangre desoxigenada entregada por las venas hacia el sistema respiratorio mediante las arterias, para así oxigenarla y enviarla hacia el resto de órganos. Las células que componen dichos órganos requieren de los nutrientes y O₂ para funcionar correctamente, y en caso de fallo del SC puede llegar a producirse muerte celular y en casos extremos, necrosis de tejidos con su consecuente pérdida irreversible de funcionamiento.

En la Figura 1, observamos la anatomía del corazón, concretamente del sistema especializado en la conducción (Tresguerres et al., 2005). A grandes rasgos, se distinguen anatómicamente en el corazón 4 cavidades: aurícula derecha (RA), aurícula izquierda (LA), ventrículo derecho (RV) y ventrículo izquierdo (LV).

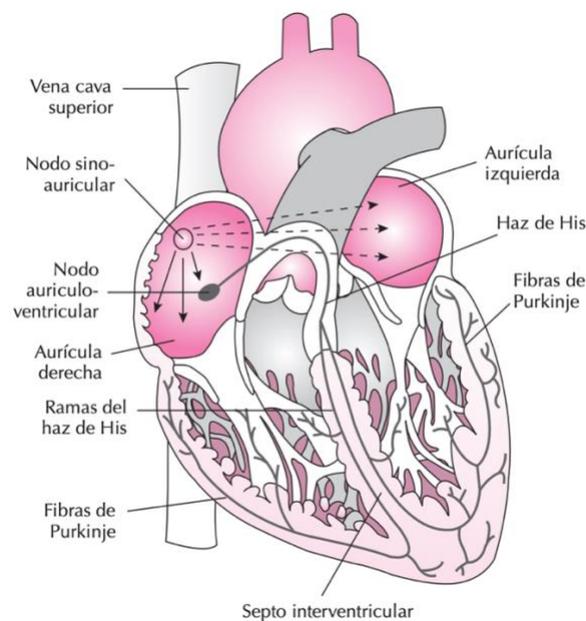


Figura 1. Anatomía del corazón. Las 4 cavidades principales (las aurículas izquierda (LA) y derecha (RA), los ventrículos izquierdo (LV) y derecho (RV)), los nodos sino-auricular (NSA) y aurículo-ventricular (NAV), el Haz de His, la Red de Purkinje y la Vena Cava (CV). Extraído de Tresguerres et al. (2005).

Normalmente, si el corazón posee un funcionamiento correcto, la sangre es transportada a la RA mediante la CV superior e inferior y el seno coronario y a la LA a través de las venas pulmonares. Durante la sístole, en las aurículas se almacena el fluido sanguíneo, impidiéndose el paso a los ventrículos gracias a las válvulas aurículoventriculares. En la diástole dichas válvulas se abren permitiendo el paso de la sangre a los ventrículos, que gracias a sus paredes gruesas la bombean enviándola mediante la arteria pulmonar desde el RV y a través de la arteria aorta (LV) hasta el sistema pulmonar, donde esta sangre se oxigena (Tresguerres et al., 2005).

La actividad compasada del corazón es debida a la actividad eléctrica conjunta de las células que componen el miocardio, los cardiomiocitos. Dichas células musculares se caracterizan por ser capaces de generar potenciales de acción (PAs) de manera espontánea y poder trabajar de forma simultánea (Tresguerres et al., 2005). Los PAs se producen debido a variaciones de concentración de determinados iones (Calcio, Sodio y Potasio entre otros) en el medio intra y extracelular. Son las células del nodo SA, denominadas marcapasos, las que inician espontáneamente el PA, que se propaga a través de los cardiomiocitos vecinos de las paredes auriculares alcanzando el nodo AV. A partir de ahí continúa la transmisión del impulso eléctrico por el sistema His-Purkinje hasta llegar a los ventrículos, permitiendo la diástole (Tresguerres et al., 2005). En la Figura 2 se muestra un esquema de la propagación de los PAs cardíacos por los distintos nodos del corazón, con su electrocardiograma (ECG) correspondiente.

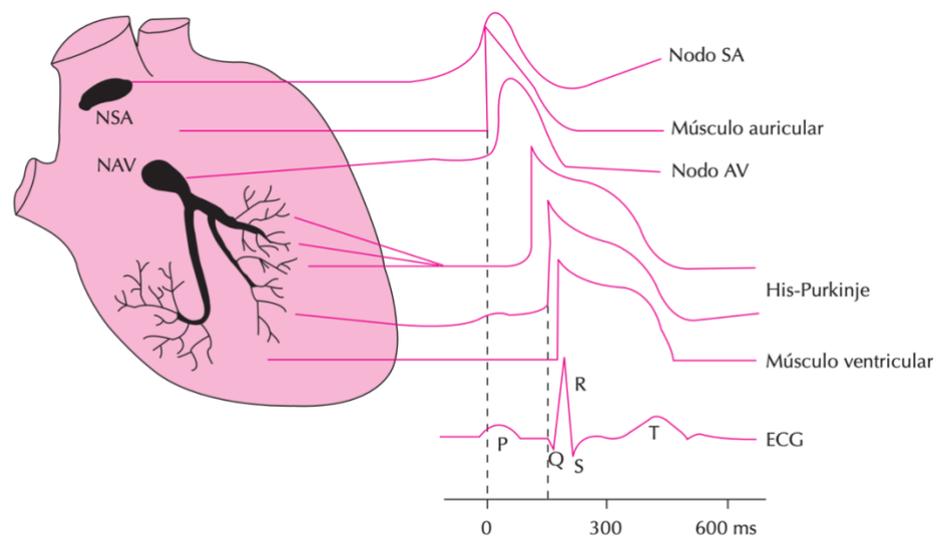


Figura 2. Esquema de la propagación de PAs en el corazón y su ECG correspondiente. Los potenciales de acción para el nodo sino-auricular (NSA), los cardiomiocitos auriculares, el nodo aurículo-ventricular (NAV), el sistema His-Purkinje, los cardiomiocitos ventriculares y el ECG correspondiente. Extraído de Tresguerres et al. (2005).

3.3. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

3.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

El electrocardiograma (ECG) es la principal herramienta de diagnóstico de arritmias, la más empleada en la práctica clínica, una prueba que permite observar la actividad cardíaca.

En la Figura 3 se muestra un ejemplo de ECG para un latido cardíaco normal típico, es decir, sin patología. En primer lugar, siguiendo el trazado del latido cardíaco, la onda P se relaciona con la despolarización de las aurículas, primero la derecha y luego la izquierda. Seguidamente se encuentra el espacio PR, correspondiente al tiempo que tarda en llegar el impulso eléctrico hasta la pared ventricular hasta aparecer el complejo QRS, el cual indica el comienzo de la despolarización de los ventrículos. En este complejo la primera onda negativa es la Q, que indica el comienzo de la despolarización. Seguidamente la onda R positiva, típicamente de mayor amplitud, la cual suele coincidir también con la repolarización de las. Posteriormente la onda S negativa que marca el final de la despolarización ventricular (Tresguerres et al., 2005). Pueden presentarse pequeñas ondas posteriores, denominadas R' y S'. Finalmente se observa la onda T positiva que marca la repolarización ventricular. También puede observarse en ciertas derivaciones la onda, de baja amplitud (Cascino, 2019).

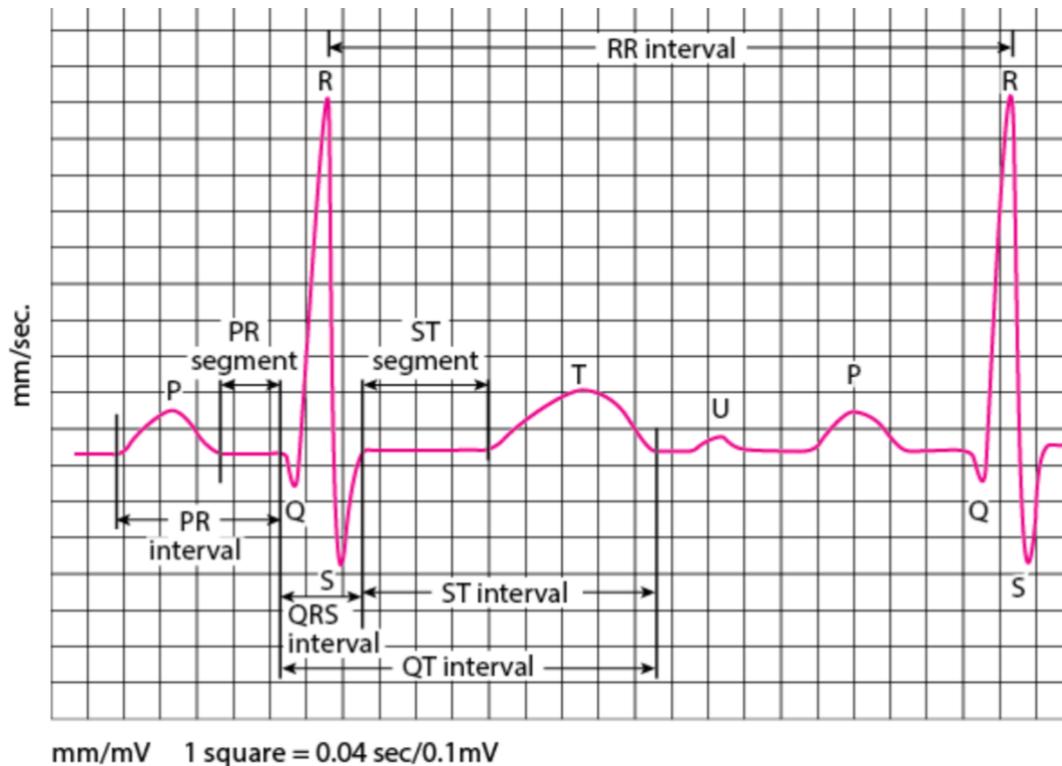


Figura 3. Electrocardiograma (ECG) para un latido cardíaco normal. Intervalo PR, Segmento RS-T e intervalo QT. Extraído de Cascino (2019).

3.3.2. BODY SURFACE POTENTIAL MAPPING (BSPM)

Una técnica de registro no invasiva de actividad eléctrica cardíaca es el Body Surface Potential Mapping (BSPM), que permite calcular las distintas derivaciones de ECG desde la superficie del torso de los pacientes. En ella se emplean normalmente entre 32 y 256 electrodos (Guillem et al., 2009).

Además de ser una técnica no invasiva, presenta una mejor resolución espacial que las técnicas clásicas de ECG, lo cual es conveniente a la hora de diagnosticar arritmias más difíciles de detectar como la FA. De hecho, estudios sobre la FA con señales calculadas a partir de BSPM han demostrado concordancia con la actividad eléctrica auricular obtenida a través de electrodos intracardíacos (Guillem et al., 2009).

3.3.2. ELECTROGRAMA (EGM) Y PROBLEMA INVERSO

Para detectar la actividad del corazón, más concretamente de las aurículas, se hace uso del electrograma (EGM). Una forma de calcularlo es insertando un electrodo intracardíaco directamente en el corazón. Pero esta técnica invasiva conlleva muchos riesgos para el paciente (Guillem et al., 2016; Haïssaguerre et al., 2006; Rodrigo et al., 2014).

Otra manera de obtener el EGM de forma no invasiva es mediante el problema inverso. En él se calcula el potencial del torso (superficial) de alta densidad con múltiples electrodos de superficie. Posteriormente se realiza un modelo 3D del corazón y del torso a partir de la imagen de tomografía Axial Computerizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y se emplean métodos matemáticos para resolver el problema inverso. Así se obtiene la imagen electrocardiográfica (ECGi), una reconstrucción de la actividad cardíaca auricular obtenida mediante la resolución del problema inverso. En la Figura 4 se muestra un esquema del cálculo para obtener la ECGi (Pedrón-Torrecilla et al., 2016).

En estudios recientes se han comparado ambos métodos de obtención del EGM y se ha observado que el método no invasivo genera unos resultados consistentes. Actualmente los algoritmos existentes calculan con precisión el potencial del corazón, pero se han de seguir mejorando para minimizar el error cometido (Guillem et al., 2016; Haïssaguerre et al., 2006; Rodrigo et al., 2014).

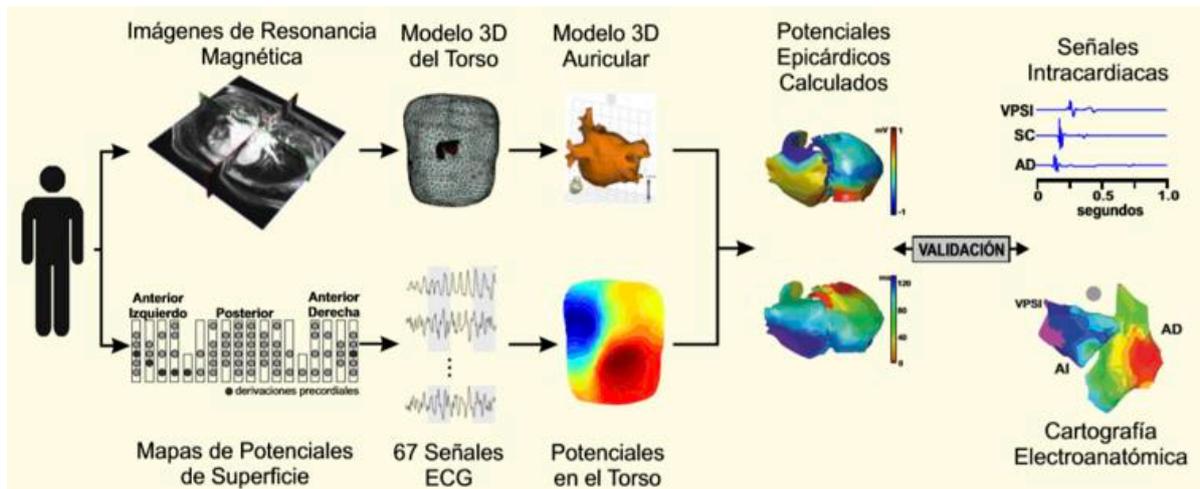


Figura 4. Esquema del método de cálculo de la señal auricular mediante el problema inverso.

Mediante un modelado de aurículas y torso, imágenes RMN, mapas de potencial de superficie, señales extraídas directamente del torso con 67 electrodos se calculan los potenciales del epicardio. Extraída de (Pedrón-Torrecilla et al., 2016).

3.2. FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la patología cardíaca más frecuente observada en la práctica clínica en la actualidad. Se ha observado en ella una relación con la probabilidad de padecer un coágulo que derive en un accidente cerebrovascular y con ello el riesgo de muerte (Quintanilla et al., 2019; Agewall et al., 2017).

En pacientes con FA, el ECG se caracteriza por la presencia de las ondas F entre complejos QRS, debido al avance de los distintos frentes de onda en el tejido auricular, además de presentar variabilidad en los intervalos RR provocada por la activación temprana del nodo auriculoventricular del tejido ventricular (Pava-Molano & Perafán-Bautista, 2016). Sin embargo, el análisis del ECG clásico no permite caracterizar de forma local y completa la FA. Por ello se requieren pruebas diagnósticas más específicas, como el EGM.

En la Figura 5 se muestra un ejemplo comparativo de ECGs para ritmo sinusal y para ritmo en un caso de FA. Podemos ver que para una actividad cardíaca normal o ritmo sinusal (Figura 5A), la onda P se encuentra seguida del intervalo QRS que se repite con una determinada frecuencia más o menos constante. Sin embargo, en la FA (Figura 5 B) no se observan ondas P claras sino unas oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias producto de la contracción descompasada de las aurículas. Estas ondas varían en tamaño, forma, frecuencia, etc., dando lugar a un latido irregular.

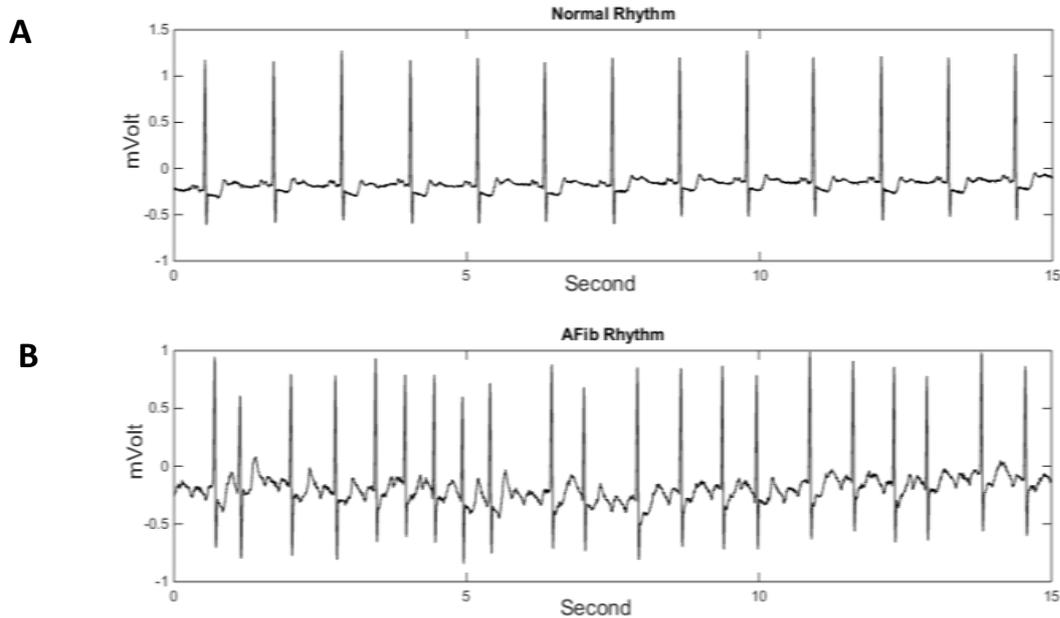


Figura 5. Gráfico comparativo de ECGs (mV) de 15 segundos para A. Ritmo sinusal y B. Ritmo en FA.
Extraído de Taji et al. (2018).

Tras ser diagnosticada por los profesionales médicos, la FA se suele clasificar en paroxística, persistente (de corta o larga duración) o permanente (Agewall et al., 2017). La FA paroxística es aquella en la cual los episodios revierten en un tiempo menor de 7 días, pero en caso de superar este tiempo se considera una FA persistente, la cual puede revertir con terapia eléctrica o farmacológica. Si además si la arritmia se alarga por más de un año, se denomina FA persistente de larga duración. Por último, en caso de no ceder la arritmia con ningún tipo de terapias eléctricas ni farmacológicas, se considera una FA permanente (Agewall et al., 2017).

3.2.1. MECANISMOS DE MANTENIMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es provocada por una actividad eléctrica de las aurículas descompasada, lo que conlleva a un deterioro de la función mecánica de las mismas. Pero existen diversas hipótesis sobre los factores que podrían causar el mantenimiento de la FA, siendo las 3 principales los expuestos a continuación y representados en la Figura 6:

1) Foco ectópico: Según esta hipótesis, la fibrilación auricular estaría mantenida por la descarga continua de un foco de muy alta frecuencia originado en las venas pulmonares o sus proximidades, cuyos frentes de activación se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante y dan lugar a conducción fibrilaria. Los focos son localizados normalmente en zonas cercanas a las venas pulmonares (PV), como podemos observar en la Figura 6ª (Guillem et al., 2016) .

2) Rotores: Hipótesis que afirma que existen controladores localizados espacialmente en forma de rotadores. Son un tipo especial de patrón de activación de reentrada (reentrada funcional) con potenciales de acción (PAs) que circulan alrededor de un núcleo excitable. Esta hipótesis es compatible con la del foco ectópico y se muestra en la Figura 6B (Guillem et al., 2016) .

3) Múltiples ondas: Basada en la actividad eléctrica desorganizada durante la FA y en que existen numerosas ondas de propagación (frentes de onda) simultáneas, esta hipótesis se muestra representada en la Figura 6C. Pero existen evidencias de una organización jerárquica espaciotemporal en animales y humanos que sugieren que las hipótesis basadas en fuentes localizadas (foco ectópico y rotadores) son más verosímiles (Guillem et al., 2016).

En el presente estudio nos basamos en la teoría de la existencia de rotadores. En ella, es importante el concepto de singularidad de fase (SP), que hace referencia al punto pivote donde las fases de la actividad rotacional convergen.

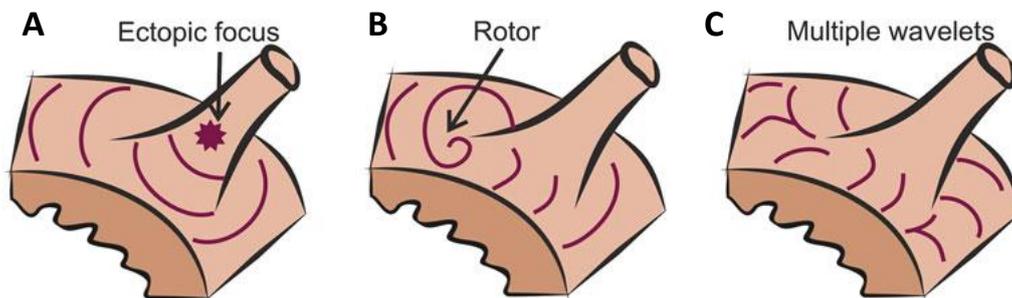


Figura 6. Esquema de las 3 principales hipótesis actuales de los factores de mantenimiento de la FA. **A.** El foco ectópico. **B.** Los rotadores. **C.** Los múltiples frentes de onda. Extraído de Guillem et al. (2016) .

3.2.2. DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Habitualmente, para tratar casos de FA paroxística se suministran fármacos antiarrítmicos que previenen los efectos de dicha patología, siendo muy común el uso de anticoagulantes que presentan numerosos efectos secundarios y no son específicos para la zona cardíaca auricular (Waks & Zimetbaum, 2016). Sin embargo, en para pacientes con FA a veces no son suficientes los tratamientos únicamente farmacológicos, por lo que la terapia más efectiva es la técnica de ablación (cicatrización o destrucción de zonas que mantienen los rotadores en la FA). Pero al tratarse de un método invasivo y con una tasa de éxito baja, entorno al 60%, surge la necesidad de desarrollar técnicas que detecten de forma más precisa las regiones mantenedoras de la FA.

La ablación por catéter se suele realizar mediante radiofrecuencia y se combina con terapia farmacológica. Un procedimiento muy habitual es el aislamiento de las venas pulmonares (PVI) en el que se realizan lesiones circulares continuas rodeando estos vasos sanguíneos y así se impide el

mantenimiento de la FA (Chao et al., 2012). En la Figura 7 se presenta un esquema del procedimiento basado en PVI, con las lesiones de la ablación marcadas en rojo.

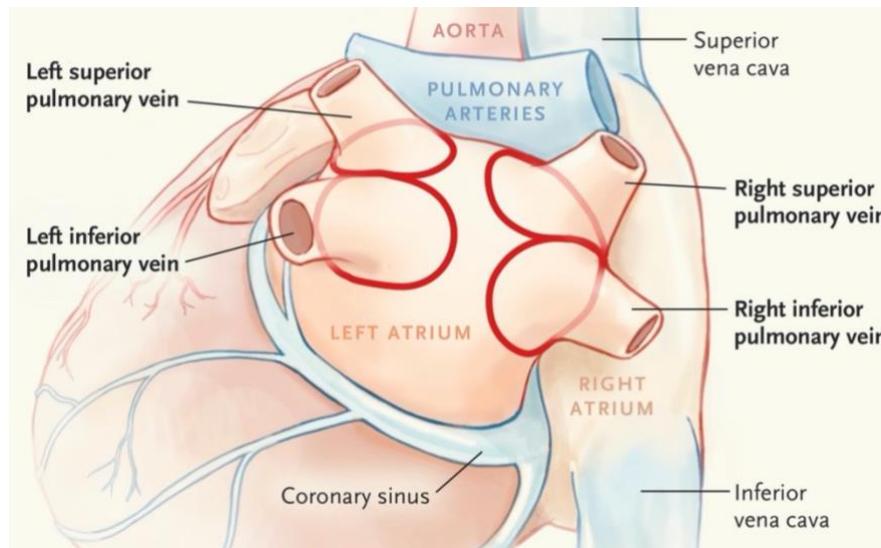


Figura 7. Esquema del procedimiento de ablación con catéter basada en PVI. Las lesiones producidas por la ablación se muestran marcadas con circunferencias rojas. Extraído de Verma et al. (2015).

Pero actualmente se han diseñado otros métodos alternativos al PVI que se basan en la ablación de zonas auriculares mantenedoras de la FA y que han presentado una mayor tasa de éxito en pacientes (Guillem et al., 2016; Haïssaguerre et al., 2006; Rodrigo et al., 2014). Existen métodos basados en el cálculo de frecuencias dominantes (DFs) de los EGMs para la localización de dichas regiones mantenedoras de la FA. Pero las técnicas que están demostrando una mayor especificidad son las basadas en actividad reentrante a partir del cálculo de SPs y la posterior reconstrucción de los rotors y sus localizaciones. En estos métodos se detectan las SPs en diferentes capas, variando los radios y observándose la evolución temporal. Con ello se definen los filamentos, que son las conexiones entre las distintas SPs a través de las capas esféricas en 3D en un instante de tiempo dado (Rodrigo et al., 2014). Sin embargo, los métodos basados en la detección de SPs tienen actualmente altos costes computacionales, y por ello se han desarrollado métodos alternativos para la localización de las zonas mantenedoras de FA para la disminución del tiempo de cálculo, necesaria en clínica.

Algunos estudios recientes han mostrado que mediante el análisis de la modulación en amplitud y frecuencia (AM y FM) se puede calcular con mayor exactitud los lugares de mantenimiento de la FA a partir de potenciales del torso. En concreto, para el presente trabajo nos centramos en el método desarrollado en el estudio de Quintanilla et al. (2019). En él realizaron pruebas en sujetos ovinos, porcinos y por último sobre pacientes con FA, mediante técnicas de Optical Mapping (OM). El algoritmo empleado se basa en el cálculo de la iAM y la iFM en el dominio temporal para la detección de rotors, con la hipótesis de que aumentos simultáneos y valores elevados de iFM e iAM pueden indicar la presencia de rotors cuasiestacionarios o rotors serpenteantes alrededor de un punto (Quintanilla et al., 2019).

Un ejemplo del cálculo de rotores mediante el algoritmo basado en iAM e iFM se presenta en la Figura 8. En ella podemos observar las diferentes señales de iFM e iAM calculadas y la representación de los mapas de fase y la correspondiente huella rotacional.

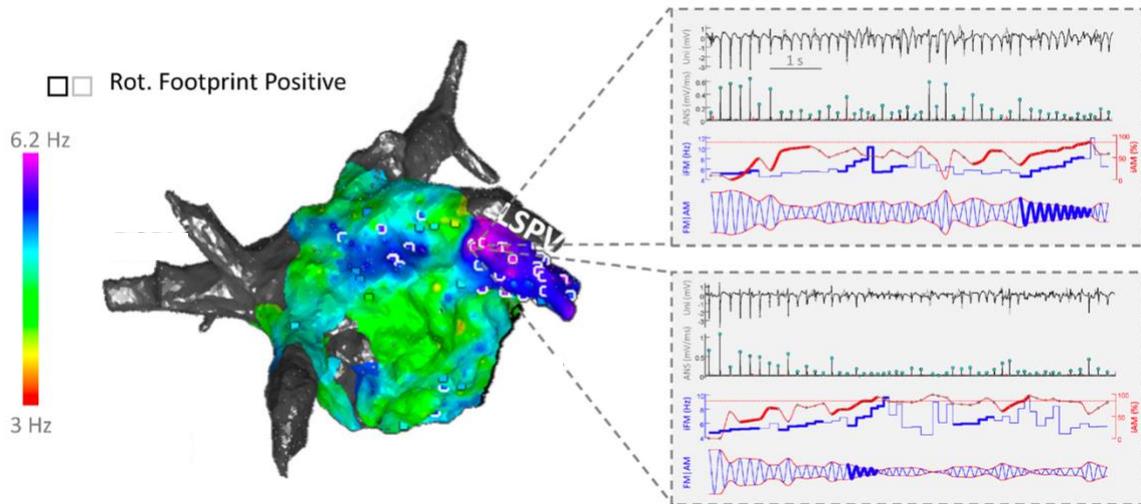


Figura 8. Mapas de fase sobre las aurículas 3D del cálculo de huella rotacional mediante un algoritmo basado en iAM e iFM. Paciente con FA previa a la ablación por PVI. Gráficos de señal unipolar cardíaca de entrada (mV/ms), Absolute Negative Slope (ANS) (mV/ms), iFM (Hz), iAM (%) y FM|AM. En el mapa, LSPV (Vena pulmonar izquierda superior) y RSPV (Vena pulmonar derecha superior).
Extraído de Quintanilla et al. (2019).

CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 ALGORITMO PARA EL CÁLCULO DE ROTORES BASADO EN MODULACIONES EN FASE Y AMPLITUD

En el presente estudio se ha diseñado un algoritmo que permite calcular zonas del corazón mantenedoras de la FA haciendo uso de la iAM y la iFM en señales de ECGI. El algoritmo implementado se basa en el cálculo de métricas como la modulación en amplitud instantánea (iAM) y la modulación en frecuencia instantánea (iFM), y se ha programado en Matlab (versión 2020a) basándose en la estructura presentada en el estudio de Quintanilla et al. (2019):

- 1º. Preprocesado: Se realiza un preprocesado para obtener una señal EGM limpia en la que no interfiera la actividad de los ventrículos.
- 2º. Detección de tiempos de activación
 - a) Cálculo de la señal de pendiente negativa absoluta de la señal (ANS).
 - b) Cálculo del mínimo ANS (ANSmin).
 - c) Cálculo del periodo refractario mínimo (RPmin).
- 3º. Cálculo de la señal modulada en frecuencia instantánea
 - a) Interpolación de los valores de la señal de envoltura unipolar (UE).
 - b) Cálculo de la modulación en frecuencia (FM).
 - c) Obtención simultánea de la señal de modulación en frecuencia (FM) y la señal de modulación en amplitud (AM).
 - d) Obtención simultánea de la señal de modulación en frecuencia instantánea (iFM) y la señal de modulación en amplitud instantánea (iAM).
- 4º. Detección de la huella rotacional: Se aplican las condiciones que han de cumplir la iAM y la iFM para considerarse la existencia de un rotor.

En la Figura 9 se muestra el esquema de los cálculos sobre la señal cardíaca de entrada realizados en el estudio de Quintanilla et al. (2019). Cabe destacar que para el estudio de Quintanilla et al. (2019) se emplearon señales de sujetos ovinos, porcinos y de pacientes obtenidas mediante Optical Mapping (OM). En el presente proyecto se prueba un uso alternativo a partir de señales de simulación EGM y de pacientes ECGi obtenidas mediante Body Surface Potential Mapping (BSPM), lo cual requiere una readaptación del algoritmo.

Desarrollo de un método para la estimación de la ubicación de lugares mantenedores de la fibrilación auricular mediante problema inverso de la electrocardiografía mediante análisis de fase y modulaciones en fase y frecuencia

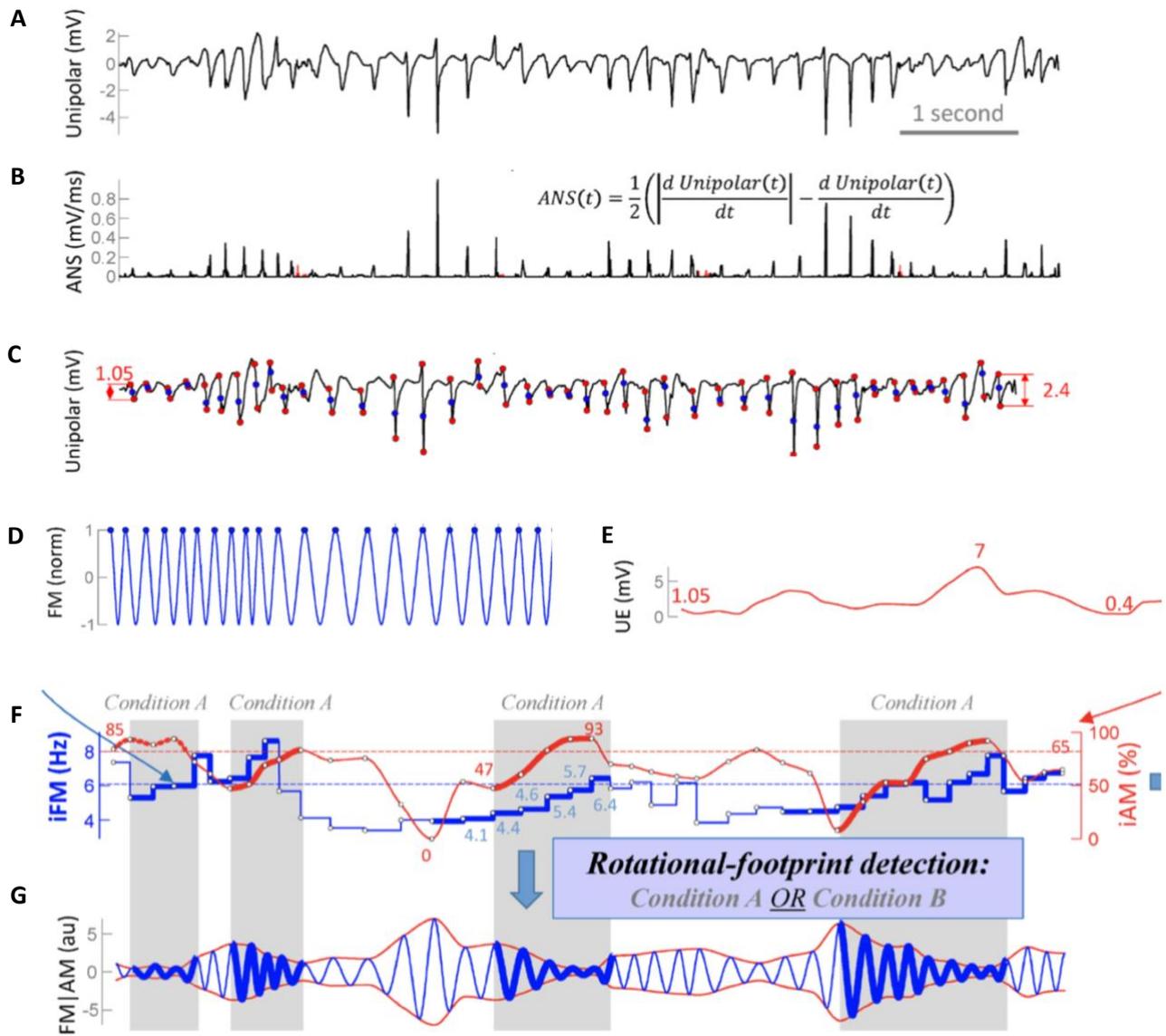


Figura 9. Esquema del algoritmo basado en iAM e iFM para la detección de rotores empleado en Quintanilla (2019). **A.** Señal cardíaca unipolar de entrada (mV). **B.** ANS calculada a partir de la señal de entrada (mV/ms). **C.** Señal de entrada con instantes de activación marcados (mV). **D.** FM calculada (normalizada). **E.** UE calculada a partir de la señal de entrada (mV). **F.** Comparación de iFM (Hz) Vs iAM (%). **G.** FM|AM con intervalos de posible existencia de rotores marcados (normalizada). Extraído de Quintanilla et al. (2019).

4.1.1 BASES DE DATOS Y PREPROCESADO

Para la evaluación del algoritmo, se han empleado 2 bases de datos en el estudio con sus características resumidas en la Tabla 1. La primera con 30 señales simuladas de fibrilación auricular, cada una con 2048 nodos y 2001 muestras, y una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Por otro lado, una base de datos con 24 señales ECGi de una base de datos de pacientes con FA de 4s de duración y $F_s=1000\text{Hz}$, y entorno a 2000 nodos y 4000 muestras. En concreto, el grupo de pacientes estaba compuesto por 18 mujeres y 6 hombres de 61.8 ± 14.3 años de edad, con FA previa a la ablación por PVI (Figuera et al., 2016).

Base de datos	Tipo de señal	Nº nodos	Nº muestras	Nº señales	Fs (Hz)
Simulación	EGM	2048	2001	30	500
Pacientes	ECGi	2000	4000	24	1000

Tabla 1. Características de las señales de entrada para simulación y pacientes.

Para las señales de simulación no se ha requerido un preprocesado al tratarse directamente señales de FA sin actividad ventricular.

En cambio, para las señales de pacientes se ha empleado la señal ECGi con el problema inverso calculado, que nos ha sido proporcionada. Dichas señales se obtuvieron de forma previa a la realización de PVI sobre los pacientes. Se calculó la anatomía del torso y la localización de los electrodos mediante técnicas de fotogrametría. Haciendo uso de imágenes de resonancia magnética (RMI) y tomografía computerizada (TC) y el software ITK-SNAP de segmentación de imagen se calculó la geometría de las aurículas. Las señales se registraron mediante BSPM durante 4 segundos y se les aplicó un filtro paso banda de entre 2 y 45 Hz con el fin de eliminar el ruido. Por último se eliminó el segmento QRST mediante análisis de componentes principales (PCA) y el ECGi se obtuvo con la regularización de orden-0 de Tikhonohov y la optimización de la curva-L (Molero et al., 2020). Con todo ello se han conseguido señales con gran parte de la actividad ventricular eliminada, evitando que interfiera en el cálculo de iAM e iFM.

4.1.2. DETECCIÓN DE TIEMPOS DE ACTIVACIÓN

4.1.2.1. CÁLCULO DE ANS

A partir de las señales cardíacas de entrada, el primer paso ha consistido en el cálculo de la pendiente negativa absoluta (ANS). Los picos de dicha señal corresponden a los instantes en los que existe una

pendiente negativa en la señal de entrada, que coinciden con los tiempos de activación de los potenciales de acción unipolares cardíacos (Quintanilla et al., 2019). La ANS se ha calculado como (1),

$$ANS(t) = \frac{1}{2} \left(\left| \frac{d \text{Unipolar}(t)}{dt} \right| - \frac{d \text{Unipolar}(t)}{dt} \right) \left(\frac{mV}{ms} \right) \quad (1)$$

siendo t el instante de tiempo y *Unipolar* la señal cardíaca de entrada.

Una vez calculada la ANS se ha pasado a valorar sus correspondientes máximos, y para la selección de los instantes de activación se han seguido dos criterios: el primero, que se supere un umbral de amplitud mínima (ANS_{min}) y el segundo, que exista un periodo refractario mínimo de separación con respecto a los picos contiguos (RP_{min}) (Quintanilla et al., 2019).

4.1.2.2. CÁLCULO DE ANS_{min}

El umbral ANS_{min} se ha obtenido para poder diferenciar los picos correspondientes con puntos de activación de otros mínimos locales de la ANS, siguiendo la ecuación (2) (Quintanilla et al., 2019),

$$ANS_{min} = \max \left\{ 0.03 \frac{mV}{ms}, 0.05 \cdot P_{95th}(ANS) \frac{mV}{ms} \right\} \left(\frac{mV}{ms} \right) \quad (2)$$

siendo $P_{95th}(ANS)$ el percentil 95 de la ANS.

4.1.2.3. CÁLCULO DE RP_{min}

Como último paso para el cálculo de tiempos de activación, el RP_{min} se ha obtenido según (3), siendo DF_{UNI} , DF_{ANS} , DF_{BIP} las respectivas frecuencias dominantes de la señal unipolar, ANS y bipolar (Quintanilla et al., 2019).

$$ANS_{min} = \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1.95 \cdot \min \{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}} \right\} (ms) \quad (3)$$

Posteriormente se han aplicado los umbrales ANS_{min} y RP_{min} sobre los máximos obtenidos de la ANS, y aquellos que superaron ambos han sido detectados como tiempos de activación, marcados en sus consiguientes gráficos de señales.

4.1.3. CÁLCULO DE iFM E iAM

4.1.3.1. CÁLCULO DE UE

Una vez hallados los puntos de activación se ha procedido al cálculo de la iFM y la iAM. En primer lugar, se ha obtenido la envolvente unipolar (UE) como la interpolación entre los máximos correspondientes a los tiempos de activación y los mínimos de la señal EGM (Quintanilla et al., 2019). En matlab se ha hecho uso de la función pchip, que realiza una interpolación mediante el polinomio de Hermite cúbico a trozos.

4.1.3.2. CÁLCULO DE FM

Una vez hallada la UE se ha calculado la modulación de frecuencia FM como la cosinusoide con sus respectivos máximos y mínimos situados temporalmente en los instantes de activación ya calculados,

$$FM(t) = \sum_{k \in t_{activación}} \cos(2k\pi \left(\frac{1}{K}\right)) \quad (4)$$

siendo t el instante de tiempo, $t_{activación}$ el vector de instantes de activación y k la longitud total de $t_{activación}$.

4.1.3.3. CÁLCULO DE FM|AM

Una vez hallada la FM se ha podido calcular la señal modulada en amplitud y frecuencia conjuntamente, resultado del producto de la UE y la FM (Quintanilla et al., 2019) siguiendo la ecuación (5):

$$FM|AM(t) = UE(t) \cdot FM(t) \quad (5)$$

4.1.3.4. CÁLCULO DE iFM VS iAM

Una vez hallada la señal FM|AM se ha procedido al cálculo de la iFM y la iAM. La iFM se ha obtenido como la inversa del intervalo entre 2 tiempos de activación consecutivos (Quintanilla et al., 2019) tal que (6):

$$iFM(t) = \sum_{n=0}^{N-1} \frac{1000}{t_{n+1}-t_n} [u(t - t_n) - u(t - t_{n+1})] \quad (6)$$

Siendo $u(t)$ el escalón unitario definido como (7):

$$u(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases} \quad (7)$$

Por último, se ha hallado la iAM según la ecuación (8):

$$iAM(t) = 100 \left(1 - \frac{UE(t)}{\max\{UE(t)\}}\right) (\%) \quad (8)$$

Nótese que la iAM se trata de una medida relativa (Quintanilla et al., 2019).

Tras haber calculado iFM e iAM, ambas se han podido comparar simultáneamente en la misma gráfica y aplicar las condiciones para considerar la existencia o ausencia de rotores.

4.1.4. CÁLCULO DE LA HUELLA ROTACIONAL

Una vez halladas la iFM y la iAM se ha procedido a analizarlas conjuntamente para considerar las zonas de posible existencia de rotores. Para ello, se aplican las condiciones siguientes:

- **Condición A:** iFM(t) creciente durante un mínimo de 4 ciclos e (iAM(t) creciente con una variación mínima de un 25% durante al menos ciclos hasta alcanzar un mínimo de **umbraliAM** %) o iAM(t) mayor o igual al **umbraliAM**
- **Condición B:** iFM(t) mayor o igual al percentil **umbraliFM** e iAM(t) superior al **umbraliAM** % durante al menos 2 ciclos.

Además, se ha estudiado la utilización de la intersección de condiciones A y B (A AND B) y la unión de condiciones (A OR B) como criterio.

Los parámetros umbraliAM y umbraliFM corresponden a aquellos umbrales de iAM e iFM que se han empleado sobre las condiciones A y B. Se han probado los umbrales utilizados en el estudio de Quintanilla (2019): umbraliAM = 80% y umbraliFM= percentil 70. Además, se han probado otros umbrales para seleccionar aquellos más convenientes para las características de las señales cardíacas proporcionadas, tanto para el caso de simulación como de pacientes. En la Tabla 2 se muestran los umbrales probados (por parejas de umbraliAM y umbraliFM) para pacientes y simulación.

Base de datos	Tipo de señal	UmbraliAM (%)	UmbraliFM (percentil)
Simulación	EGM	Quintanilla et al.(2019): 80	Quintanilla et al.(2019): 70
		Automáticos: 10-30	Automáticos: 70-80
Pacientes	ECGi	Quintanilla et al.(2019): 80	Quintanilla et al.(2019): 70
		50	80
		70	80
		30	80

Tabla 2. Umbrales de iFM e iAM empleados en el estudio para simulación y pacientes

4.2. REPRESENTACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS SOBRE LAS AURÍCULAS

Para la representación de los resultados se han calculado los histogramas de rotores sobre las geometrías de las aurículas en 3D de las simulaciones y los pacientes. Cada simulación y paciente disponían de una geometría propia, con 2048x3 vértices, y 4092x3 caras para simulación y alrededor de 2000x3 vértices y 4000x3 caras para pacientes.

Para el cálculo de los histogramas sobre los resultados del algoritmo basado en iAM e iFM, se disponía una matriz del mismo tamaño que la señal de entrada, pero con valores binarios; 1 en caso de cumplirse las condiciones con los umbrales establecidos, o 0 en caso de no cumplirse. Para representar el histograma se ha realizado el sumatorio de dicha matriz por columnas, obteniéndose así un vector de longitud igual al número de nodos y por tanto al número de vértices. Es decir, para cada nodo se obtiene una suma de los instantes en los que se han cumplido las condiciones, y con ello se representan en el histograma de la aurícula 3D.

En cambio, para los resultados a partir del algoritmo basado en SPs y para el *Gold Standard* en simulación, se calcula un número de rotores. La matriz de rotores posee un número de filas igual al número de muestras, y un número de columnas igual al número de rotores calculados. En el histograma las zonas saturadas corresponden con los nodos en los que se ha encontrado uno o más rotores.

4.3. EVALUACIÓN DEL ALGORITMO

4.3.1. ALGORITMO PARA EL CÁLCULO DE ROTORES BASADO EN SPs

Para poder comparar el algoritmo desarrollado en el presente estudio, se ha hecho uso de otro algoritmo proporcionado por el equipo de investigación del instituto ITACA basado en SPs para el cálculo de rotores. De manera previa a la aplicación del algoritmo, se suele realizar un preprocesado, aplicando filtros y eliminando la actividad ventricular (intervalo QRS) y calculando el problema inverso. Posteriormente se pasa a hacer uso del algoritmo, mediante el cual se detectan las SPs sobre la fase de la señal calculada previamente mediante la transformada de Hilbert como patrones de propagación del impulso eléctrico cardíaco que serpentean alrededor de un punto, con un rango de fase entre $[-\pi, +\pi]$ (Molero et al., 2020). Para los casos probados se ha empleado un umbral de 1 vuelta completa, siguiendo los criterios establecidos en el estudio de Quintanilla et al. (2019). En la Figura 10A se muestra un ejemplo de cálculo de los mapas de fase en capas concéntricas para distintos instantes de tiempo y radios. A partir de ellos se puede obtener los mapas de fase 3D (Figura 10B) y observar así la evolución espacio temporal de las SPs formando los filamentos, definidos como las conexiones entre las SPs a través de las capas esféricas en un instante de tiempo concreto (Rodrigo et al., 2014).

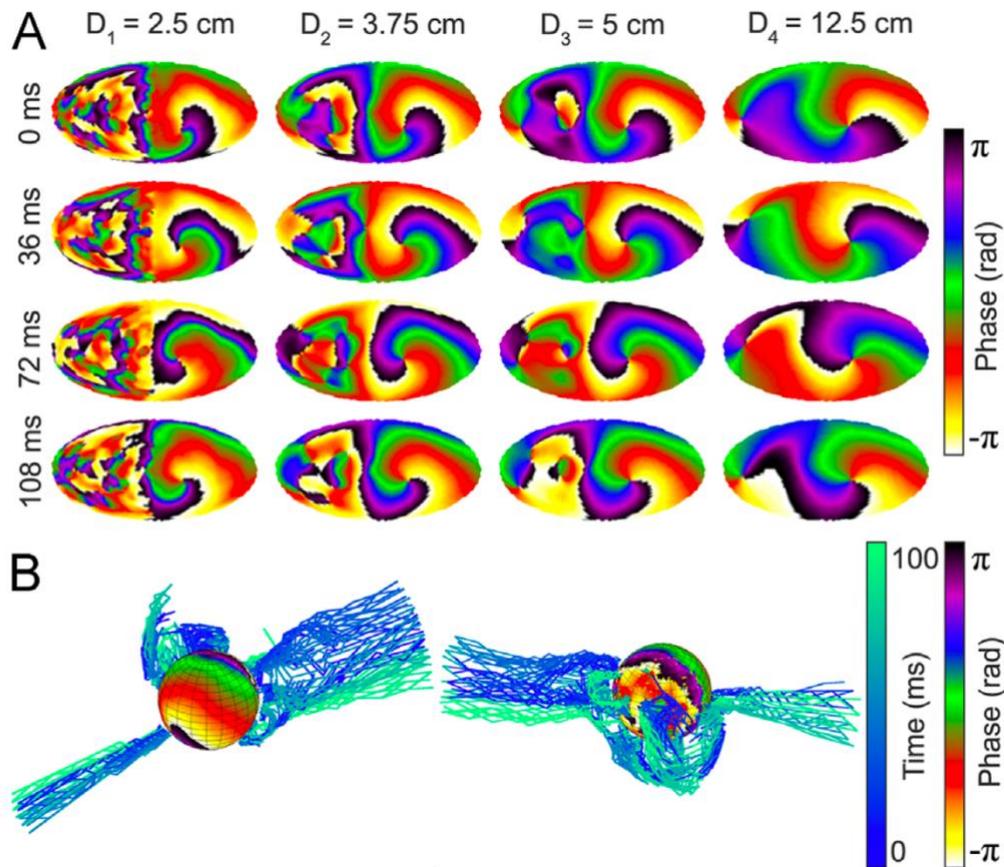


Figura 10. A. Mapas de fase para 4 instantes de tiempo y 4 radios diferentes con distancias crecientes respecto al epicardio. B. Mapas de fase esféricos del epicardio y evolución temporal de los filamentos. Extraído de Rodrigo et al. (2014).

Cabe destacar que a la hora de evaluar los resultados obtenidos del algoritmo basado en iAM e iFM, para el caso de simulación se hace comparando con respecto al *Gold Standard*, pero para el caso de pacientes, al no disponerse de los valores reales, se compara sobre las zonas calculadas mediante el algoritmo basado en SPs.

4.3.2. MÉTRICAS WOI Y WUI

Para la evaluación de los resultados se ha hecho uso de métricas específicas para el caso de uso, la WUI y la WOI (Figuera et al., 2016). Ambas métricas se han programado siguiendo las ecuaciones (9) y (10).

La WUI hace referencia al indicador de subestimación ponderada, es decir, el porcentaje de zonas con SPs reales no detectadas en toda la región de SPs, siendo $p(n)$ la probabilidad en el nodo n , A_n el área

referente al nodo n y FN (Falso Negativo) el conjunto de nodos pertenecientes a la zona de SPs real pero no a la estimada (Figuera et al., 2016):

$$WUI = 100 \frac{\sum_{n \in FN} \hat{p}(n) A_n}{\sum_{n \in FN} \hat{p}(n) A_n + \sum_{n \in TP} \hat{p}(n) A_n} (\%) \quad (9)$$

La WOI o indicador ponderado de sobreestimación se corresponde con el porcentaje de la región con SPs calculada erróneamente de toda la región de SPs, siendo FP (Falso Positivo) el conjunto de nodos pertenecientes a la zona estimada de SPs pero no a la real (Figuera et al., 2016):

$$WOI = 100 \frac{\sum_{n \in FP} \hat{p}(n) A_n}{\sum_{n \in FP} \hat{p}(n) A_n + \sum_{n \in TP} \hat{p}(n) A_n} (\%) \quad (10)$$

Además, puesto que para la evaluación del algoritmo en el estudio de Quintanilla et al. (2019) se han escogido indicadores de sensibilidad y especificidad, en el presente trabajo también se ha hecho uso de los mismos. La sensibilidad es un indicador empleado habitualmente en epidemiología para observar la probabilidad de detección de una prueba de sujetos patológicos. Para el caso estudiado, hace referencia a la probabilidad de determinar como zona de actividad reentrante una zona que verdaderamente es mantenedora de la FA. Y la especificidad es el indicador que mide la probabilidad de detección de sujetos sanos, y para este caso concreto la probabilidad de determinar como zona sin actividad reentrante una región que verdaderamente no es mantenedora de la FA. En las ecuaciones 11 y 12 se muestran las fórmulas de sensibilidad y especificidad respectivamente, las cuales emplearemos para comparar los resultados calculados con los obtenidos en Quintanilla et al. (2019):

$$Sensibilidad = 100 \frac{TP}{TP+FN} (\%) \quad (11)$$

$$Especificidad = 100 \frac{TN}{TN+FP} (\%) \quad (12)$$

Cabe destacar que para la WUI y WOI interesará obtener los valores mínimos posibles, mientras que para sensibilidad y especificidad conviene maximizarlos.

4.3.3. CÁLCULO DE TIEMPOS DE COMPUTACIÓN

El último criterio de evaluación del algoritmo que se ha empleado son los tiempos de computación. Se han obtenido tanto para simulación como para pacientes, mediante las funciones `tic` y `toc` en Matlab, que devuelven el tiempo transcurrido en milisegundos al aplicar el algoritmo. Cabe destacar que se han calculado estos tiempos en la misma computadora para realizar la comparación de manera más precisa evitando que la utilización de otras máquinas con su consiguiente variación de los resultados pueda afectar a la comparativa y evaluación.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

5.1. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE ROTORES EN FA MEDIANTE IFM E IAM

5.1.1. OBTENCIÓN DE TIEMPOS DE ACTIVACIÓN

Para la detección de rotores mediante un algoritmo basado en iAM e iFM se han empleado 30 señales simuladas de fibrilación auricular, cada una con 2048 nodos y 2001 muestras, y una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Análogamente, para pacientes se han utilizado 24 señales ECGi de una base de datos de pacientes con FA de 4s de duración y $F_s=1000\text{Hz}$ y se han hallado los lugares con mayor probabilidad de existencia de rotores.

En esta sección mostramos dos ejemplos de los cálculos obtenidos gráficamente en Matlab, uno sobre un segmento de una de las señales EGM de simulación y el otro sobre un segmento de una de las señales ECGi de la base de datos de pacientes.

En la Figura 11, podemos observar un ejemplo de la señal de entrada EGM de simulación, su respectiva pendiente negativa absoluta (ANS) y esta misma con los puntos de activación marcados en rojo. Los tiempos de activación se corresponden con aquellos instantes temporales en los que se detecta un máximo en la ANS y que cumplen con los criterios expuestos en el anterior capítulo. Para las condiciones de determinación de los puntos de activación se ha calculado el RP_{\min} y la ANS_{\min} . Los tiempos de activación han sido empleados para el posterior cálculo de la FM.

De forma análoga en la Figura 12 se presenta la señal ECGi, con su correspondiente ANS con y sin marcas. Se puede observar que la señal de entrada EGM en simulación es de menor amplitud y duración y presenta picos más diferenciados y más distantes entre sí en comparación con la ECGi en pacientes. Esto se ve reflejado en sus respectivas ANS, mostrando la de pacientes picos más próximos. Para seleccionar de entre todos los máximos de la ANS aquellos que corresponden a puntos de activación, se ha hecho uso de el RP_{\min} y la ANS_{\min} , empleándose el primero como el mínimo intervalo tiempo que ha de transcurrir entre dos puntos de activación, y la segunda como el mínimo de amplitud que ha de poseer un máximo para ser considerado punto de activación.

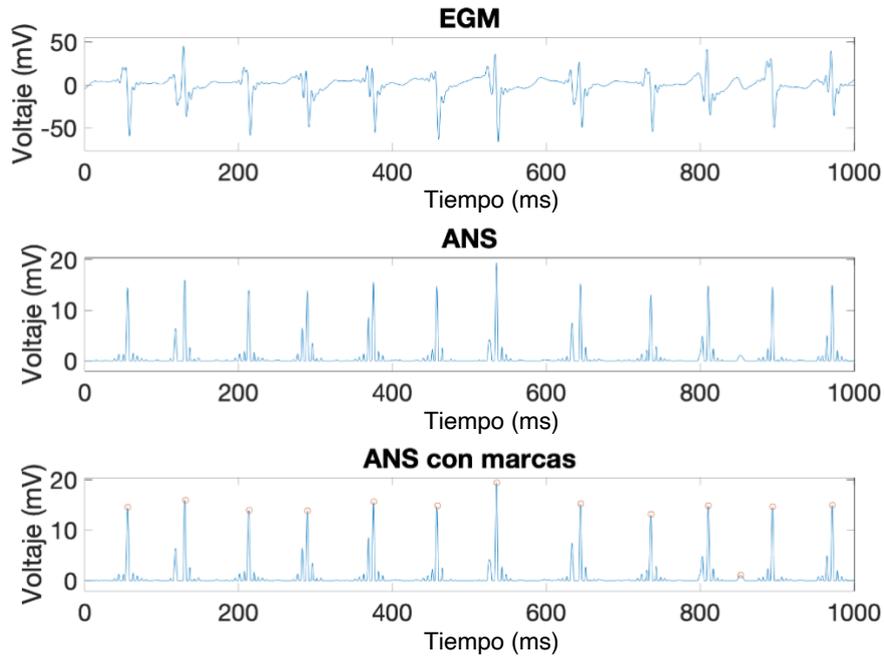


Figura 11. Gráfico EGM, ANS y ANS con marcas para un segmento de señal de simulación. EGM como señal de entrada EGM, ANS calculada y ANS con puntos de activación marcados (rojo).

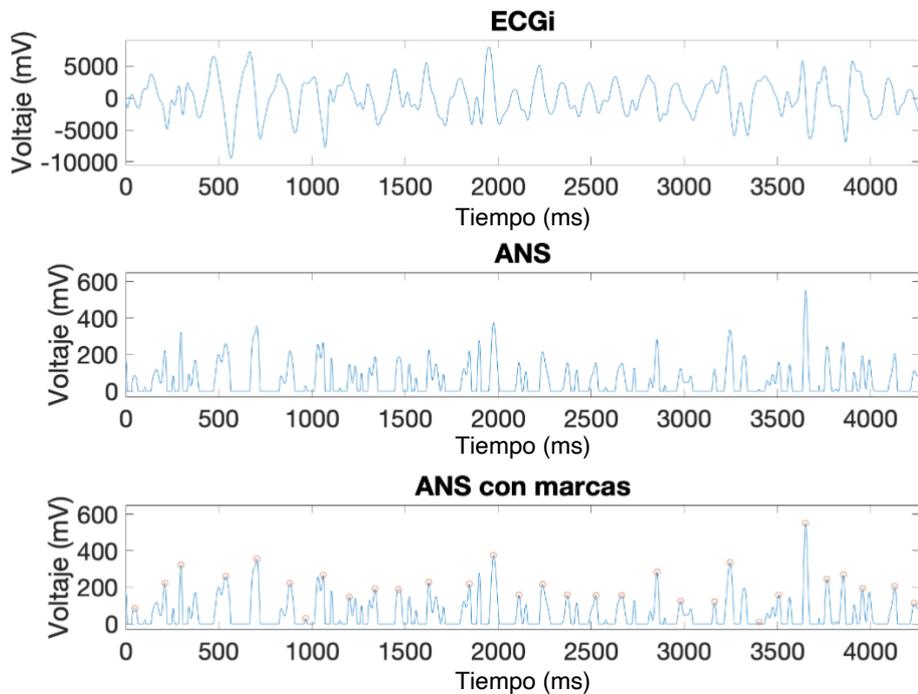


Figura 12. Gráfico ECGi, ANS y ANS con marcas para un segmento de señal de paciente. ECGi como señal de entrada ECGi, ANS calculada y ANS con puntos de activación marcados (rojo).

Una vez hallados los puntos de activación se ha procedido a identificarlos en su respectiva señal cardíaca junto con sus mínimos (Figuras 13 y 14).

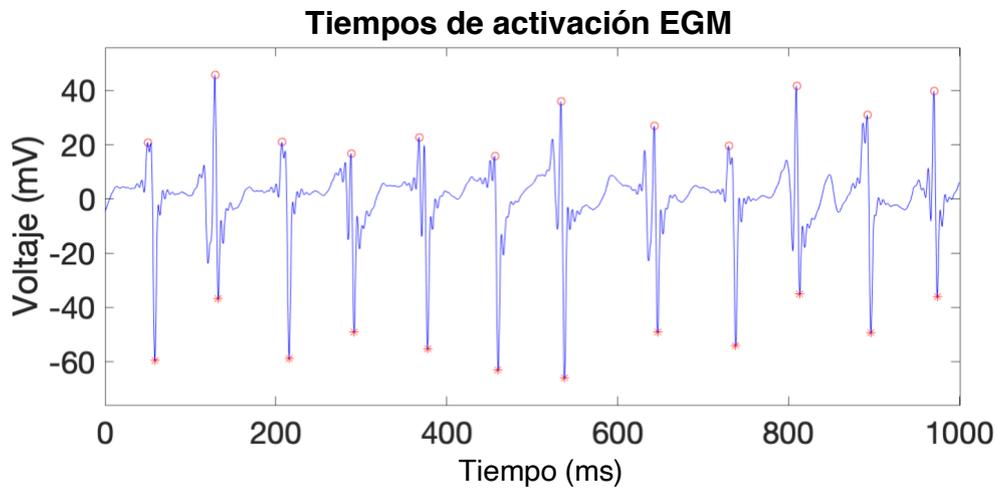


Figura 13. Gráfico EGM con tiempos de activación. Señal EGM de simulación con puntos de activación marcados (rojo).

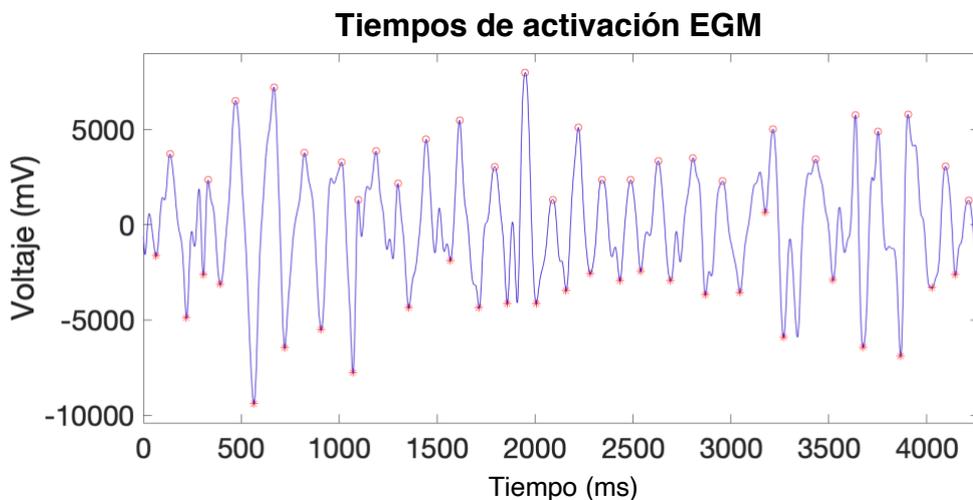


Figura 14. Gráfico ECGi con tiempos de activación. Señal ECGi de paciente con puntos de activación marcados (rojo).

5.1.2. OBTENCIÓN DE LA iFM Y LA iAM

Tras haber obtenido los tiempos de activación de cada segmento de la señal cardíaca, se ha llevado a cabo el cálculo de la iFM y la iAM. Para ello, en primer lugar se ha obtenido la envolvente unipolar UE(t) expresada en milivoltios (mV). Dicha envolvente se ha calculado a partir de la interpolación de los máximos correspondientes a los tiempos de activación y los mínimos de la señal EGM, marcados

en las Figuras 13 y 14. Los ejemplos de UE obtenidas en simulación y paciente se muestran en las Figuras 15 y 16 respectivamente.

La UE para simulación presenta un menor número de picos y también menor amplitud que la UE en pacientes, debido a la menor diferencia entre máximos y mínimos que existe en la EGM de simulación respecto con la ECGi de pacientes.

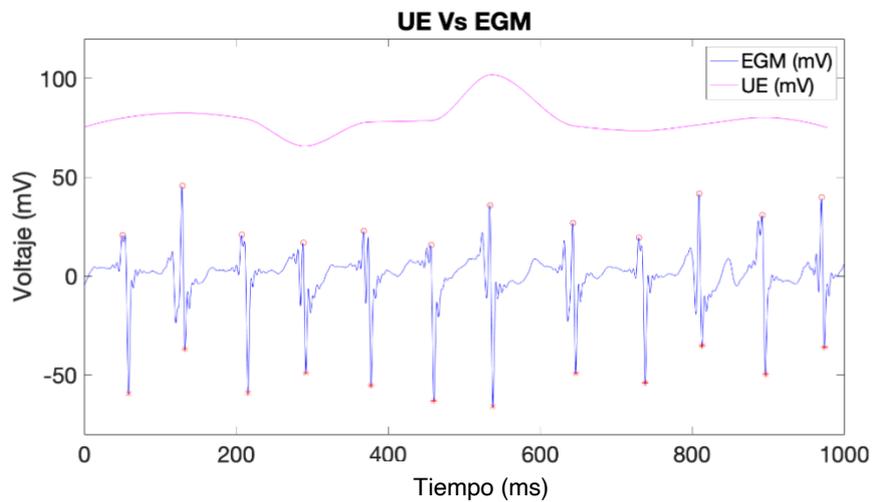


Figura 15. Gráfico UE Vs EGM. EGM como señal de entrada y Envoltura Unipolar obtenida a partir de EGM de simulación.

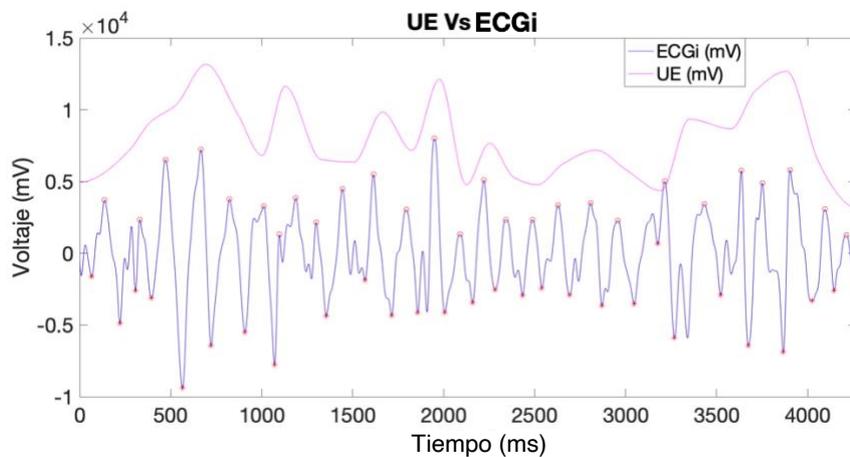


Figura 16. Gráfico UE Vs ECGi. Envoltura Unipolar obtenida a partir de ECGi de paciente.

El siguiente paso ha consistido en la obtención de la FM, resultado de la cosinusoide con sus máximos y mínimos situados temporalmente en los instantes de activación. Dos ejemplos comparativos entre la FM y su señal cardíaca de entrada pueden visualizarse en las Figuras 17 y 18.

En pacientes se observa una FM más contraída que en simulación, debido al mayor número de picos en la señal ECGi de pacientes que en la EGM de simulación.

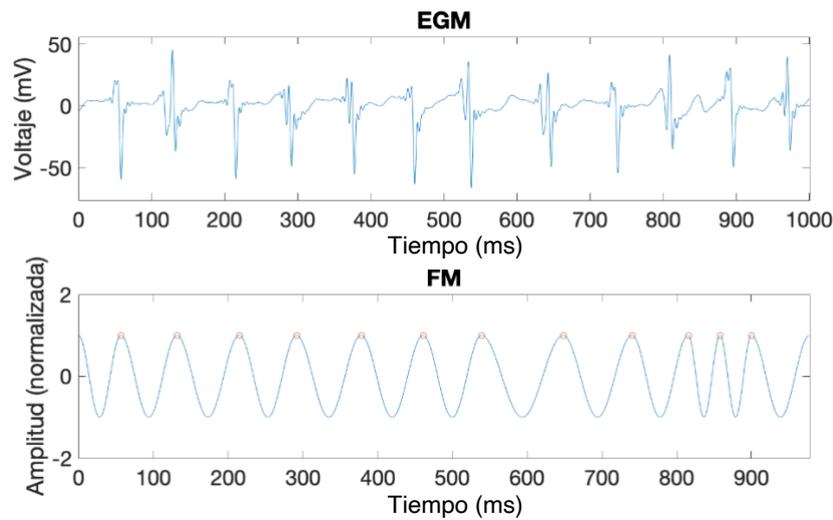


Figura 17. Gráfica comparativa EGM y FM. EGM como señal de entrada EGM de simulación y Modulación de Frecuencia de la señal EGM.

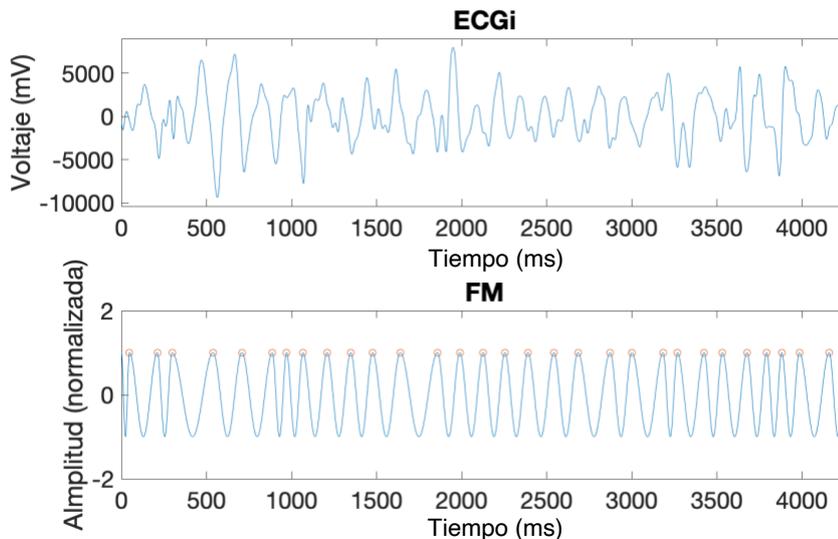


Figura 18. Gráfica comparativa de ECGi y FM. ECGi como señal de entrada ECGi de paciente y Modulación de Frecuencia de la señal ECGi.

Posteriormente se ha llevado a cabo el cálculo de la señal modulada en amplitud y frecuencia FM|AM, representada en las Figuras 19 y 20. La AM se ha obtenido a partir de la UE y su inversión -UE, y después se ha realizado su producto con la FM para dar lugar a la señal FM|AM. Las unidades de FM y AM son arbitrarias (a.u.) pues se han obtenido ya de forma normalizada (Quintanilla et al., 2019).

En las Figuras 19 y 20 se puede observar que en el caso de pacientes ha resultado una mayor amplitud de AM y FM.

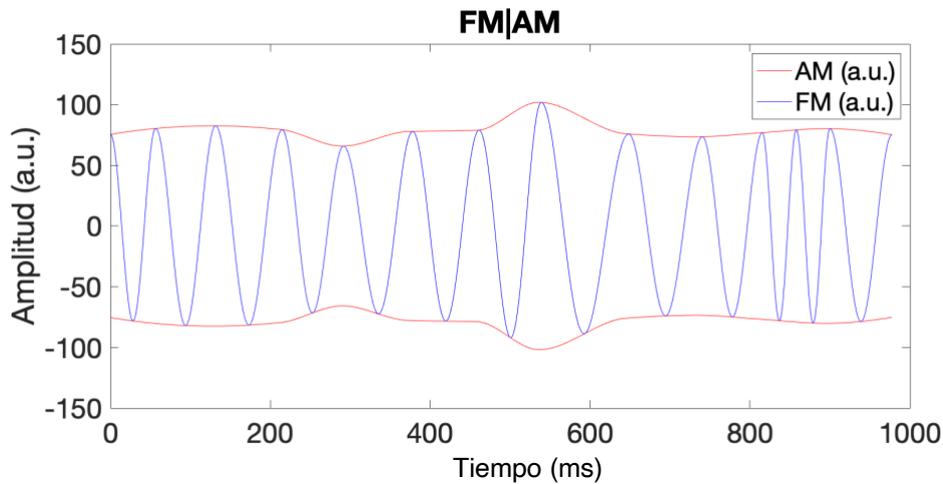


Figura 19. Gráfica FM Vs AM. Modulación de frecuencia y amplitud obtenidas a partir de la señal EGM de simulación.

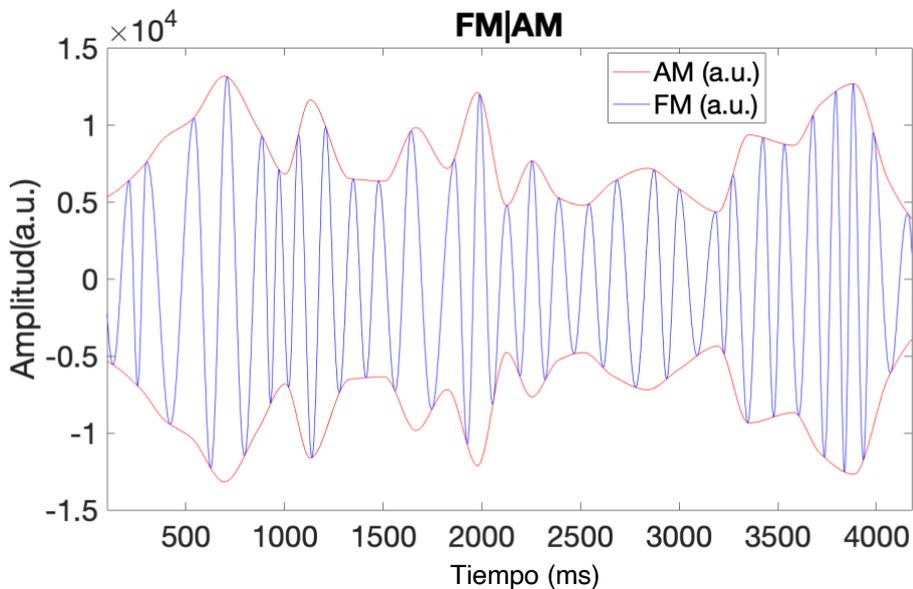


Figura 20. Gráfica FM Vs AM. Modulación de frecuencia y amplitud obtenidas a partir de la señal ECGi de paciente.

Una vez calculadas la AM y la FM se han podido hallar la iFM y la iAM.

La iFM se ha calculado según la Ecuación 6 y se ha representado mediante un gráfico escalonado. De forma análoga, la iAM se ha obtenido aplicando la Ecuación 8. Podemos observar ambas modulaciones en las Figuras 21 y 22. A partir de ellas se puede proceder a valorar la posible presencia de rotors.

En las Figuras 21 y 22 se puede observar que, para el caso de simulación, el valor máximo de iAM no llega a sobrepasar el 40%, mientras que en pacientes la iAM sí llega a alcanzar el 60%. Además, la iFM en pacientes sobrepasa los 10 Hz en un mayor número de instantes que en el caso de simulación. Por ello los umbrales a establecer variarán según se trate de una señal de simulación o de pacientes.

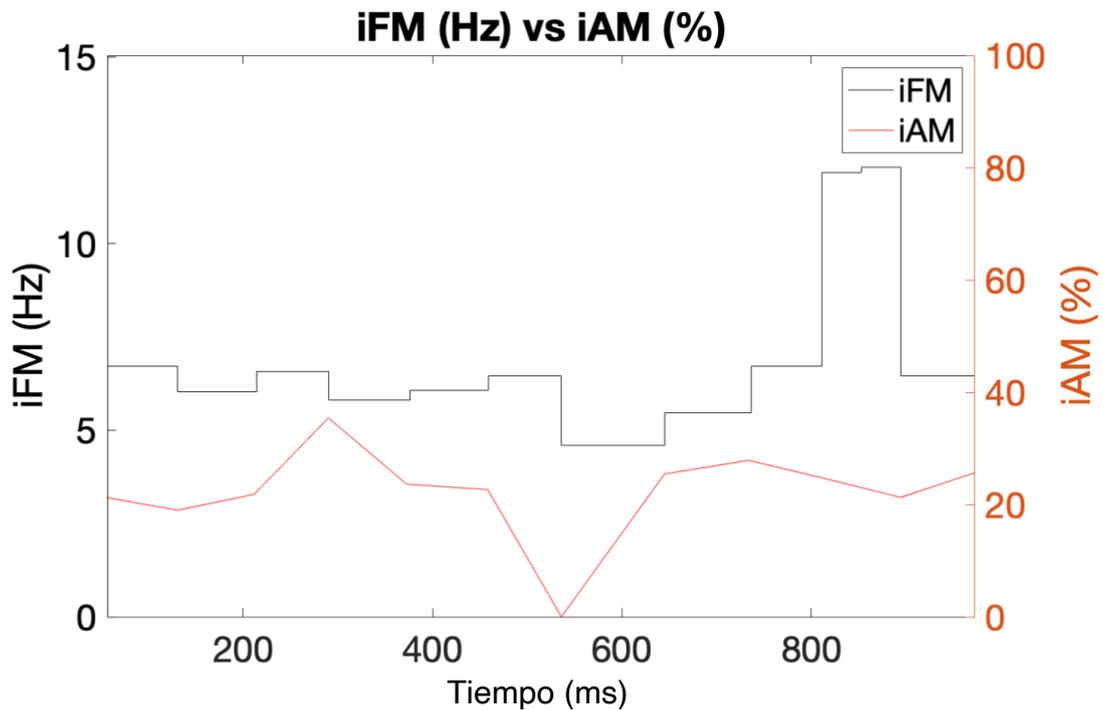


Figura 21. Gráfica comparativa de iFM e iAM. Comparación de la iFM (Hz) y la iAM (%) obtenidas a partir de la señal EGM de simulación.

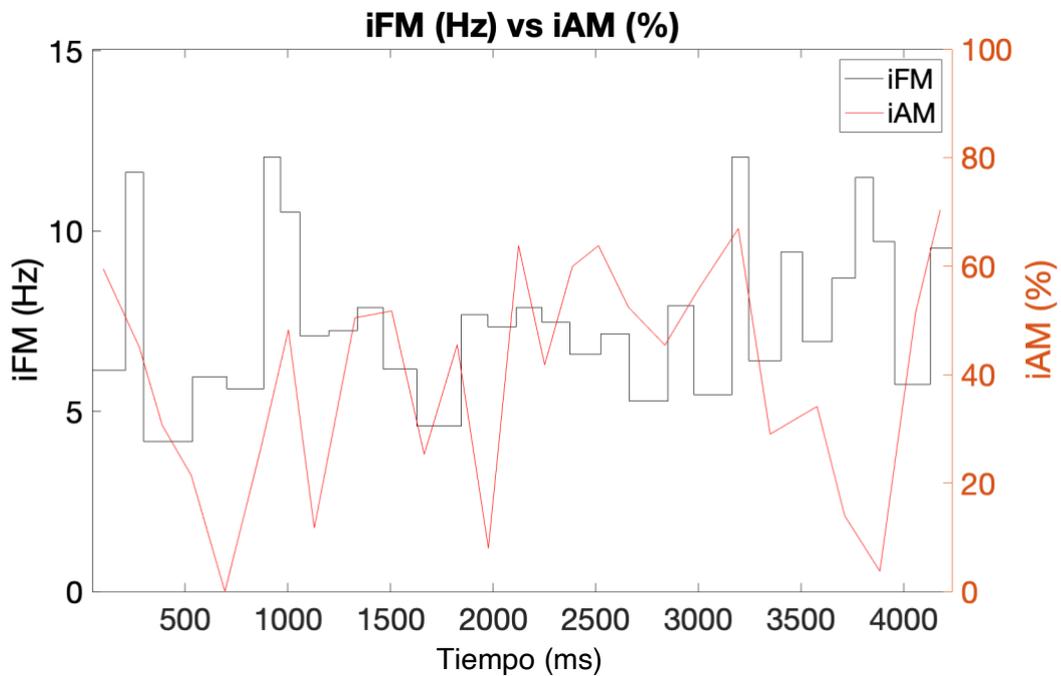


Figura 22. Gráfica comparativa de iFM e iAM. Comparación de la iFM (Hz) y la iAM (%) obtenidas a partir de la señal ECGi de paciente.

5.1.3. OBTENCIÓN DE LA HUELLA ROTACIONAL

Para la detección de rotores, se han valorado conjuntamente los resultados de iFM e iAM en cada segmento de la señal. Se han aplicado las condiciones A y B presentadas en el apartado 4.1.4. con distintos umbrales. El algoritmo desarrollado permite introducir los umbrales de iAM e iFM deseados.

Se han extraído resultados de las zonas en las que se cumplen la condición A, la B, una u otra (OR) o ambas simultáneamente (AND). Después se han representado en 3D sus histogramas a partir de la geometría de las aurículas. En las Figuras 23 y 24 podemos observar un ejemplo de los resultados de simulación y paciente respectivamente, para la unión de ambas condiciones (Condition A or B), con distintos umbrales de iAM e iFM. Las zonas saturadas (color rojo) son las que cumplen las condiciones y por tanto presentan una mayor probabilidad de existencia de rotores.

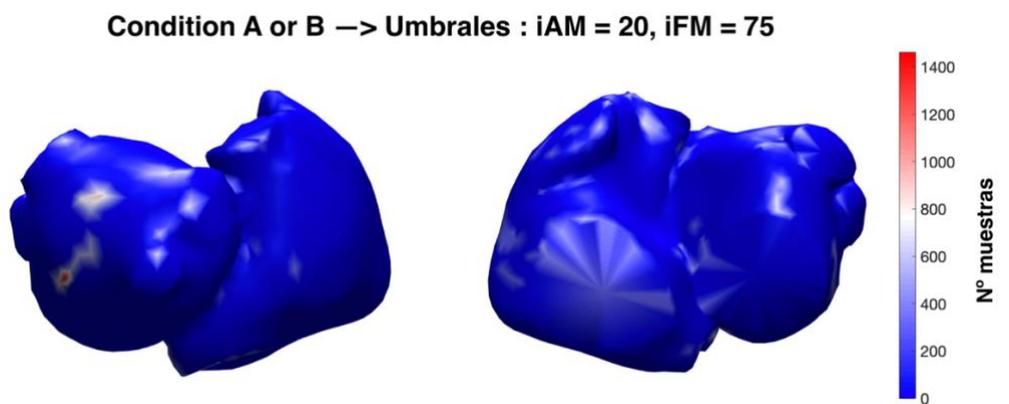


Figura 23. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de una simulación para umbral iAM = 30 (%) y umbral iFM = 80 (percentil). **A.** Condiciones A o B (cara anterior). **B.** Condiciones A o B (cara posterior).

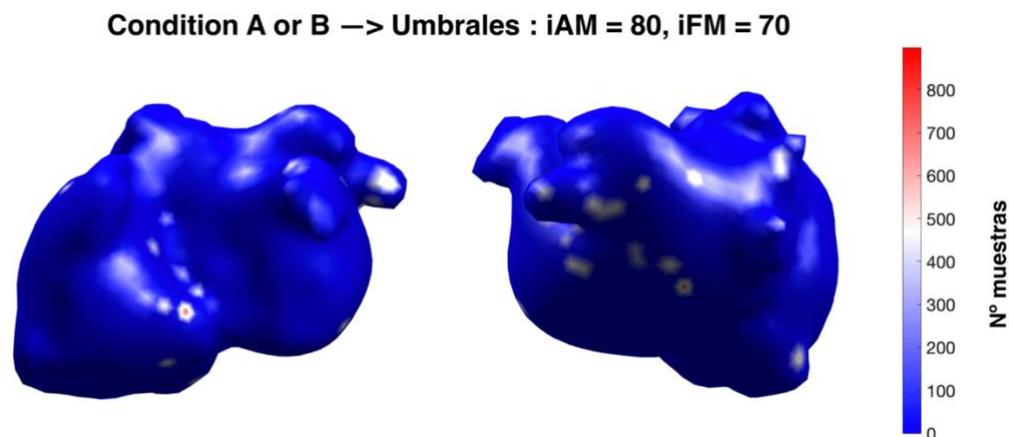


Figura 24. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral iAM = 80 (%) y umbral iFM = 70 (percentil). **A.** Condiciones A o B (cara anterior). **B.** Condiciones A o B (cara posterior).

5.2. OBTENCIÓN DE UMBRALES ÓPTIMOS DE IFM E IAM PARA EL CÁLCULO DE ROTORES

5.2.1. UMBRALES ÓPTIMOS DE IAM E IFM EN SIMULACIONES

Para el cálculo de los umbrales de IAM e IFM óptimos en simulación, se ha programado un algoritmo iterativo que reduce los umbrales hasta alcanzar un porcentaje de rotores de 0.5% mínimo sobre la geometría de la aurícula. Se han comparado gráficamente los resultados obtenidos con los rotores reales de la simulación calculados con el algoritmo de referencia.

En las figuras de esta sección se presentan comparativas entre rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs y los rotores obtenidos mediante el algoritmo basado en IAM e IFM. Se han escogido algunos de los resultados más representativos de entre todos los umbrales de IAM e IFM probados. Además, para simulación el algoritmo iterativo automático ha situado los umbrales óptimos de IAM entre el 10% y el 30%, y el de IFM entre el percentil 70 y el percentil 80.

Las figuras de la izquierda se corresponden con las vistas de las aurículas desde la cara anterior, y las figuras de la derecha con la cara posterior.

Se puede apreciar que en la Figura 25, para el caso de simulación, con los umbrales empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019), no se detectan actividad reentrante. Para las condiciones A y A OR B se localizan puntos en la parte inferior que no se corresponden al rotor principal del *Gold Standard*. Sin embargo, para umbrales de IAM = 30 % e IFM = percentil 80 (Figura 26), sí se detectan con las condiciones B y “A or B” una zona de posible presencia de rotores en la aurícula izquierda, que coincide con la del *Gold Standard* obtenida mediante el algoritmo basado en SPs.

También se aprecia que la condición más restrictiva y que por tanto muestra menor número de zonas de posibilidad de existencia de rotores es la “Condition A and B”, intersección de condiciones A y B, y la menos restrictiva se trata de la “Condition A or B”, la unión de condiciones. Y por otro lado a umbrales más altos de IAM e IFM la detección es menor.

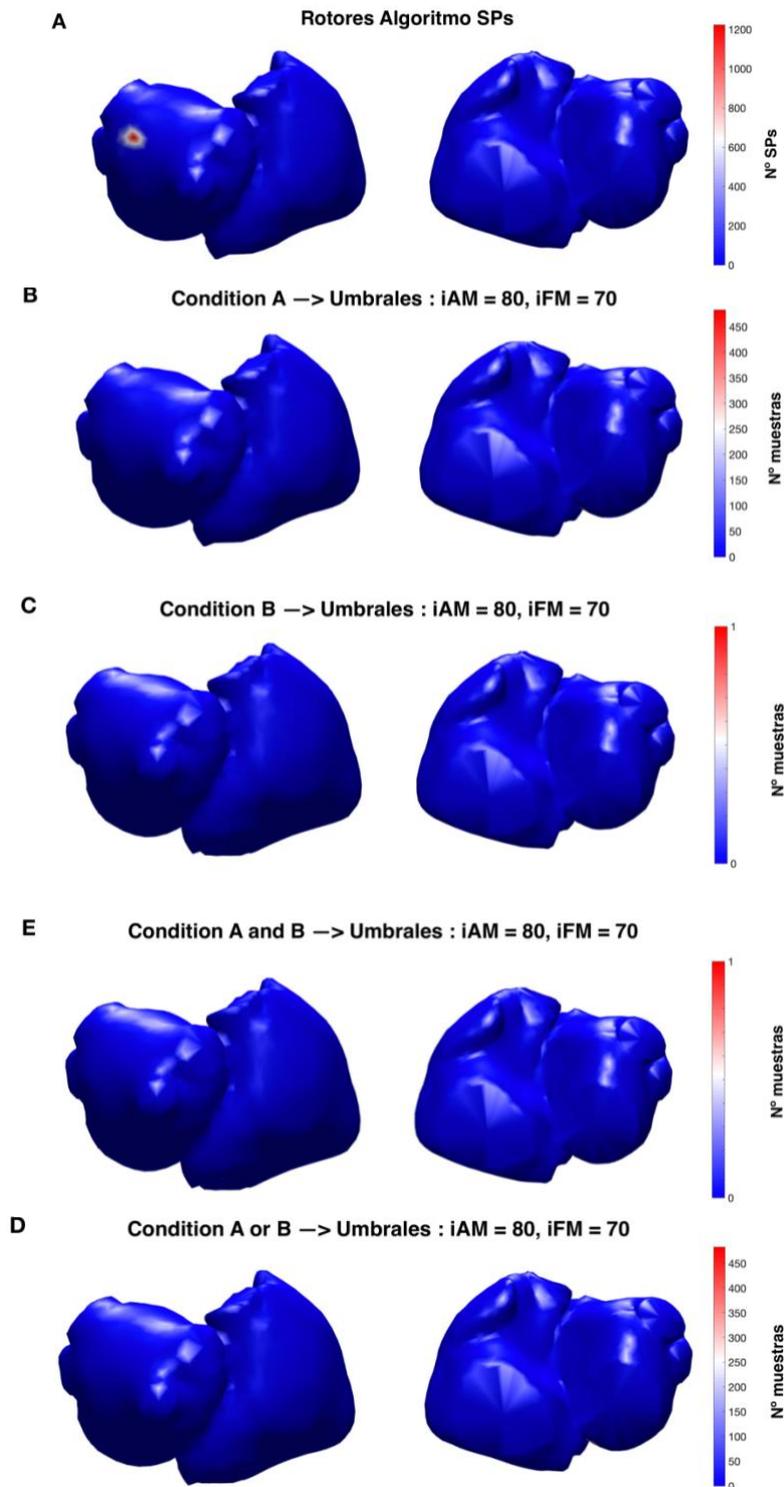


Figura 25. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de una simulación para los umbrales del estudio de Quintanilla et al.(2019), $\text{umbral}_{iAM} = 80$ (%) y $\text{umbral}_{iFM} = 70$ (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs (*Gold Standard*). **A.** Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. **B.** Condición A. **C.** Condición B. **D.** Condiciones A o B. **E.** Condiciones A y B.

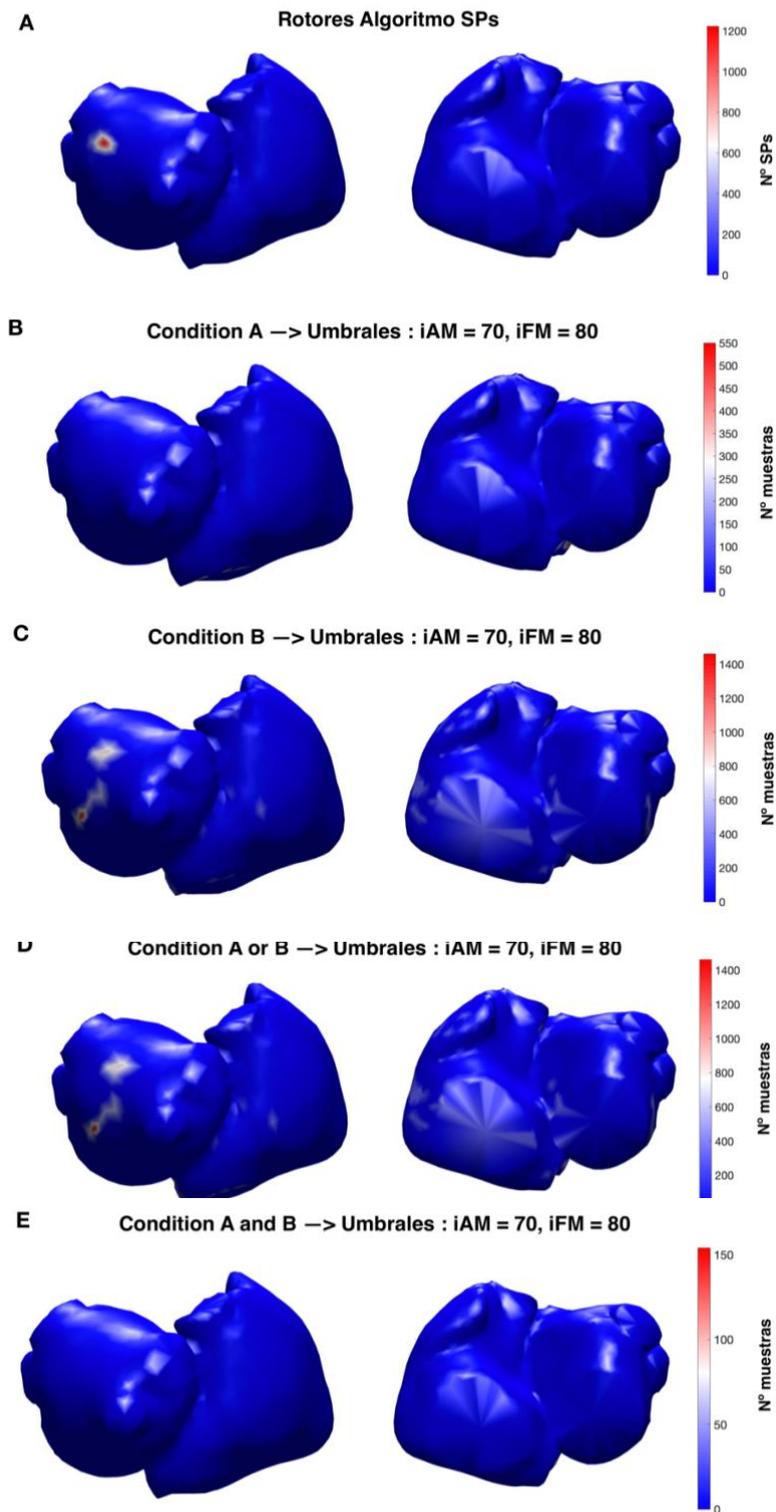


Figura 26. Representación gráfica 3D de rotors detectados en las aurículas de una simulación para $\text{umbral}_{iAM} = 20$ (%) y $\text{umbral}_{iFM} = 75$ (percentil) y comparativa con rotors calculados mediante un algoritmo basado en SPs (**Gold Standard**). **A.** Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. **B.** Condición A. **C.** Condición B. **D.** Condiciones A o B. **E.** Condiciones A y B.

5.2.2. UMBRALES ÓPTIMOS DE IAM E IAM EN BASE DE DATOS DE PACIENTES PERSONALIZEAF

En la Figura 27 se muestran las comparativas entre los rotores calculados mediante un método basado en SPs (Figura 27 A) y los rotores obtenidos al emplear el algoritmo basado en iAM e iFM para los umbrales empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019); iAM = 80 % e iFM = percentil 70, para la Condición A (Figura 27 B), Condición B (Figura 27 C, Condición A o B (Figura 27 D) y Condición A y B (Figura 27 E). Las figuras de la izquierda se corresponden con las vistas de las aurículas desde la cara anterior, y las figuras de la derecha con la cara posterior.

De forma análoga se muestran las comparativas para umbrales iAM = 70 % e iFM = percentil 80 (Figura 28), umbrales iAM = 50 % e iFM = percentil 80 (Figura 29) y finalmente umbrales iAM = 30 % e iFM = percentil 80 (Figura 30).

En las figuras se aprecia un mayor número de zonas saturadas (rojas) a menores umbrales de iAM. Además, para la condición más restrictiva (Condition A and B) que corresponde con la intersección de condiciones A y B), se observan menos zonas detectadas como posibles lugares de existencia de rotores.

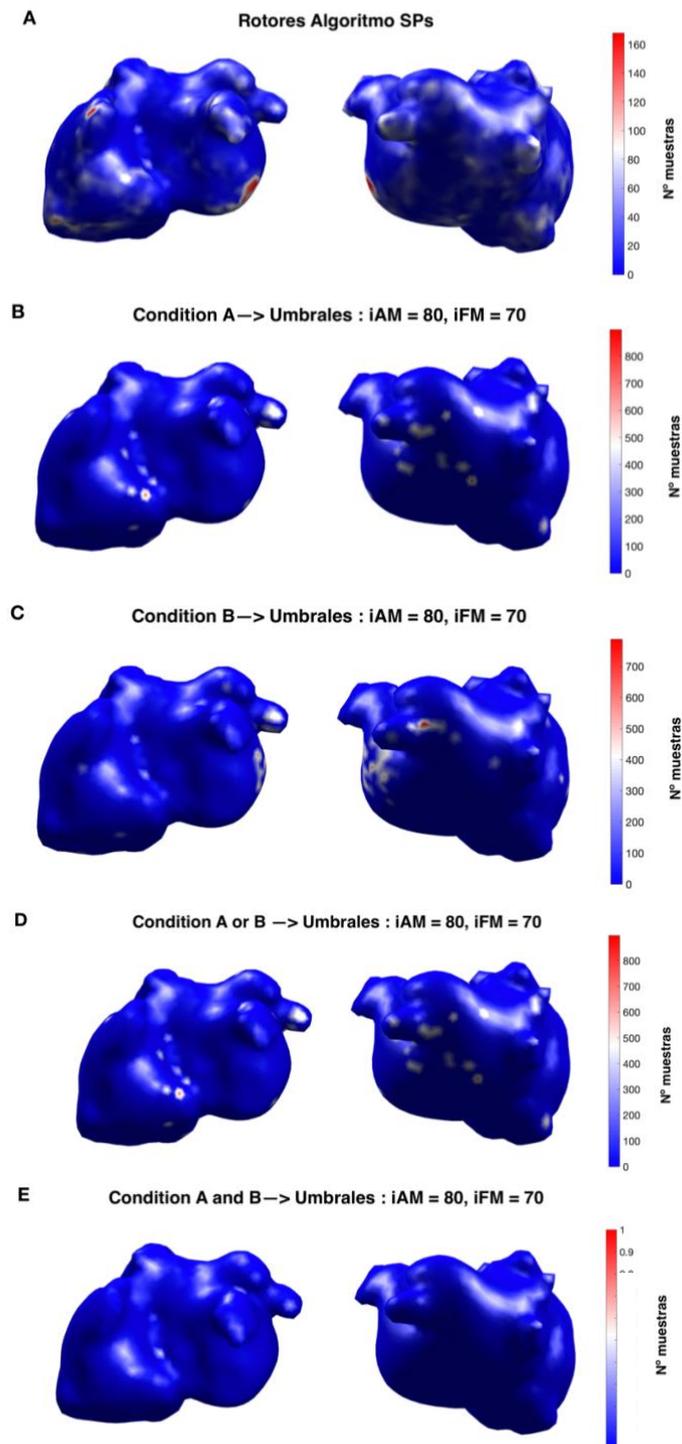


Figura 27. Representación gráfica 3D de rotors detectados en las aurículas de un paciente para los umbrales del estudio de Quintanilla et al. (2019), umbral_{iAM} = 80 (%) y umbral_{iFM} = 70 (percentil) y comparativa con rotors calculados mediante un algoritmo basado en SPs. **A.** Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. **B.** Condición A. **C.** Condición B. **D.** Condiciones A o B. **E.** Condiciones A y B.

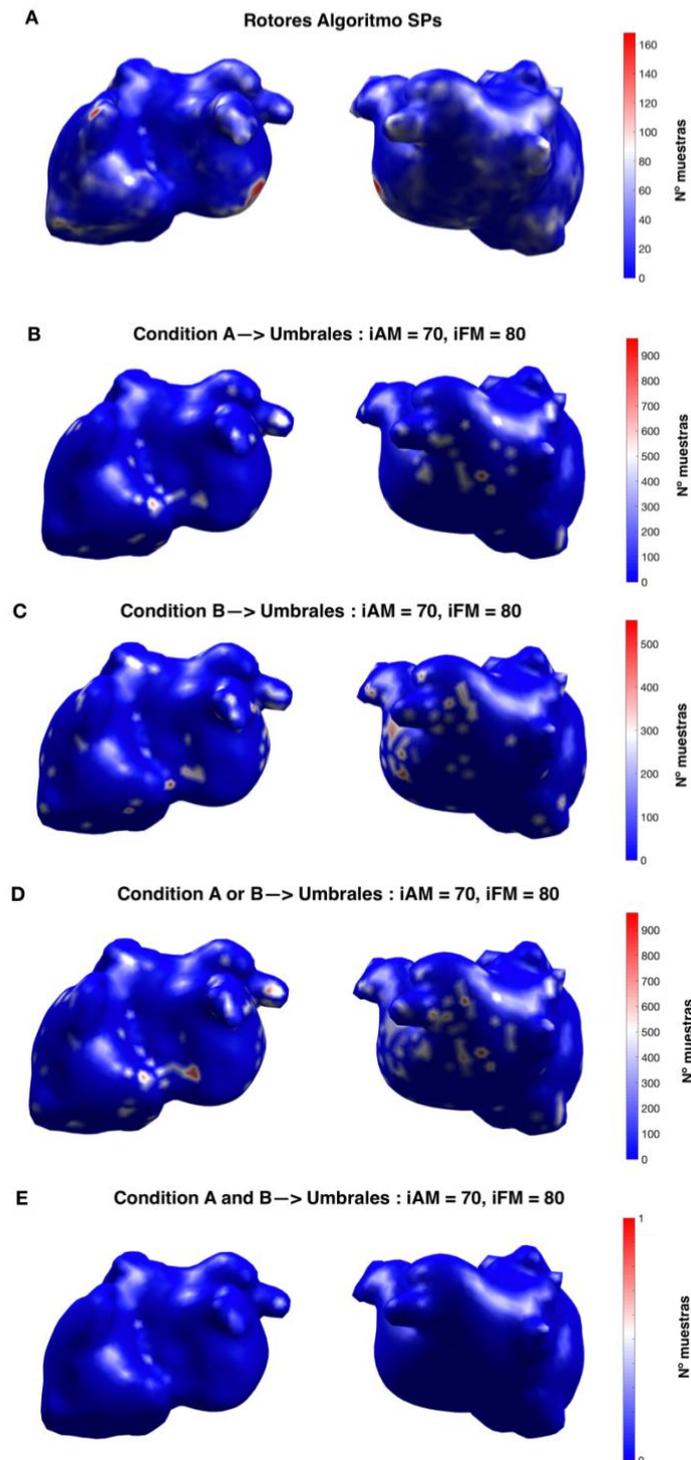


Figura 28. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para $\text{umbral}_{iAM} = 70$ (%) y $\text{umbral}_{iFM} = 80$ (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs. **A.** Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. **B.** Condición A. **C.** Condición B. **D.** Condiciones A o B. **E.** Condiciones A y B.

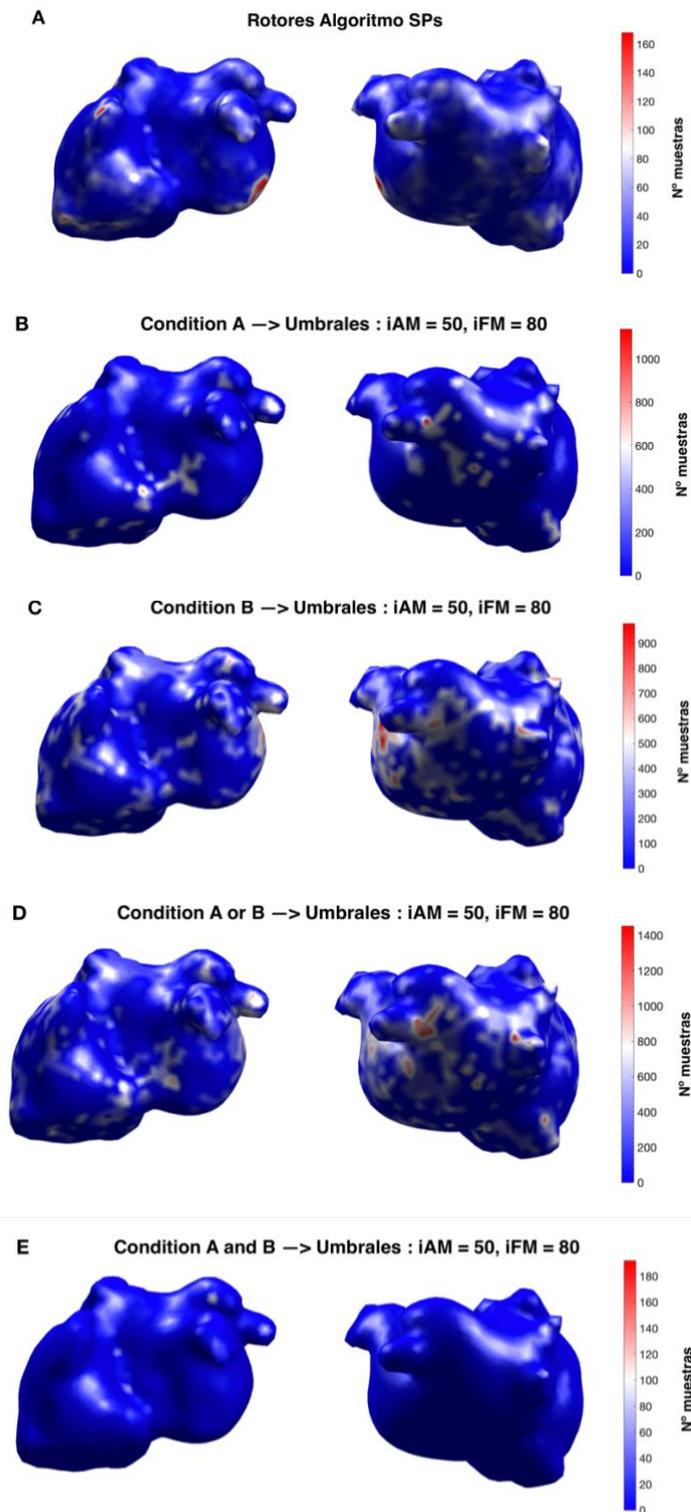


Figura 29. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para umbral $iAM = 50$ (%) y umbral $iFM = 80$ (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs **A.** Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. **B.** Condición A. **C.** Condición B. **D.** Condiciones A o B. **E.** Condiciones A y B.

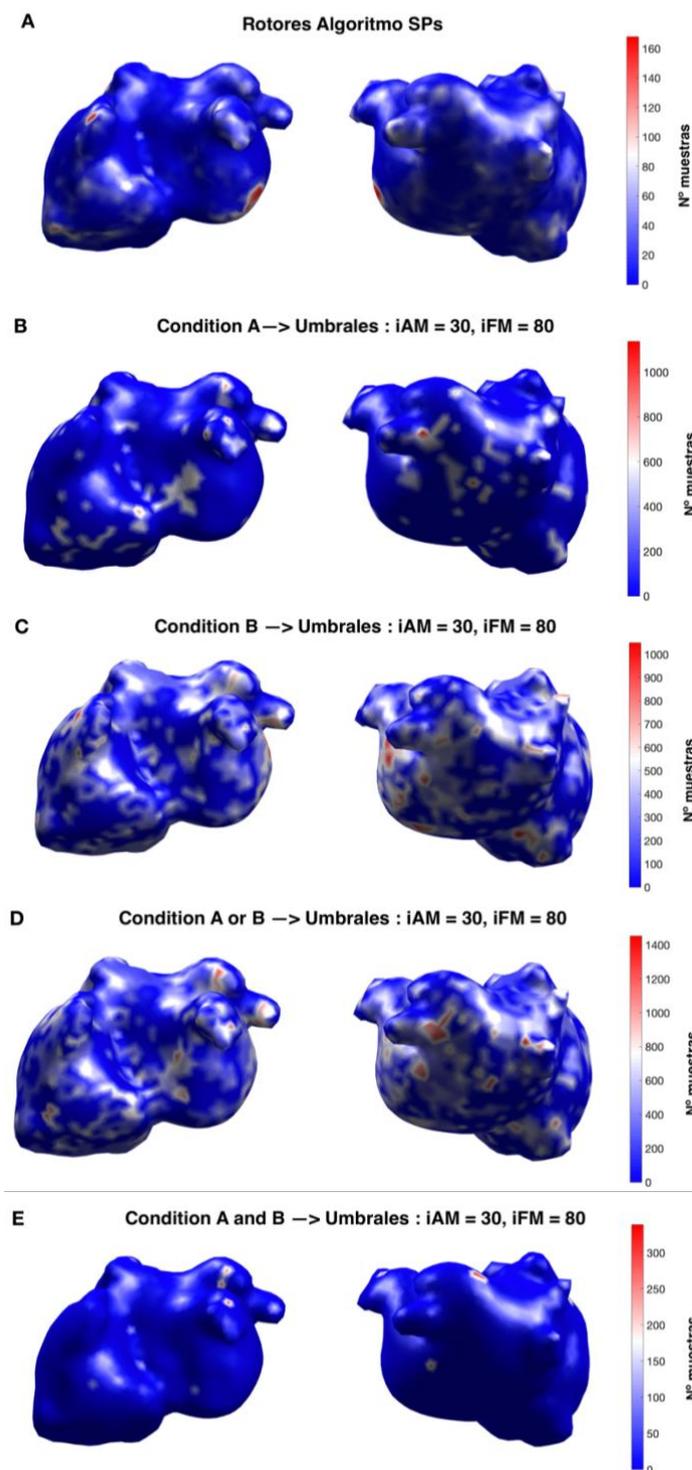


Figura 30. Representación gráfica 3D de rotores detectados en las aurículas de un paciente para $\text{umbral}_{iAM} = 30$ (%) y $\text{umbral}_{iFM} = 80$ (percentil) y comparativa con rotores calculados mediante un algoritmo basado en SPs. A. Rotores detectados mediante el algoritmo basado en SPs. B. Condición A. C. Condición B. D. Condiciones A o B. E. Condiciones A y B.

5.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN IAM E IFM

5.3.1. RESULTADOS DE WUI Y WOI

Las métricas de WUI y WOI (Ecuaciones 9 y 10) han sido empleadas para evaluar la precisión del algoritmo a la hora de detectar rotores. Además, con ello se han comparado distintos umbrales con el objetivo de observar cuál de ellos es más conveniente para cada caso.

En las 30 simulaciones se han comparado los resultados obtenidos con umbrales de iAM e iFM calculados automáticamente, y con los umbrales empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019).

Análogamente, en los 24 pacientes se han utilizado los siguientes casos: umbral_{iAM} = 30 (%) y umbral_{iFM} = 80 (pctl), umbral_{iAM} = 50 (%) y umbral_{iFM} = 80 (pctl), umbral_{iAM} = 70 (%) y umbral_{iFM} = 80 (pctl) y los umbrales del estudio de Quintanilla et al. (2019). Se representan las 4 condiciones posibles (Condiciones A, B, A o B y A y B).

Se han representado diagramas de caja y bigotes que marcan la mediana (línea central) y el rango intercuartil (caja) para WUI (Figuras 31- 33) y WOI (Figuras 34 - 36).

Se puede apreciar en las siguientes figuras que para las condiciones más restrictivas (Condition A and B), se obtienen superiores WUI e inferiores WOI, al contrario que para condiciones menos restrictivas (Condition A or B). También se puede observar que a menores umbrales de iAM e iFM se obtienen menores WUI y mayores WOI.

Así, las menores WUI en simulación se han dado para la unión de condiciones (Condition A or B) con umbrales automáticos (umbral_{iAM} entre el 10 y 30 % y umbral_{iFM} entre el percentil 70 y 80), resultando la media mínima de WUI del 88,16%. En pacientes las menores WUI se han obtenido de nuevo para la unión de condiciones (Condition A or B) con umbrales de iAM del 30 % e iFM de percentil 80, con una media mínima de WUI del 52,16%. Y los menores WOI, tanto en simulación como en pacientes para la intersección de condiciones (Condition A and B) con umbrales más altos, los empleados en Quintanilla et al. (2019), con umbral_{iAM} = 80 % y umbral_{iFM} = percentil 70 en simulación y para el caso umbral_{iAM} = 70% y umbral_{iFM} = percentil 80 en pacientes, con medias mínimas de WOI del 0% y del 6,05% respectivamente.

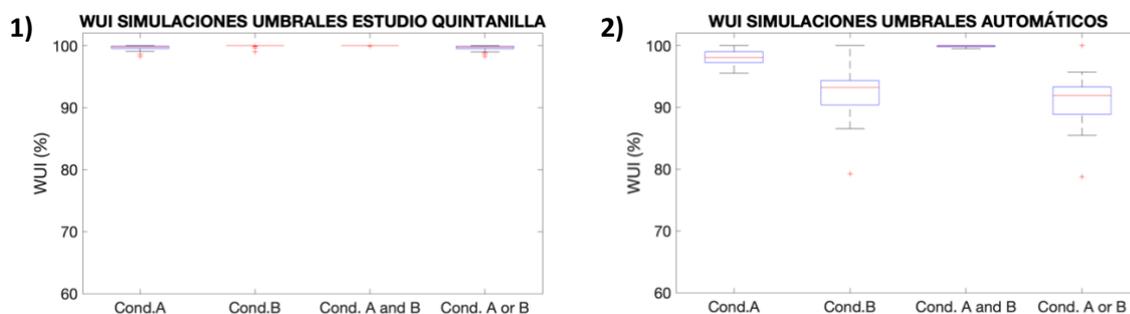


Figura 31. Diagramas de caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en simulaciones con **1)** con umbrales iAM e iFM empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019) (umbral_{iAM} = 80 (%),

umbral_{iFM} = 70 (percentil)) y **2)** umbrales _{iAM} e _{iFM} obtenidos automáticamente. Cond A. WUI para la condición A. Cond B. WUI para la condición B. Cond A and B. WUI para las condiciones A y B. Cond. A or B. WUI para las condiciones A o B.

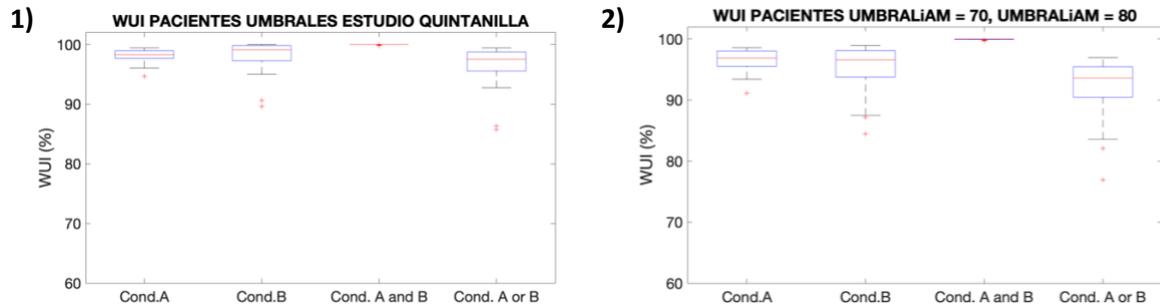


Figura 32. Digramas de caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en pacientes con **1)** umbrales empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019) (umbral_{iAM} = 80 (%), umbral_{iFM} = 70 (percentil)) y **2)** umbrales _{iAM} = 70% e _{iFM} = 80 (percentil). **Cond A.** WUI para la condición A. **Cond B.** WUI para la condición B. **Cond A and B.** WUI para las condiciones A y B. **Cond. A or B.** WUI para las condiciones A o B.

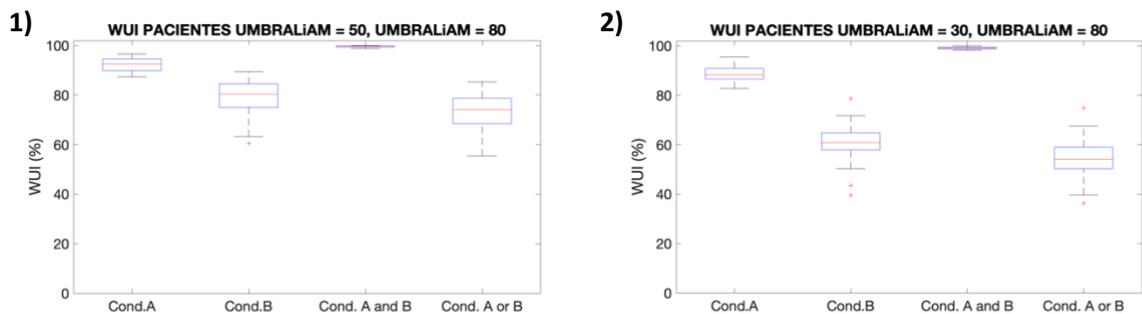


Figura 33. Digramas de caja y bigotes de WUI (%) para el cálculo de rotores en pacientes con **1)** umbrales _{iAM} = 50% e _{iFM} = 80 (percentil) y **2)** umbrales _{iAM} = 30% e _{iFM} = 80 (percentil). **Cond A.** WUI para la condición A. **Cond B.** WUI para la condición B. **Cond A and B.** WUI para las condiciones A y B. **Cond. A or B.** WUI para las condiciones A o B.

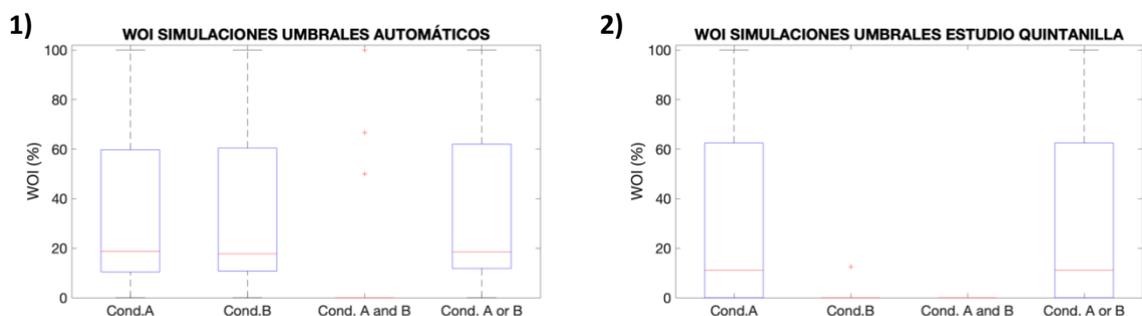


Figura 34. Digramas de caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en simulaciones con **1)** con umbrales _{iAM} e _{iFM} empleados en el estudio de Quintanilla et al. (2019) (umbral_{iAM} = 80 (%),

umbral_{iFM} = 70 (percentil) y **2)** umbrales _{iAM} e _{iFM} obtenidos automáticamente. **Cond A.** WOI para la condición A. **Cond B.** WOI para la condición B. **Cond A and B.** WOI para las condiciones A y B. **Cond. A or B.** WOI para las condiciones A o B.

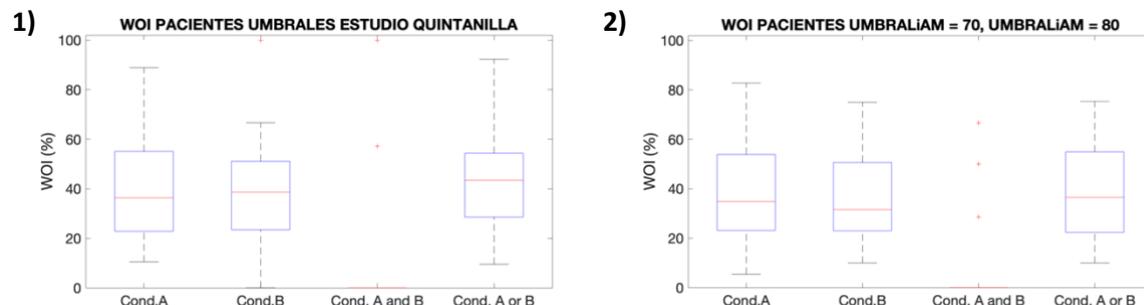


Figura 35. Digramas de caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en pacientes con **1)** umbrales _{iAM} = 50% e _{iFM} = 80 (percentil) y **2)** umbrales _{iAM} = 30% e _{iFM} = 80 (percentil). **Cond A.** WOI para la condición A. **Cond B.** WOI para la condición B. **Cond A and B.** WOI para las condiciones A y B. **Cond. A or B.** WOI para las condiciones A o B.

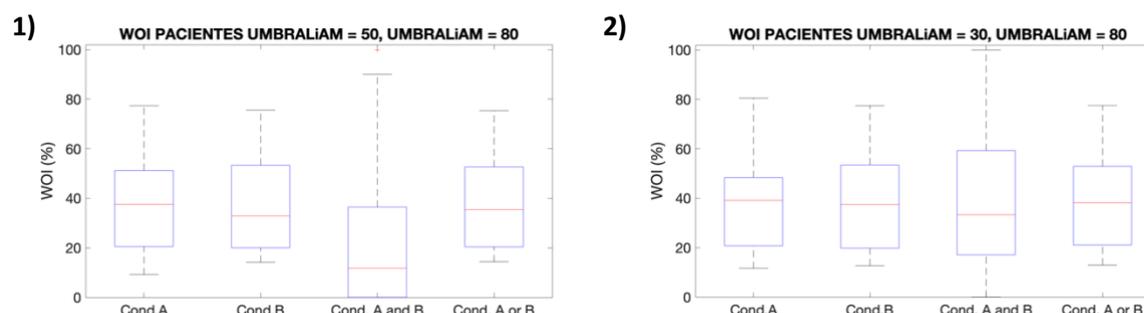


Figura 36. Digramas de caja y bigotes de WOI (%) para el cálculo de rotores en pacientes con **1)** umbrales _{iAM} = 50% e _{iFM} = 80 (percentil) y **2)** umbrales _{iAM} = 30% e _{iFM} = 80 (percentil). **Cond A.** WOI para la condición A. **Cond B.** WOI para la condición B. **Cond A and B.** WOI para las condiciones A y B. **Cond. A or B.** WOI para las condiciones A o B.

Por último, para comparar los resultados de la evaluación de la capacidad de detección del algoritmo programado con respecto a los resultados obtenidos en el artículo de Quintanilla et al. (2019), se han calculado la sensibilidad y especificidad (Ecuaciones 11 y 12) para los casos en los que se han obtenido menores WUI y WOI. Para el caso de menor subestimación o WUI, con condiciones menos restrictivas (Condition A or B), en simulación para umbrales _{iAM} e _{iFM} automáticos se ha obtenido una sensibilidad media del 8,61% y una especificidad media del 93,57%, y en pacientes con los umbrales de _{iAM}=30% e _{iFM} = percentil 80, han resultado una sensibilidad media de 1,44 % y una especificidad media de 2,54. En cambio, para casos de menor sobreestimación, es decir, menor WOI, con condiciones más restrictivas (Condition A and B), en simulación con los umbrales empleados en Quintanilla et al. (2019) ha resultado una sensibilidad media del 0,18% y una especificidad media del 100%, y en pacientes con

umbrales de iAM= 70% e iFM = percentil 80 han resultado una sensibilidad media de 0% y una especificidad media del 4,17%.

En el caso del estudio de Quintanilla et al. (2019), con sus señales de entrada recogidas mediante OM obtuvieron para umbrales de iAM = 80% e iFM= percentil 70, sensibilidades del 93.1% y del 90.6%.

En la Tabla 3 se recoge un resumen de los resultados característicos de la evaluación del algoritmo programado y de los resultados del artículo de Quintanilla et al. (2019).

Caso	Condiciones	Umbrales	WUI (%)	WOI (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Algoritmo programado: Simulación	A OR B	iAM = 10-30% iFM = pctl 70-80	88.16	33.28	8.61	93.57
	A AND B	iAM = 80% iFM = pctl 70	96.77	0	0.18	100
Algoritmo programado: Pacientes	A OR B	iAM = 30% iFM = pctl 80	52.16	36.66	1.44	2.54
	A AND B	iAM = 70% iFM = pctl 80	95.79	6.05	0	4.17
Estudio Quintanilla et al. (2019)	A OR B	iAM=80% iFM = pctl 70	-	-	93.1 %	90.6 %

Tabla 3. Resultados de las métricas para la evaluación de la capacidad de detección del algoritmo programado para señales de simulación y pacientes, y comparativa con los resultados obtenidos en el estudio de Quintanilla et al. (2019).

5.3.2. TIEMPOS DE COMPUTACIÓN PARA LOS ALGORITMOS DE DETECCIÓN DE ROTORES

Junto con el cálculo de los rotores mediante el algoritmo basado en iAM e iFM, se han obtenido los tiempos de computación. Además, también se ha calculado el tiempo de cálculo para el algoritmo basado en SPs. Se han representado dichos tiempos en digramas de caja y bigotes, tanto para el cálculo en simulación (Figura 37.1) como en pacientes (Figura 37.2).

Observamos que los tiempos de computación presentan menor mediana y variabilidad para el algoritmo basado en umbrales de iAM e iFM en comparación con el algoritmo basado en SPs.

En simulación, la media de tiempos de cálculo para el algoritmo basado en iAM e iFM ha sido de aproximadamente 31.12 segundos y en pacientes de 56.17 segundos. En cambio, para el algoritmo basado en SPS la media de tiempos ha sido en simulación de 86.97 segundos y en pacientes de 97.03 segundos aproximadamente.

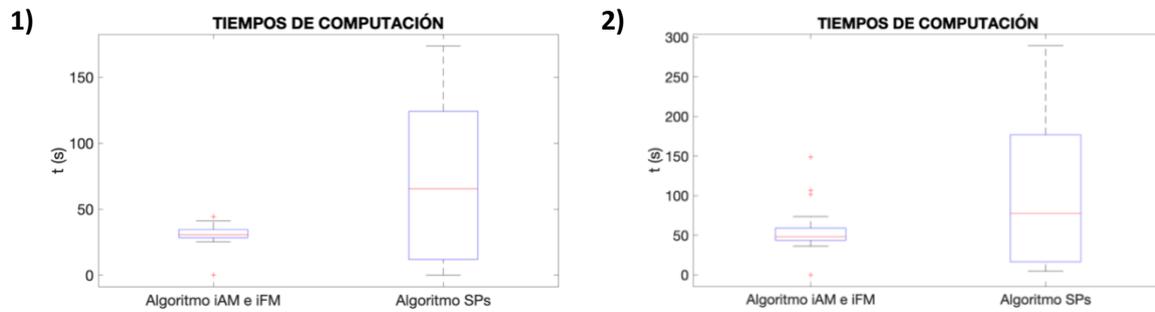


Figura 37. Digramas caja y bigotes de los tiempos de computación para el cálculo de rotores mediante el algoritmo basado en iAM e iFM y un algoritmo basado en SPS en **1)** simulación y **2)** pacientes

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

6.1. EFECTOS DEL USO DE LA MODULACIÓN EN AMPLITUD Y FRECUENCIA INSTANTÁNEA PARA LA LOCALIZACIÓN DE LUGARES MANTENEDORES DE LA FA

En el presente proyecto se ha conseguido implementar un método para la detección de lugares mantenedores de la FA basado en el análisis de fase y modulaciones en fase y frecuencia. Además, se han mostrado los cálculos requeridos para el análisis basado en el análisis de modulaciones de amplitud y fase de señales tanto de EGM de simulación como ECGi de pacientes con FA.

Se han obtenido los tiempos de activación a partir de los puntos con mayor pendiente negativa absoluta y que superaran umbrales de periodos refractarios mínimos tanto para simulaciones como para pacientes. Se han marcado las señales de entrada EGM y ECGi para visualizar los instantes de activación. También se han calculado las FM y AM a partir de la envolvente unipolar y se han obtenido las señales de FM|AM conjuntamente. Después se han obtenido las iAM e iFM respectivas y se han representado para observar su variación en el dominio temporal.

Se han aplicado diversas condiciones para la consideración de existencia de rotores en las zonas de la aurícula. También se han probado y representado gráficamente los resultados para diferentes umbrales de iFM e iAM, tanto en pacientes como en simulación. Por último, se han empleado métricas específicas (WUI y WOI) para comparar los resultados obtenidos con los calculados mediante un algoritmo basado en SPs y se han comparado los tiempos de computación.

6.1.1 UMBRALES ÓPTIMOS SEGÚN LA REPRESENTACIÓN GRÁFICA

Por un lado, en simulación se ha observado que los umbrales de iAM requeridos a la hora de identificar zonas con posible presencia de rotores han sido de entorno a 20% y 30%, mucho menores a los presentados en el estudio de Quintanilla et al. (2019). Esto podría deberse a las características de las señales de simulación que nos han sido proporcionadas. Los umbrales para los resultados que se han asemejado en mayor medida al *Gold Standard* han sido de entre 10% y 30 % para la iAM y de entre el percentil 70 y 80 para la iFM.

Por otro lado, para las señales de pacientes, se han observado resultados más coherentes para umbrales más altos respecto a los de simulación. En concreto, se han obtenido resultados más próximos a los obtenidos mediante el algoritmo basado en SPs con umbrales de entre el 50% y el 70 % para la iAM y entre el percentil 70 y 80 para la iFM.

Cabe destacar que los en el estudio de Quintanilla et al. (2019) se probaron distintos umbrales de iAM e iFM pero se escogieron finalmente un 80% para la iAM y un percentil 70 para la iFM debido a que

fueron los que presentaron una maximización de sensibilidad y especificidad conjuntamente, siendo ambas iguales o superiores al 95%. En concreto, los umbrales probados en dicho estudio fueron de entre el percentil 70 y el 100 para la iAM, y de entre 75 % y el 95 % para la iAM, así como los casos aplicando un único umbral (Quintanilla et al., 2019).

También se debe de tener en cuenta que a la hora de realizar la comparativa, para el caso de pacientes se ha equiparado con los resultados obtenidos a partir del algoritmo basado en SPs y a diferencia de las señales de simulación, no se disponía de un *Gold Standard* por ser señales extraídas de una base de datos de pacientes reales. Con esto existe un error de cálculo proveniente del algoritmo basado en SPs, y por ello los resultados de la aplicación de las métricas WUI y WOI se verá afectada por dicho error.

6.1.2 UMBRALES ÓPTIMOS SEGÚN LAS MÉTRICAS DE WUI Y WOI

Una vez probados distintos umbrales de iAM e iFM para las condiciones A y B por separado y de manera conjunta, los resultados de WUI y WOI se han obtenido y observado mediante digramas de caja y bigotes.

Para el caso de simulación, la menor WUI (88,16%) se ha dado para el caso unión de condiciones (Condition A or B) y empleando los umbrales automáticos (umbraliAM entre el 10 y 30 % y umbraliFM entre el percentil 70 y 80). En pacientes, la menor WUI (52,16%) se ha dado al igual que en simulación en la unión de condiciones (Condition A or B), aplicando umbrales de iAM del 30 % e iFM de percentil 80.

En cambio, los menores WOI se han dado en los casos de simulación (WOI = 0%) y pacientes (WOI = 6,9%) para la intersección de condiciones (Condition A and B) aplicando los umbrales más altos, los empleados en Quintanilla et al. (2019), con umbraliAM = 80 % y umbraliFM = percentil 70 y para el caso umbraliAM = 70% y umbraliFM = percentil 80.

Todo esto indica que a menores umbrales de amplitud y frecuencia instantáneas y la utilización condiciones menos restrictivas, el resultado es una menor WUI que se traduce como una menor subestimación, es decir, menor probabilidad de falsos negativos, similar a una mayor sensibilidad.

En cambio, a mayores umbrales de iAM e iFM y el uso de condiciones más restrictivas se obtienen menores WOI menor sobrestimación de presencia de rotores, o sea, una menor probabilidad de falsos positivos, relacionado con una mayor especificidad.

Por un lado, los altos valores de WUI, siendo el mínimo en simulación del 88,16 % y en pacientes del 52,16%, indican que ha habido un gran número de falsos negativos detectados, con lo cual deducimos que se están identificando presencia de rotores en zonas que no marcan el *Gold Standard* en simulación o los resultados obtenidos con el algoritmo basado en SPs en pacientes.

Y por otro lado, pese a que la WOI para el algoritmo basado en iAM e iFM presenta una WOI mínima en simulación del 0% y en pacientes del 6,9%, esta baja probabilidad de falsos positivos se debe a que

no se ha detectado prácticamente ninguna región con posible presencia de rotores, lo cual no se corresponde con la realidad pues las señales son de pacientes con FA.

Con todo ello, puesto que los resultados obtenidos muestran que para las señales de entrada analizadas en el presente proyecto, las mejores WUI y WOI no se dan para los mismos casos, se deberá de atender a si se desea una menor sobreestimación o por el contrario una menor subestimación a la hora de escoger unos umbrales u otros. Sí que se ha observado que los umbrales de la iFM otorgan resultados coherentes para valores de entre el percentil 70 y 80. Sin embargo, el umbral de la iAM es el que ha variado en un rango más amplio, resultando menores WUI para valores más bajos (30 %) y menores WOI para valores superiores (80 %). Pero debido a la naturaleza de la aplicación clínica de los resultados del algoritmo, puesto que su finalidad será la de ayudar al profesional médico a decidir sobre qué zonas se deberá realizar la ablación, convendrá una menor sobreestimación, es decir, una menor probabilidad de detectar falsos positivos lo que provocaría destruir tejido cardíaco sano. Por tanto, para este caso de aplicación concreto convendría emplearse umbrales más altos y condiciones más restrictivas (Condition A and B), que darían resultado a una menor WOI y con ello una menor probabilidad de realizar la ablación en tejido sano.

Por otra parte, comparando con los resultados del estudio de Quintanilla et al. (2019), en su trabajo se obtuvieron sensibilidades del 93,1 % y especificidades del 90,6 % para sus umbrales de iAM=80% e iFM= percentil 70, mientras que para las señales cardíacas de entrada probadas en el presente trabajo, la menor WUI (en simulación y en pacientes) y la mayor sensibilidad se ha obtenido para el caso de umbrales iAM del 30% e iFM del percentil 80, y la menor WOI y mayor especificidad (en simulación y en pacientes) han sido para umbrales de iAM = 70 % e iFM = percentil 80. Todo ello indica una mejor detección de actividad reentrante por parte del algoritmo para las señales de entrada (ovina, porcinas y de pacientes) y métodos de registro (Optical Mapping) que se emplearon en el trabajo de Quintanilla et al. (2019).

6.1.3. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA SEÑAL DE ENTRADA

En los resultados del presente trabajo hemos observado una gran diferencia a la hora de calcular los lugares mantenedores de la FA respecto con los resultados del estudio de Quintanilla et al. (2019). En concreto, en su trabajo obtuvieron altas sensibilidades del 93,1 % y especificidades del 90,6 % para sus umbrales de iAM = 80% e iFM = percentil 70, mientras que para el algoritmo programado con las señales de simulación y pacientes probadas, en los mejores casos se han observado sensibilidades y especificidades bajas. Aunque para simulación en el caso de condiciones más restrictivas se ha observado una alta especificidad, la sensibilidad ha sido prácticamente nula. Así pues, no se han obtenido sensibilidades y especificidades conjuntamente altas, o lo que es similar, WUI y WOI de valores bajos conjuntamente, si no que para los casos de menor sobreestimación se presenta una mayor subestimación y viceversa.

Sin embargo, debemos destacar que las características de las señales de entrada (ovinas, porcinas y de pacientes) y el método de obtención de las mismas, OM, eran diferentes a los empleados en nuestro

estudio, con lo cual creemos que todo ello podría haber afectado a los resultados obtenidos, reduciéndose en gran medida la eficacia de detección del algoritmo y obteniéndose distintos umbrales de iAM e iFM óptimos. Con todo ello deducimos que las características de la señal de entrada y los métodos de registro influyen en la eficacia de detección de zonas mantenedoras de la FA.

6.2. MEJORAS EN TIEMPOS DE COMPUTACIÓN

Se han comparado los tiempos de cálculo de rotores mediante el algoritmo basado en SPs y el algoritmo diseñado en el presente proyecto basado en iAM e iFM. Tanto para pacientes como simulación se han obtenido mejoras respecto a los tiempos de computación y a su variabilidad gracias a la optimización del algoritmo. Resumidamente, la media de tiempos de cálculo para el algoritmo basado en iAM e iFM ha resultado en simulación de 31.12 segundos y en pacientes de 56.17 segundos. Sin embargo, para el algoritmo basado en SPS la media de tiempos ha resultado en simulación de 86.97 segundos y 97.03 segundos en pacientes. Estos resultados se traducen a una disminución del 64.22% y del 42.11% del tiempo de cálculo en simulación y pacientes respectivamente.

Estas reducciones de tiempos de computación son uno de los objetivos a alcanzar a la hora de detectar arritmias en clínica, pues lo ideal sería poder hacerlo en tiempo real sobre todo a la hora de realizar intervenciones quirúrgicas como las ablaciones cardíacas por parte de los profesionales sanitarios. Por ello, lo ideal sería lograr mejorar la capacidad de detección de zonas mantenedoras de la FA pacientes del algoritmo basado en iAM e iFM para las señales empleadas en este proyecto y nuevos casos de simulación y pacientes, manteniendo o incluso disminuyendo los tiempos de cálculo.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

En el presente trabajo se ha logrado programar un algoritmo basado en iAM e iFM para detectar regiones de mantenimiento de la FA. Además, se han representado los resultados gráficamente sobre las geometrías de las aurículas y se han empleado métricas específicas para la detección de FA, la WUI y WOI, para comparar matemáticamente los resultados obtenidos mediante el método implementado y el *Gold Standard* para simulación y un algoritmo basado en SPs proporcionado para pacientes.

Se ha comprobado que el cálculo de los lugares mantenedores de la FA mediante métodos basados en iAM e iFM es posible, pero su eficacia depende de las características de las señales cardíacas de entrada y su método de registro. Para las señales de pacientes obtenidas mediante BSPM probadas en este algoritmo, la capacidad de detección ha sido inferior a la esperada y demostrada para señales obtenidas mediante OM en el estudio de Quintanilla et al. (2019).

Sin embargo, los tiempos de cálculo obtenidos con el nuevo algoritmo basado en iAM e iFM han sido menores a los requeridos para el cálculo de rotores mediante un algoritmo basado en SPs, con una disminución del 64.22% en simulación y el 42.11% en pacientes, lo cual representa una mejora en la velocidad de computación de zonas mantenedoras de la FA.

Se propone la implementación de nuevas versiones mejoradas del algoritmo presentado en este trabajo que tengan en cuenta las características de las señales de entrada y que empleen nuevas condiciones para la consideración de existencia de rotores con el mantenimiento o incluso la disminución de los tiempos de computación, como posibles líneas futuras del proyecto. Dichas mejoras sobre la detección y la reducción de tiempos de cálculo conllevarían una mejora en la detección de zonas mantenedoras de FA y por tanto una mayor probabilidad de éxito en las técnicas de ablación mediante catéter.

CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Quintanilla, J. G., Alfonso-Almazán, J. M., Pérez-Castellano, N., Pandit, S. V., Jalife, J., Pérez-Villacastín, J., & Filgueiras-Rama, D. (2019). *Instantaneous Amplitude and Frequency Modulations Detect the Footprint of Rotational Activity and Reveal Stable Driver Regions as Targets for Persistent Atrial Fibrillation Ablation*. *Circulation research*, 125(6), 609–627. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314930>
- [2]. Agewall, S., Camm, J., Barón Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, J. M., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S. H., Kolh, P., Lip, G. Y. H., Manolis, A., ... Vardas, P. (2017). *Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS*. *Revista Española de Cardiología*, 70(1), 50.e1-50.e84. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.014>
- [3]. Lip, G. Y. H., Kakar, P., & Watson, T. (2007). *Atrial fibrillation--the growing epidemic*. *Heart*, 93(5), 542-543. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.110791>
- [4]. Lévy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J.-L., & Sebaoun, A. (1999). *Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France*. *Circulation*, 99(23), 3028-3035. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.23.3028>
- [5]. Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J. V., & Stewart, S. (2013). *Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century*. *International Journal of Cardiology*, 167(5), 1807-1824. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>
- [6]. Chao, T.-F., Tsao, H.-M., Lin, Y.-J., Tsai, C.-F., Lin, W.-S., Chang, S.-L., Lo, L.-W., Hu, Y.-F., Tuan, T.-C., Suenari, K., Li, C.-H., Hartono, B., Chang, H.-Y., Ambrose, K., Wu, T.-J., & Chen, S.-A. (2012). *Clinical Outcome of Catheter Ablation in Patients With Nonparoxysmal Atrial Fibrillation*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(3), 514-520. <https://doi.org/10.1161/circep.111.968032>
- [7]. Waks, J. W., & Zimetbaum, P. (2016). *Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation*. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(1), 3-19. <https://doi.org/10.1177/1074248416651722>
- [8]. Guillem, M. S., Climent, A. M., Rodrigo, M., Fernández-Avilés, F., Atienza, F., & Berenfeld, O. (2016). *Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications*. *Cardiovascular Research*, 109(4), 480-492. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw011>
- [9]. Haïssaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Rostock, T., Hsu, L.-F., Jonsson, A., O'Neill, M. D., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clémenty, J., & Jaïs, P. (2006). *Localized Sources Maintaining Atrial Fibrillation Organized by Prior Ablation*. *Circulation*, 113(5), 616-625. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.546648>
- [10]. Rodrigo, M., Guillem, M. S., Climent, A. M., Pedrón-Torrecilla, J., Liberos, A., Millet, J., Fernández-Avilés, F., Atienza, F., & Berenfeld, O. (2014). *Body surface localization of left and right atrial high-frequency rotors in atrial fibrillation patients: A clinical-computational study*. *Heart Rhythm*, 11(9), 1584-1591. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.05.013>
- [11]. Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2017). *Technical Considerations on Phase Mapping for Identification of Atrial*

- Reentrant Activity in Direct- and Inverse-Computed Electrograms*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(9). <https://doi.org/10.1161/circep.117.005008>
- [12]. Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2017). *Highest dominant frequency and rotor positions are robust markers of driver location during noninvasive mapping of atrial fibrillation: A computational study*. *Heart Rhythm*, 14(8), 1224-1233. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.017>
- [13]. Tresguerres, J., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, M., Cardinali, D., Escrich, E., & Gil Loyzaga, P. et al. (2005). *Fisiología humana* (3rd ed., pp. 438-507). Madrid (España): Mc Graw Hill-Interamericana.
- [14]. Cascino, T. (2019). *Overview of Cardiovascular Tests and Procedures - Cardiovascular Disorders* - MSD Manual Professional Edition. Retrieved from: <https://www.msmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/cardiovascular-tests-and-procedures/overview-of-cardiovascular-tests-and-procedures>.
- [15]. Pava-Molano, L., & Perafán-Bautista, P. (2016). *Generalidades de la fibrilación auricular*. *Revista Colombiana De Cardiología*, 23, 5-8. doi: 10.1016/j.rccar.2016.10.003
- [16]. Taji, B., Chan, A. D. C., & Shirmohammadi, S. (2018). *False Alarm Reduction in Atrial Fibrillation Detection Using Deep Belief Networks*. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 67(5), 1124-1131. <https://doi.org/10.1109/tim.2017.2769198>
- [17]. Verma, A., Jiang, C., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., & Sanders, P. (2015). *Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1812-1822. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408288>
- [18]. Guillem, M. S., Climent, A. M., Castells, F., Husser, D., Millet, J., Arya, A., Piorkowski, C., & Bollmann, A. (2009). *Noninvasive Mapping of Human Atrial Fibrillation*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20(5), 507-513. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01356.x>
- [19]. Pedrón-Torrecilla, J., Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Pérez-David, E., Bermejo, J., Arenal, Á., Millet, J., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2016). *Noninvasive Estimation of Epicardial Dominant High-Frequency Regions During Atrial Fibrillation*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 27(4), 435-442. <https://doi.org/10.1111/jce.12931>
- [20]. Molero, R., Climent, A., & Guillem, M.S. (2020). *Post-processing of Electrocardiographic Imaging Signals to Identify Atrial Fibrillation Drivers*.
- [21]. Figuera, C., Suárez-Gutiérrez, V., Hernández-Romero, I., Rodrigo, M., Liberos, A., Atienza, F., Guillem, M. S., Barquero-Pérez, Ó., Climent, A. M., & Alonso-Atienza, F. (2016). *Regularization Techniques for ECG Imaging during Atrial Fibrillation: A Computational Study*. *Frontiers in Physiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00466>

PRESUPUESTO

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cuadro de precios de coste del personal	54
Tabla 2. Cuadro de precios de coste del hardware.....	55
Tabla 3. Cuadro de precios de coste del software.....	55
Tabla 4. Cuadro de precios del presupuesto total del TFG.....	56

1. OBJETIVO DEL PRESUPUESTO

El presente trabajo ha requerido de mano de obra y bienes materiales (hardware y software) para su desarrollo que suponen un coste para la institución. Por ello, en este capítulo se muestran los costes calculados desglosados por capítulos, diferenciados en costes de personal y costes materiales.

2. COSTES PARCIALES

2.1 COSTES DE PERSONAL

Los costes referentes al personal requerido para el presente trabajo de final de grado se presentan en la Tabla 1. Para el proyecto se han requerido una tutora y un cotutor del TFG, constando ambos como Ingenieros Biomédicos Senior (MO.IBS), con un sueldo aproximado para de 36€/hora para el Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA). Y la alumna autora del trabajo consta como Ingeniera Biomédica Junior (MO.IBJ) con un sueldo aproximado de 13€/hora.

Nº	Código	Descripción	Precio (€/h)	Horas	Total
1	MO.IBS	Ingeniero Biomédico <i>Senior</i>	36	20	720,00 €
2	MO.IBS	Ingeniero Biomédico <i>Senior</i>	36	20	720,00 €
3	MO.IBJ	Ingeniero Biomédico <i>Junior</i>	13	300	3.900,00 €
TOTAL					5.340,00 €

Tabla 1. Cuadro de precios de coste del personal

Como se puede observar, los costes totales de personal han sido de **cinco mil trescientos cuarenta euros**.

2.2 COSTES MATERIALES

2.2.1 COSTES DE HARDWARE

Para la elaboración del estudio la autora ha requerido el uso de un ordenador del laboratorio, con un precio aproximado de 1000€. Se ha presentado dicho coste en la Tabla 2.

Nº	Código	Descripción	Precio (€)	Unidades	Total
1	HW.PCLAB	Ordenador laboratorio	1000	1	1.000,00 €
TOTAL					1.000,00 €

Tabla 2. Cuadro de precios de coste del hardware.

Los costes de hardware ascienden a **mil euros**.

2.2.2 COSTES DE SOFTWARE

Por último, el trabajo ha sido elaborado mediante la herramienta de programación Matlab 2020a y se ha hecho uso para la extracción de bases de datos y el intercambio de código programado de la herramienta de Microsoft Office 365. Ambos softwares presentan una licencia para estudiantes de 69€ y 149€ al año respectivamente. Los costes referentes al software se muestran en la Tabla 3.

Nº	Código	Descripción	Precio (€/año)	Unidades	Total
1	SW.MAT	Licencia de Matlab Students 2020 ^a	69	1 año	69,00 €
2	SW.MO365	Licencia de Microsoft Office Students 365	149	1 año	149,00 €
TOTAL					218,00 €

Tabla 3. Cuadro de precios de coste del software.

Los costes del software ascienden a **dos cientos dieciocho euros**.

3. PRESUPUESTO TOTAL

Por último, se han calculado los costes totales del presente estudio que se muestran en la Tabla 4. El coste de ejecución total se ha obtenido realizando la suma de los costes parciales (de personal, hardware y software).

El presupuesto bruto se ha calculado sumando al coste de ejecución total los gastos generales y el beneficio industrial, que suponen un 13% y un 6% del coste de ejecución total respectivamente.

Y por último, el presupuesto neto total se ha obtenido sumándole al presupuesto bruto el Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA) del 21%.

Descripción	Total
Coste de personal	5.340,00 €
Coste del Hardware	1.000,00 €
Coste del Software	218,00 €
Coste de ejecución total	6.558,00 €
Gastos generales (13%)	852,54 €
Beneficio industrial (6%)	393,48 €
Presupuesto bruto	7.804,02 €
IVA (21 %)	1.638,84 €
PRESUPUESTO NETO TOTAL	9.442,86 €

Tabla 4. Cuadro de precios del presupuesto total del TFG.

Según nuestros cálculos, el presupuesto total del presente trabajo de final de grado asciende a **NUEVE MIL CUATROCIENTOS CUARENTA Y DOS EUROS CON OCHENTA Y SEIS CÉNTIMOS**.