



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD TEMPORAL DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

AUTOR: ALEJANDRO COSTOYA SÁNCHEZ

TUTORA: MARÍA DE LA SALUD GUILLEM SÁNCHEZ

COTUTOR: MIGUEL RODRIGO BORT

Curso Académico: 2018-19

AGRADECIMIENTOS

“A María y a todo el grupo de trabajo, por acogerme como uno más hace 2 años y permitirme aprender y crecer con ellos.

A Miguel en especial, por su apoyo y paciencia, día sí y día también.

A mis compañeros de aventura, y con especial cariño a Carlos. No podría haber pedido mejores compañeros de viaje para estos últimos cuatro años.

Á miña nai, Elena, e ó meu pai, Juan. Todo isto é grazas a vós, pero lamentablemente non vos podo poñer de autores, así que vos ides ter que conformar cos agradecementos.

Pero merecer, mereciades ter os vosos nomes en grande xusto debaixo do título.”

RESUMEN

La ablación con catéter es uno de los principales tratamientos para la restauración del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular (FA). Sin embargo, la tasa de éxito de este tipo de terapias está lejos de la deseada. El objetivo de este trabajo es estudiar si la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas obtenidas de señales cardíacas puede ser usada como predictor de la recurrencia de la FA tras la ablación.

Para este estudio se han obtenido parámetros de señales de electrogramas (EGMs), Body Surface Potential Mapping (BSPM) e imagen electrocardiográfica (ECGI) para 29 pacientes de FA. La estabilidad temporal de dichas métricas ha sido evaluada a corto plazo (intervalos de entre 8 y 12 s) y a largo plazo (>5 min), y ha sido comparada con el estado de cada paciente 12 meses tras la ablación.

Los pacientes incapaces de mantener el ritmo sinusal 12 meses tras la ablación han demostrado una mayor variabilidad temporal a corto plazo en métricas basadas en frecuencias de activación de EGMs intracardiacos ($p=0.045$) y de ECGI ($p=0.043$), así como en métricas basadas en la actividad reentrante identificada a partir de EGMs intracardiacos ($p=0.060$) y de ECGI ($p=0.079$). Se han observado también diferencias significativas a largo plazo en métricas de frecuencias de activación de EGMs intracardiacos ($p=0.028$) y ECGI ($p=0.017$). Además, se ha observado que la introducción de parámetros de calidad de EGMs mejora la discriminación entre grupos de pacientes en métricas de frecuencias de activación a corto ($p=0.033$) y a largo plazo ($p=0.010$), y de reentradas eléctricas a corto plazo ($p=0.045$).

La estabilidad temporal de métricas basadas en frecuencias de activación y en la identificación de actividad reentrante, obtenidas de forma invasiva y no invasiva, están asociadas a la recurrencia de la FA en pacientes derivados a terapias de ablación.

Palabras Clave: Fibrilación auricular, Rentrada, Rotor, EGM, BSPM, ECGI, Mapeo no invasivo.

RESUM

L'ablació amb catèter és un dels principals tractaments per restaurar el ritme sinusal en pacients amb fibril·lació auricular (FA). No obstant, la taxa d'èxit d'aquest tipus de teràpies és lluny de ser la desitjada. L'objectiu d'aquest treball és estudiar si, l'estabilitat temporal de mètriques electrofisiològiques obtingudes de senyals cardíaques, pot utilitzar-se com a predictor de la recurrència de la FA després de l'ablació.

Per a aquest estudi s'han obtingut paràmetres de senyals d'electrogrames (EGMs), Body Surface Potential Mapping (BSPM) i imatge electrocardiogràfica (ECGI) per a 29 pacients de FA. L'estabilitat temporal d'aquestes mètriques s'ha avaluat a curt termini (interval d'entre 8 i 12 s) i a llarg termini (>5min), i s'ha comparat amb l'estat de cada pacient, 12 mesos després de l'ablació.

Els pacients que no han mantingut ritme sinusal 12 mesos després de l'ablació han demostrat una major variabilitat temporal a curt termini en mètriques basades en freqüències d'activació d'EGMs intracardíacs ($p=0.045$) i d'ECGI ($p=0.043$), així com en la variabilitat de l'activitat reentrant identificada a partir d'EGMs intracardíacs ($p=0.060$) i d'ECGI ($p=0.079$). S'hi han observat també diferències significatives a llarg termini en mètriques de freqüències d'activació d'EGMs intracardíacs ($p=0.028$) i d'ECGI ($p=0.017$). Així mateix, s'hi ha observat que la introducció de paràmetres de qualitat d'EGMs millora la discriminació entre grups de pacients en mètriques de freqüència d'activació a curt ($p=0.033$) i a llarg termini ($p=0.010$), i de reentrades elèctriques a curt termini ($p=0.045$).

L'estabilitat temporal de mètriques basades en freqüències d'activació i en la identificació d'activitat reentrant, obtingudes de forma invasiva i no invasiva, estan associades a la recurrència de la FA en pacients derivats a teràpies d'ablació.

Paraules Clau: Fibril·lació auricular, Reentrada, Rotor, EGM, BSPM, ECGI, Mapatge no invasiu.

ABSTRACT

Catheter ablation is one of the main therapies for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (AF). However, AF termination ratios are far from satisfactory. The aim of this work is to study if the temporal stability of electrophysiological metrics can be used as a predictor of AF recurrence.

For this study, signal parameters were obtained from electrograms (EGMs), Body Surface Potential Mapping (BSPM) and electrocardiographic imaging (ECGI) for 29 AF patients. Temporal stability of these parameters was evaluated for short-term (between 8 and 12 s) and long-term intervals (>5 min) and compared with the 12-month post-ablation follow-up for each patient.

Patients unable to maintain sinus rhythm 12 months after ablation have shown a higher temporal variability for short-term intervals on metrics based on activation frequencies of intracardiac EGMs ($p=0.045$) and ECGI ($p=0.043$), as well as on metrics based on reentrant activity obtained from intracardiac EGMs ($p=0.060$) and ECGI ($p=0.079$). Significant differences were also found for long-term intervals on metrics based on activation frequencies of intracardiac EGMs ($p=0.028$) and ECGI ($p=0.017$). Moreover, inclusion of EGM quality parameter in the analysis has shown an improvement of the results both for metrics based on activation frequencies in the short- ($p=0.033$) and long-term ($p=0.010$) and for metrics based on reentrant activity in the short-term ($p=0.045$).

Temporal stability of metrics based on activation frequencies and identification of reentrant activity, obtained both through invasive and non-invasive procedures, is associated with the AF recurrence on patients derived for catheter ablation.

Keywords: Atrial fibrillation, Reentry, Rotor, EGM, BSPM, ECGI, Non-invasive mapping.

ÍNDICE GENERAL

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVOS	2
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN	3
2.2. FIBRILACIÓN AURICULAR.....	4
2.2.1. TERAPIAS PARA FIBRILACIÓN AURICULAR	5
2.3. ELECTROFISIOLOGÍA	6
2.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA.....	6
2.3.2. BSPM	7
2.3.3. ECGI	8
CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
3.1. BASE DE DATOS	9
3.2. PREPROCESADO DE SEÑALES Y CÁLCULO DE FRECUENCIAS DOMINANTES.....	10
3.3. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs	12
3.3.1 ENTRENAMIENTO DEL ALGORITMO.....	12
3.3.2. MODELO DE ALGORITMO CLASIFICADOR	14
3.4. RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA INVERSO	14

3.5. MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN DE REENTRADAS ELÉCTRICAS MEDIANTE MAPA DE FASE 3D.....	15
3.5.1. ALGORITMO DE DETECCIÓN DE ROTORES	15
3.5.1.1. EGMs	15
3.5.1.2. ECGI	17
3.5.2. CRITERIO DE EVALUACIÓN DE MAPA DE FASE 3D	17
3.5.3 CRITERIO DE DESCARTE DE REENTRADAS ELÉCTRICAS	18
3.6. CÁLCULO DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS.....	18
3.6.1. MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EVALUADAS.....	18
3.6.1.1. MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIAS	18
3.6.1.2. MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS	19
3.6.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS.....	20
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	23
4.1. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD DE EGMs	23
4.1.1. DESCARTE MANUAL DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D.....	23
4.1.2. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs	26
4.1.3. DESCARTE AUTOMÁTICO DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D.....	26
4.2. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIA.....	28
4.2.1. ESTABILIDAD DE DFs en EGMs	28
4.2.1.1 EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE DFs.....	32
4.2.2. ESTABILIDAD DE DFs en BSPM	35
4.2.3. ESTABILIDAD DE DFs en ECGI	36
4.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS	40
4.3.1 ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE EGMs.....	40
4.3.1.1. EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE ROTORES	43
4.3.2. ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE ECGI.....	44

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	47
5.1. EFECTO DE LA DETECCIÓN DE LA CALIDAD DE LOS EGMs EN IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE	47
5.1.1. CONCORDANCIA ENTRE LA ACTIVIDAD REENTRANTE IDENTIFICADA CON MAPAS DE ACTIVACIONES 2D Y MAPAS DE FASE 3D	47
5.1.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE	48
5.1.3. PERSPECTIVA CLÍNICA	49
5.2. ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON FA	49
5.2.1. RELACIÓN ENTRE ESTABILIDAD Y OUTCOME DE ABLACIÓN DE FA.....	50
5.2.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS.....	51
5.2.3. PERSPECTIVA CLÍNICA	51
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	53
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....	54

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. PRECIOS DETALLADOS POR CAPÍTULO	59
1.1. COSTES DE PERSONAL	59
1.2. COSTES DE MATERIAL	59
2. PRESUPUESTO TOTAL	60

MEMORIA

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVOS	2
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	3
2.1. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN	3
2.2. FIBRILACIÓN AURICULAR	4
2.2.1. TERAPIAS PARA FIBRILACIÓN AURICULAR	5
2.3. ELECTROFISIOLOGÍA	6
2.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA	6
2.3.2. BSPM	7
2.3.3. ECGI	8
CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS	9
3.1. BASE DE DATOS	9
3.2. PREPROCESADO DE SEÑALES Y CÁLCULO DE FRECUENCIAS DOMINANTES	10
3.3. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs	12
3.3.1 ENTRENAMIENTO DEL ALGORITMO.....	12
3.3.2. MODELO DE ALGORITMO CLASIFICADOR	14
3.4. RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA INVERSO	14
3.5. MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN DE REENTRADAS ELÉCTRICAS MEDIANTE MAPA DE FASE 3D	15
3.5.1. ALGORITMO DE DETECCIÓN DE ROTORES	15
3.5.1.1.EGMs	15
3.5.1.2. ECGI	17
3.5.2. CRITERIO DE EVALUACIÓN DE MAPA DE FASE 3D	17
3.5.3 CRITERIO DE DESCARTE DE REENTRADAS ELÉCTRICAS	18
3.6. CÁLCULO DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLOGICAS	18
3.6.1. MÉTRICAS ELECTROFISIOLOGICAS EVALUADAS.....	18
3.6.1.1. MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIAS	18
3.6.1.2. MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS	19
3.6.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLOGICAS.....	20

CAPÍTULO 4. RESULTADOS	23
4.1. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD DE EGMs	23
4.1.1. DESCARTE MANUAL DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D.....	23
4.1.2. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs	26
4.1.3. DESCARTE AUTOMÁTICO DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D.....	26
4.2. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIA	28
4.2.1. ESTABILIDAD DE DFs en EGMs	28
4.2.1.1 EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE DFs.....	32
4.2.2. ESTABILIDAD DE DFs en BSPM	35
4.2.3. ESTABILIDAD DE DFs en ECGI	36
4.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS	40
4.3.1 ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE EGMs.....	40
4.3.1.1. EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE ROTORES	43
4.3.2. ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE ECGI.....	44
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	47
5.1. EFECTO DE LA DETECCIÓN DE LA CALIDAD DE LOS EGMs EN IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE	47
5.1.1. CONCORDANCIA ENTRE LA ACTIVIDAD REENTRANTE IDENTIFICADA CON MAPAS DE ACTIVACIONES 2D Y MAPAS DE FASE 3D	47
5.1.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE	48
5.1.3. PERSPECTIVA CLÍNICA	49
5.2. ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON FA	49
5.2.1. RELACIÓN ENTRE ESTABILIDAD Y OUTCOME DE ABLACIÓN DE FA.....	50
5.2.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS.....	51
5.2.3. PERSPECTIVA CLÍNICA	51
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	53
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA	54

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común en la práctica clínica. Afecta a más del 4% de la población mayor de 40 años en España, y se espera que su prevalencia aumente hasta más del 8% en 50 años [1]. La incidencia de la FA se ha incrementado debido al aumento de factores de riesgo (como la obesidad) y al envejecimiento poblacional [1], y su impacto sobre el sistema sanitario español equivale a un 2% del gasto médico total [2]. Además, la FA está asociada a un aumento de incidencia de otras patologías, principalmente ictus e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los mecanismos electrofisiológicos que gobiernan esta arritmia no son completamente comprendidos y las terapias existentes son poco eficientes [3, 4].

Una de las terapias principales para la terminación de la FA y la restauración del ritmo sinusal (RS) es la ablación con catéter, y en particular, el aislamiento de venas pulmonares (PVI) se ha convertido en el procedimiento recomendado. Sin embargo, las terapias de ablación de las regiones responsables del mantenimiento de la FA han demostrado mejorar los resultados de estas intervenciones [5-8]. Por ello, la identificación de dichas regiones se ha convertido en un objetivo esencial en el estudio de nuevas técnicas para el diseño de las terapias de ablación.

El método más empleado en la práctica clínica para la identificación de estas regiones responsables del mantenimiento de la FA es mediante el registro de la actividad eléctrica de la aurícula, o electrogramas (EGMs), mediante catéteres intracardiacos. Aunque hay diversos métodos de análisis de EGMs, los métodos más estudiados en la actualidad son aquellos basados en la detección de actividad eléctrica reentrante, observada y descrita en modelos animales [9]. Las terapias de ablación de las regiones que presentan actividad reentrante han demostrado mejores resultados clínicos que el PVI.

Una de las técnicas más empleadas en la práctica clínica para identificar las regiones dominantes de la FA a partir de patrones eléctricos de reentrada es mediante el registro de múltiples EGMs, normalmente obtenidos mediante catéteres tipo basket. El análisis de estas señales puede estar basado en activaciones, en los que se identifican los frentes de onda circulares, o basados en fase, en las que se localizan las singularidades de fase (SF). Además, ambos métodos pueden aplicarse sobre mapas 2D o 3D. Sin embargo, existen pocos estudios de comparación sistemáticos entre métodos de identificación de reentradas eléctricas en FA [10].

Además, como cualquier otro método basado en el registro de señales, los EGMs intracardiacos pueden tener artefactos y ruido por una variedad de causas, como el mal contacto con la pared auricular o la presencia de artefactos ventriculares durante el registro. Este ruido puede producir interferencias durante el análisis del mapa de activaciones o de fase, provocando la aparición de falsos positivos como reentradas en regiones no dominantes de la FA. Sin embargo, el análisis manual de cada registro para identificar cuáles están muy afectados por el ruido requiere de una gran inversión de tiempo.

Por otro lado, los resultados clínicos de las terapias de ablación por catéter siguen presentando tasas de éxito poco satisfactorias, con resultados muy variados entre pacientes.

Por ello, la caracterización de las propiedades electrofisiológicas de la FA es esencial para mejorar el proceso de selección de pacientes derivados a este tipo de intervenciones. La selección de pacientes en los que la ablación será efectiva permitirá mejorar el resultado clínico del tratamiento de la FA.

Para la caracterización de la FA, además del registro de EGMs intracardiacos existen técnicas no invasivas para el registro de la actividad auricular. Los sistemas de Body Surface Potential Mapping (BSPM) permiten estudiar la actividad eléctrica superficial del torso con gran resolución mediante múltiples electrodos. Además, la imagen electrocardiográfica (ECGI) permite usar la información de los registros de BSPM y de la anatomía del paciente para reconstruir la actividad eléctrica superficial de la aurícula. Aunque estas técnicas no están extendidas en la práctica clínica, el registro de EGMs intracardiacos se realiza sólo a pacientes ya derivados para ablación, por lo que el estudio de la FA mediante sistemas no invasivos es esencial para ampliar el análisis de las características electrofisiológicas de la arritmia a una mayor cohorte de pacientes.

1.1. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar la caracterización de la FA mediante la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas obtenidas a partir de registros de EGMs intracardiacos, BSPM y ECGI, y analizar su relación con los resultados clínicos de las terapias de ablación. El objetivo principal se resume en los siguientes puntos:

- Estudio de la variabilidad temporal de la FA como predictor de los resultados clínicos de terapias de ablación con catéter.
- Análisis del efecto de interferencias en registros intracardiacos en el análisis de métricas electrofisiológicas.

Además, durante este trabajo se abordan los siguientes puntos:

- Medidas del ritmo de activación (frecuencias dominantes).
- Medidas de la actividad reentrante (rotores).
- Desarrollo de un clasificador automático de la calidad de EGMs intracardiacos.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

El corazón es el órgano encargado bombear la sangre a través de los vasos sanguíneos para abastecer de nutrientes a todas las células del organismo. Para ello, las células que forman el músculo cardíaco se contraen de forma ordenada y sincronizada, expulsando la sangre contenida en las cavidades cardíacas.

Esta actividad mecánica del corazón está provocada por la actividad eléctrica del mismo, que es causada por la variación del potencial eléctrico transmembrana en las células musculares cardíacas (o cardiomiocitos), denominado potencial de acción (PA). Esta variación en la potencial transmembrana es originada por el intercambio de iones entre el medio intracelular y extracelular a través de canales iónicos, como se puede apreciar en la Figura 1.

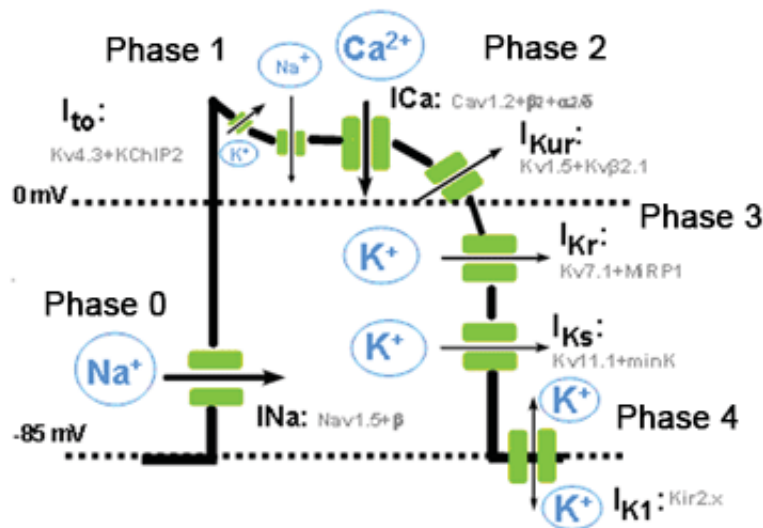


Figura 1. Potencial de acción de un cardiomiocito. El potencial de acción comienza con la entrada de Na^+ a la célula. La entrada de Ca^{+2} está relacionada con la contracción muscular, y la salida de K^+ permite la vuelta al potencial de reposo. Extraído de [11].

La contracción eléctrica del corazón, en ausencia de patologías, se produce de forma ordenada y sincronizada. En el corazón existen un grupo de células marcapasos, denominadas nodo sinoauricular, que tienen la capacidad de generar un PA por sí mismas. Este PA es propagado a través del resto de los cardiomiocitos auriculares hasta llegar al nodo auriculoventricular. Desde él, el impulso eléctrico se transmite a las fibras de Purkinje y llega a los cardiomiocitos ventriculares. Como se puede apreciar en la Figura 2, la propagación organizada del PA provoca la contracción ordenada de las distintas regiones del corazón, que se traduce en la característica señal del electrocardiograma (ECG) en el torso del paciente.

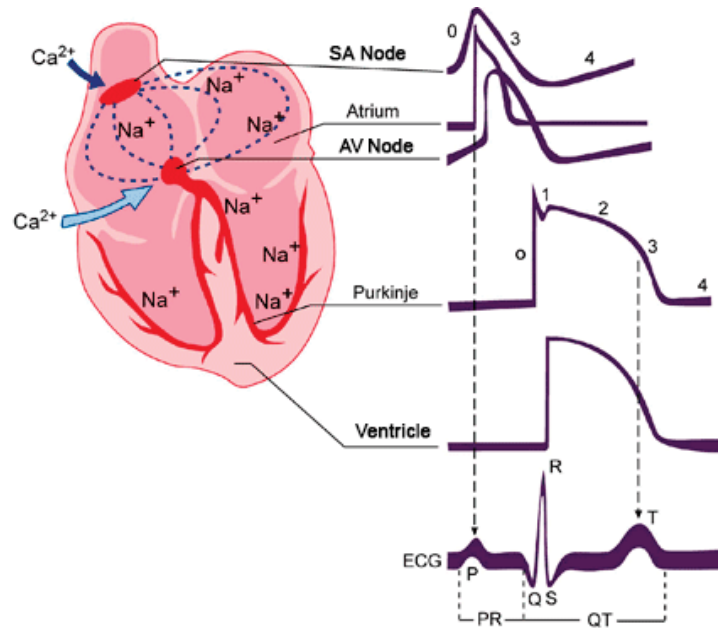


Figura 2. Propagación del impulso eléctrico en el corazón y ECG. El impulso se origina en el nodo sinoauricular, viaja por el tejido auricular hasta el nodo auriculoventricular, desde donde se propaga por las fibras de Purkinje hasta el tejido ventricular. Extraído de [11].

2.2. FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es la arritmia patológica más frecuente, y que afecta al tejido auricular del corazón. En un paciente que experimente FA, la transmisión del impulso eléctrico en la aurícula se caracteriza por ser rápida y desorganizada, perjudicando a su función contráctil. Aunque no se trata de una patología letal, conlleva un aumento de la morbilidad de los pacientes [12], ya que la baja eficiencia en la contracción auricular permite que se formen remansos de sangre que pueden dar lugar a trombos, aumentando el riesgo de tromboembolismos en otras regiones del organismo.

Sin embargo, los mecanismos electrofisiológicos que gobiernan esta arritmia no son completamente comprendidos. En la actualidad, existen dos grupos de teorías sobre el proceso de mantenimiento de la FA. La primera de ellas defiende que la presencia de múltiples frentes de onda y sus interacciones es suficiente para el mantenimiento de la arritmia [13]. Según esta teoría, la heterogeneidad del sustrato sería suficiente para la propagación continuada de los frentes de onda durante el episodio de FA (Figura 3C).

El segundo grupo de teorías defiende la existencia de focos que actuarían como generadores primarios de la arritmia, ya sea un foco ectópico o una reentrada eléctrica, que se activan a altas frecuencias (Figura 3B). La heterogeneidad del sustrato permitiría la supervivencia de dicho foco, manteniendo la FA e impidiendo que el tejido vuelva a RS. El área más comúnmente identificada como foco es la región en torno a las venas pulmonares [14], por lo que son el objetivo de muchas terapias de ablación, aunque también se han identificado en otras regiones [15].

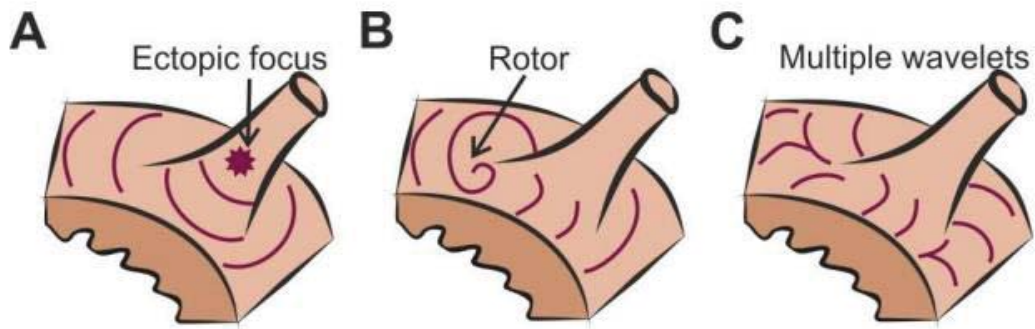


Figura 3. Mecanismos electrofisiológicos de la FA. A. Foco ectópico en las venas pulmonares. **B.** Reentrada eléctrica. **C.** Múltiples frentes de onda. Extraído de [8].

2.2.1. TERAPIAS PARA FIBRILACIÓN AURICULAR

Las estrategias de tratamiento de fibrilación auricular más comunes están basadas en terapias farmacológicas o quirúrgicas. Las terapias farmacológicas emplean fármacos antiarrítmicos para prevenir la FA o mitigar sus síntomas o complicaciones derivadas (como el uso de anticoagulantes para reducir el riesgo de tromboembolismos). Sin embargo, estos fármacos no sólo afectan al tejido auricular, por lo que pueden presentar efectos secundarios, y su eficiencia está lejos de ser satisfactoria [3].

Respecto a los tratamientos quirúrgicos, se emplea comúnmente la ablación mediante catéter por radiofrecuencia, con el objetivo de aislar ciertas regiones del tejido auricular e impidiendo que la FA se pueda mantener. Dentro de este tipo de tratamientos, el más empleado en la práctica clínica actual es la PVI [16], que se puede apreciar en la Figura 4.

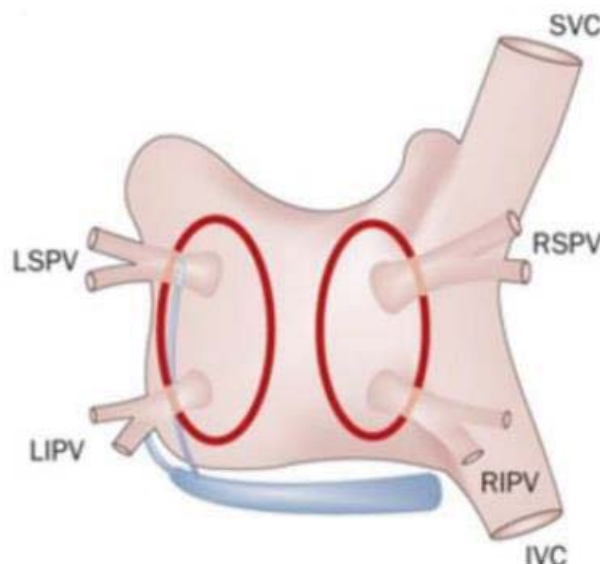


Figura 4. Ejemplo de PVI. Ablación en torno a las venas pulmonares. Extraído de [17].

Sin embargo, se han desarrollado otras terapias de ablación empleando como región diana las áreas de la aurícula responsables del mantenimiento de la FA, y que han demostrado mejores resultados clínicos que la PVI [5-8]. Uno de los métodos empleados consiste en la identificación de las frecuencias dominantes (DFs) de los EGMs intracardíacos registrados, con el objetivo de aislar eléctricamente las regiones con altas frecuencias de activación. Este método es derivado de resultados observados en experimentación básica en FA [18].

Por otro lado, los métodos más prometedores actualmente son aquellos basados en la identificación de actividad reentrante, derivados de experimentos sobre modelos animales de FA [9]. Para la identificación de la actividad reentrante es necesario el registro de múltiples EGMs (normalmente mediante catéteres tipo basket). Uno de los métodos de análisis de estos EGMs es mediante activaciones, en los que se reconstruyen los instantes de activación locales en cada EGM para identificar frentes de onda circulares [19] y con ellos, las reentradas eléctricas. Por otro lado, el análisis de fase consiste en la identificación de las SF mediante la transformada de Hilbert [20].

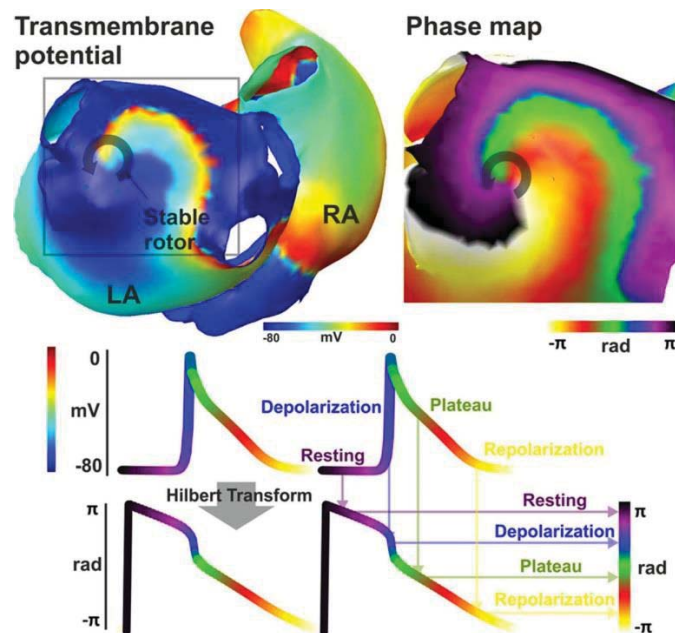


Figura 5. Ejemplo de análisis de fase mediante transformada de Hilbert. Extraído de [20].

2.3. ELECTROFISIOLOGÍA

2.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma es la principal técnica de diagnóstico en cardiología, y consiste en el registro de la actividad eléctrica superficial del torso, generada por la actividad eléctrica del tejido cardíaco. En la práctica clínica habitual se registran 12 derivaciones del ECG, que son las 3 derivaciones estándar, las 3 derivaciones aumentadas y las 6 derivaciones precordiales, que se pueden apreciar en la Figura 6.

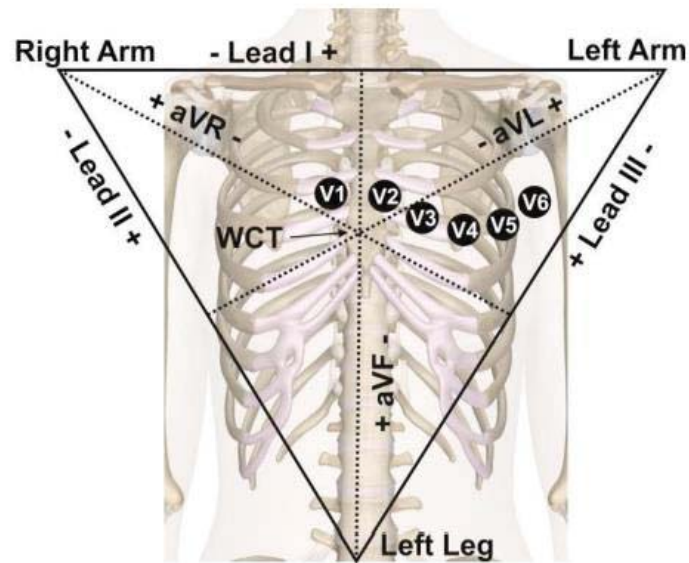


Figura 6. Esquema de ECG clásico. Distribución de los electrodos I, II y III para las derivaciones estándar y aumentadas, y de los electrodos V1 a V6 para las derivaciones precordiales. Extraído de [21].

El ECG es la principal herramienta de diagnóstico de la FA. El ECG de un paciente de FA 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, debido a la activación temprana del nodo auriculoventricular del tejido ventricular. Sin embargo, el análisis del ECG clásico no permite caracterizar de forma local y completa la FA.

2.3.2. Body Surface Potential Mapping

El Body Surface Potential Mapping (BSPM) es un sistema de registro de ECG que permite obtener múltiples derivaciones, comúnmente con entre 32 y 256 electrodos (como se puede apreciar en la Figura 7), de la actividad eléctrica superficial del torso del paciente. La mayor resolución espacial del BSPM respecto al ECG clásico permite la caracterización de patologías complejas como la FA.

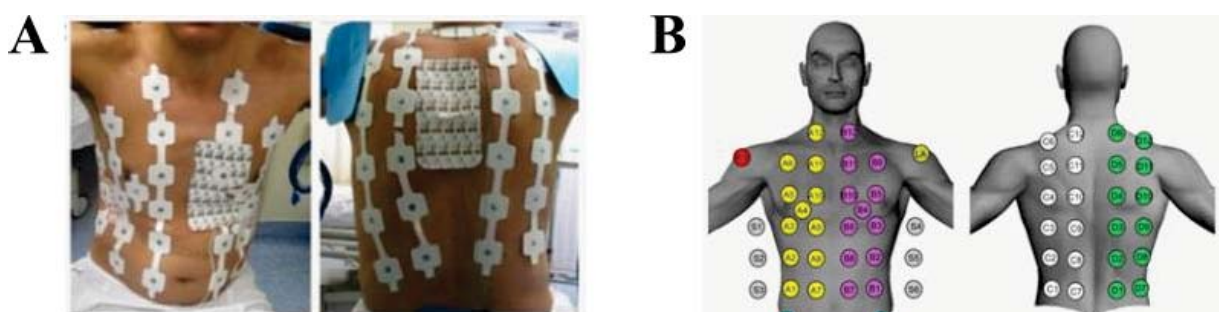


Figura 7. Sistema de BSPM. A. Vista anterior y posterior de los electrodos del sistema BSPM. B. Distribución superficial de los electrodos del sistema BSPM. Extraído de [21].

En particular, en el estudio de la FA mediante BSPM se ha demostrado que los patrones de propagación auriculares pueden ser identificados en registros superficiales [22], y que la distribución de las frecuencias de la actividad auricular registrada en la superficie del torso concuerda con las DFs observadas mediante registros intracardiacos [23].

2.3.3. ECGI

La imagen electrocardiográfica (ECGI) es una técnica que se basa en los registros del sistema BSPM y la anatomía del paciente, obtenida normalmente mediante resonancia magnética o imagen TAC, para reconstruir de forma no invasiva la actividad eléctrica superficial de las aurículas a partir de la actividad eléctrica superficial del torso (Figura 8). Esta reconstrucción se obtiene solucionando el denominado problema inverso de la electrofisiología [24].

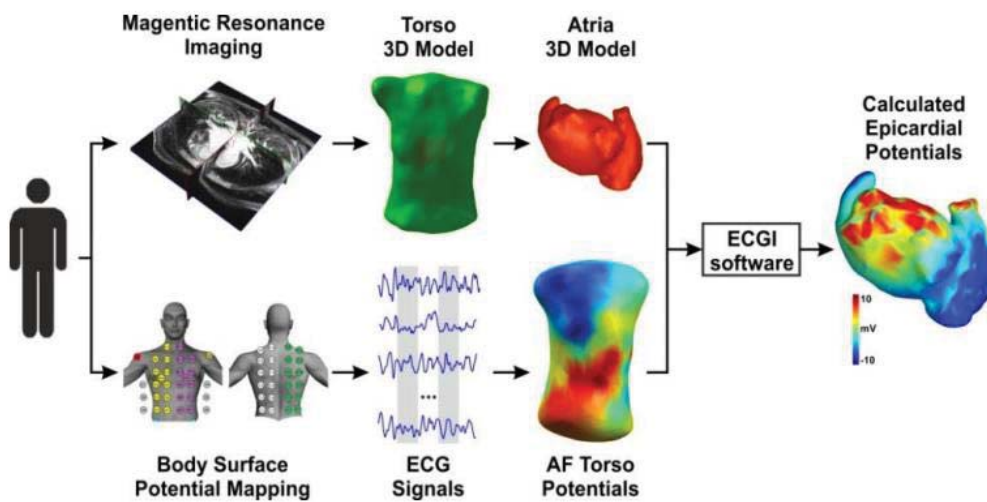


Figura 8. Proceso de estimación de las señales ECGI a partir del registro BSPM. Extraído de [21].

CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. BASE DE DATOS

La base de datos estaba formada por 29 pacientes del servicio de electrofisiología del Hospital GU Gregorio Marañón derivados para ablación de FA que fueron incluidos en este estudio, cuyos datos se pueden observar en la tabla 1. El estudio electrofisiológico fue realizado en el laboratorio de electrofisiología bajo anestesia general y administración periódica de bolus de heparina. Los fármacos antiarrítmicos fueron retirados 4-5 vidas medias antes del comienzo del estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Edad (años)	66 ± 12
Paroxística / Persistente (%)	53% / 47%
Hombres / Mujeres (%)	26% / 74%
Historia de FA (años)	5.1 ± 5.9
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	46.2 ± 4.6
IMC (kg/m ²)	26.2 ± 6.1

Tabla 1. Estadísticas de los pacientes empleados en el estudio.

Se ha registrado la anatomía auricular y EGMs intracardíacos de las aurículas derecha e izquierda usando catéteres intracavitarios de tipo basket de 64 electrodos (Constellation, Boston Scientific, Natick, MA, USA) introducidos por la vena femoral derecha y guiados por un sistema de navegación electroanatómica (Ensite NavX System versión 8.0, St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota). También se ha registrado la actividad eléctrica de superficie del torso de cada paciente con un sistema BSPM (Figura 7) mediante electrodos distribuidos por el mismo, de cuya disposición se han tomado fotografías. Además, se han realizado resonancias magnéticas de los pacientes, a partir de las cuales se ha creado un modelo geométrico de la aurícula y del torso de cada paciente para la estimación de las señales ECGI.

Finalmente, se ha comprobado el estado de cada paciente 12 meses tras el procedimiento de ablación, anotando si se encontraba en RS, en FA paroxística, FA persistente, FA/Flutter o en Flutter. Con el fin de realizar una clasificación binaria de los pacientes, se han considerado dos grupos en el presente trabajo: pacientes estables, aquellos que se encontraron en RS; y pacientes no estables, el resto.

3.2. PREPROCESADO DE SEÑALES Y CÁLCULO DE FRECUENCIAS DOMINANTES

Las señales de EGMs intracardíacos han sido preprocesadas para eliminar componentes ventriculares de la señal. Para ello se han promediado los complejos QRS detectados en la señal y se ha eliminado el QRS promedio de dichos segmentos para cada EGM intracardiaco. De igual forma, las señales obtenidas con el sistema BSPM de la actividad eléctrica de superficie del torso han sido filtradas con un filtro paso banda entre 0.7 y 60 Hz para eliminar la componente continua y ruido muscular o de movimiento de los electrodos, para posteriormente ser preprocesadas mediante análisis de componentes principales (PCA) para obtener la actividad eléctrica de la aurícula [25].

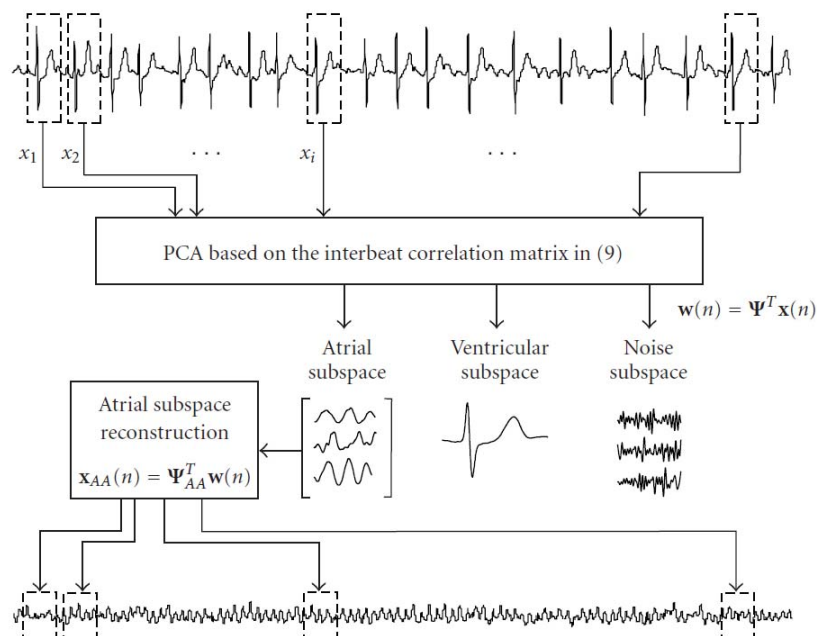


Figura 9. Esquema de cancelador de QRS mediante PCA. Extraído de [25].

Para el cálculo de DFs, los EGMs intracardíacos y ECGI han sido filtrados con un filtro paso banda de 2 a 20 Hz y con filtrado de Botteron (Figura 9A) [26]. El filtrado de Botteron consiste en un filtro paso banda entre 40 y 250 Hz, seguido de la rectificación de la señal y de un filtro paso bajo a 20 Hz. Sobre la señal filtrada (Figura 10), se ha obtenido la densidad espectral de potencia (DEP) de cada señal a partir del periodograma de Welch de 65536 puntos (muestreo a 500 Hz), con ventana de Hamming y 50% de solapamiento, y se ha calculado la DF como la frecuencia a la cual la DEP es máxima.

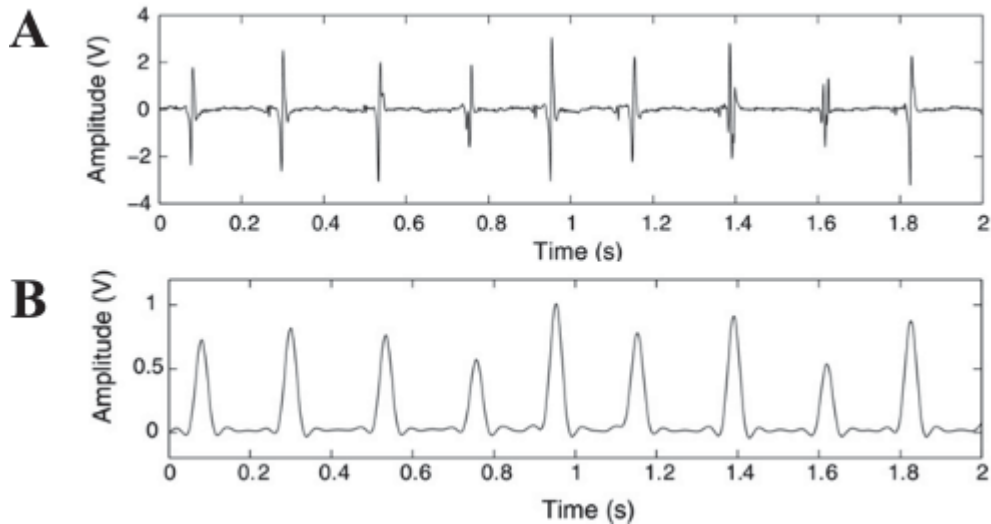


Figura 10. Filtrado de Botteron. A. Señal sin filtrar. **B.** Señal filtrada con Botteron. Extraído de [26].

Además, las DFs de los registros de BSPM también se han obtenido como la frecuencia a la cual la DEP es máxima, siendo la DEP obtenida con periodograma de Welch de 2000 puntos (muestreo a 500 Hz), con ventana de Hamming y 50% de solapamiento.

Respecto al algoritmo de identificación de reentradas eléctricas, tanto las señales de EGMs intracardiacas como de ECGI han sido filtradas con un filtro paso banda de 2 a 20 Hz. Adicionalmente, los EGMs intracardiacos han sido filtrados con un filtro paso banda de banda estrecha de 2 Hz, centrado en la frecuencia dominante más alta (Highest Dominant Frequency, HDF), calculada como el percentil 95 de las DFs de los EGMs registrados por el catéter multipolar (Figura 11B). El filtrado en torno a la HDF permite simplificar los mapas de fase a la máxima frecuencia, ya que la alta complejidad morfológica de los EGMs dificulta la estabilización de las reentradas eléctricas identificadas.

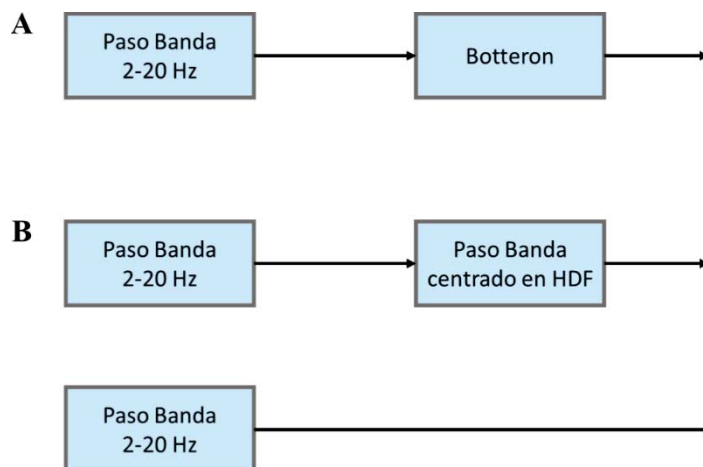


Figura 11. Filtrado de EGMs y ECGI. A. Filtrado de EGMs y ECGI para el cálculo de las DFs. **B.** Filtrado de EGMs (superior) y ECGI (inferior) para el algoritmo de identificación de reentradas eléctricas.

3.3. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs

3.3.1 ENTRENAMIENTO DEL ALGORITMO

Para el desarrollo del algoritmo clasificador de EGMs se han usado todos los episodios de la base de datos, comprendiendo 1457 EGMs de baja calidad y 6809 EGMs de alta calidad. Para el entrenamiento se ha escogido una muestra aleatoria de dichas señales, consistente en 729 EGMs de cada clase. 30 parámetros del dominio temporal y espectral han sido calculados para cada uno de estos EGMs como descriptores del algoritmo de clasificación.

Los parámetros calculados del dominio de la amplitud después de aplicar un filtro paso banda de 2 a 20 Hz han sido: el ratio de la derivada máxima de la señal por su derivada media (ecuación 1), el ratio de la máxima derivada por su percentil 95 (ecuación 3), la kurtosis, la entropía de Shannon, el ratio de tiempo durante el cual el valor absoluto de la señal se mantiene por debajo de su percentil 95 (ecuación 4), el ratio de tiempo durante el cual el valor absoluto de la señal se mantiene por debajo de su percentil 90 (ecuación 5), el ratio de tiempo durante el cual el valor absoluto de la señal se mantiene por debajo de su percentil 5 (ecuación 6), el ratio de tiempo durante el cual el valor absoluto de la señal se mantiene por debajo de su percentil 10 (ecuación 7) y la correlación entre cada par de señales unipolares adyacentes.

$$d_{max}(EGM) = \frac{\max(d(EGM))}{\text{media}(d(EGM))} \quad (1)$$

$$d_{95}(EGM) = \frac{\max(d(EGM))}{P_{95}(d(EGM))} \quad (2)$$

$$t_{95}(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{\dim(EGM)} \text{sgn}(\text{media}(EGM) - \text{abs}(EGM(i)))}{\dim(EGM)} \quad (3)$$

$$t_{95}(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{\dim(EGM)} \text{sgn}(0.95 * (\max(\text{abs}(EGM)) - \min(\text{abs}(EGM))) - \text{abs}(EGM(i)))}{\dim(EGM)} \quad (4)$$

$$t_{90}(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{\dim(EGM)} \text{sgn}(0.90 * (\max(\text{abs}(EGM)) - \min(\text{abs}(EGM))) - \text{abs}(EGM(i)))}{\dim(EGM)} \quad (5)$$

$$t_{10}(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{\dim(EGM)} \text{sgn}(0.10 * (\max(\text{abs}(EGM)) - \min(\text{abs}(EGM))) - \text{abs}(EGM(i)))}{\dim(EGM)} \quad (6)$$

$$t_5(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{\dim(EGM)} \text{sgn}(0.05 * (\max(\text{abs}(EGM)) - \min(\text{abs}(EGM))) - \text{abs}(EGM(i)))}{\dim(EGM)} \quad (7)$$

Del dominio espectral, los parámetros calculados usando el periodograma de Welch (65536 puntos con muestreo a 500 Hz, con ventana de Hamming y 50% de solapamiento) de la señal filtrada con un filtro paso banda de 2 a 20 Hz y filtrado de Botteron han sido: la DEP por debajo de 3 Hz (ecuación 8), la DEP entre 3 y 12 Hz (ecuación 9), la DEP de 12 a 48 Hz (ecuación 10), la DEP de 48 a 52 Hz (ecuación 11), la DEP por debajo de 1 Hz (ecuación 12), la DEP por debajo de 2 Hz (ecuación 13), la DF de la señal filtrada (ecuación 14), la DEP en la DF (ecuación 15), la DEP en los armónicos de la DF, la DEP en los subarmónicos de la DF y la correlación entre DEPs de cada par de señales unipolares adyacentes. Además, se ha calculado la DF la señal sin filtrar.

$$R_3(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{3 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (8)$$

$$R_{3-12}(EGM) = \frac{\sum_{i=3 \text{ Hz}}^{12 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (9)$$

$$R_{12-48}(EGM) = \frac{\sum_{i=12 \text{ Hz}}^{48 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (10)$$

$$R_{48-52}(EGM) = \frac{\sum_{i=48 \text{ Hz}}^{52 \text{ Hz}} PSD_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (11)$$

$$R_{52}(EGM) = \frac{\sum_{i=52 \text{ Hz}}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (12)$$

$$R_1(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{1 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (13)$$

$$R_2(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{2 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(PSD)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (14)$$

$$R_{DF}(EGM) = \frac{\sum_{i=DF-0.2}^{DF+0.2} DEP_{filtrada}(i)}{\sum_{i=1}^{\dim(PSD)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (15)$$

Por último, se han empleado como parámetros ratios comparando las características espectrales de la señal filtrada con filtro paso banda de 2 a 20 Hz respecto a la señal cruda. Las características empleadas en los ratios han sido la DEP por debajo de 3 Hz (ecuación 16), la DEP entre 3 y 12 Hz (ecuación 17), la DEP entre 12 y 48 Hz (ecuación 18), la DEP entre 48 y 52 Hz (ecuación 19), la DEP por encima de 52 Hz (ecuación 20), la DEP por debajo de 1 Hz (ecuación 21) y la DEP por debajo de 2 Hz (ecuación 22).

$$r_3(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{3 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=1}^{3 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (16)$$

$$r_{3-12}(EGM) = \frac{\sum_{i=3 \text{ Hz}}^{12 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=3 \text{ Hz}}^{12 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (17)$$

$$r_{12-48}(EGM) = \frac{\sum_{i=12 \text{ Hz}}^{48 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=12 \text{ Hz}}^{48 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (18)$$

$$r_{48-52}(EGM) = \frac{\sum_{i=48 \text{ Hz}}^{52 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=48 \text{ Hz}}^{52 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (19)$$

$$r_{52}(EGM) = \frac{\sum_{i=52 \text{ Hz}}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=52 \text{ Hz}}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (20)$$

$$r_1(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{1 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=1}^{1 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (21)$$

$$r_2(EGM) = \frac{\sum_{i=1}^{2 \text{ Hz}} DEP_{cruda}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{cruda}(i)}{\sum_{i=1}^{2 \text{ Hz}} DEP_{filtrada}(i) / \sum_{i=1}^{\dim(DEP)} DEP_{filtrada}(i)} \quad (22)$$

3.3.2. MODELO DE ALGORITMO CLASIFICADOR

El algoritmo clasificador de EGMs empleado para el resto del trabajo ha sido basado en árboles de decisión, con random forest [27]. Por ello, el algoritmo está elaborado por 30 árboles de decisión en múltiples subespacios de los parámetros del algoritmo, elegidos de manera aleatoria. Es decir, cada árbol emplea distintos conjuntos de parámetros de los EGMs, y la combinación de cada uno de ellos genera la clasificación final (Figura 12).

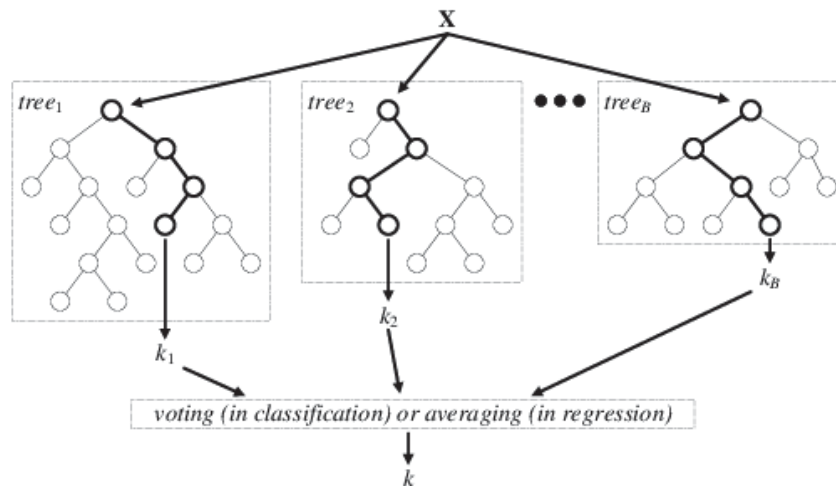


Figura 12. Esquema de clasificador basado en árboles de decisión con random forest. Extraído de [28].

3.4. RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA INVERSO

Para la obtención de las señales de EGM mediante las señales registradas del torso mediante BSPM, o ECGI, se ha resuelto el problema inverso de la electrocardiografía (Figura 8). Siendo las señales del torso denominadas como ECG, la resolución del problema inverso se basa en la búsqueda de la solución a la siguiente ecuación matricial:

$$ECGI = M^{-1} * ECG \quad (23)$$

Sin embargo, la matriz M , que es dependiente de la anatomía, está mal condicionada, por lo que su inversa no puede ser calculada usando álgebra lineal clásica. Por ello, para estimar la solución ECGI se ha empleado el método regularización de Tikhonov de orden cero, según la ecuación:

$$ECGI(\lambda) = (M^t * M + \lambda * I^t * I)^{-1} * M^t * ECG \quad (24)$$

En la que I es la matriz identidad y λ el parámetro de regularización. Este sistema es resuelto mediante el método de la curva L, que minimiza la función:

$$F(\lambda) = \|M * ECGI(\lambda) - ECG\|^2 + \lambda^2 \|I * ECGI(\lambda)\|^2 \quad (25)$$

El primer sumando de la función $F(\lambda)$ expresa el error introducido por la no inversibilidad de la matriz M , mientras que el segundo sumando indica el error introducido por la regularización por el parámetro λ . El mínimo de $F(\lambda)$ se ha obtenido mediante el método de la curva L, en el que se resuelve gráficamente el problema de minimización encontrando el equilibrio óptimo entre los dos errores, como se puede observar en la Figura 13.

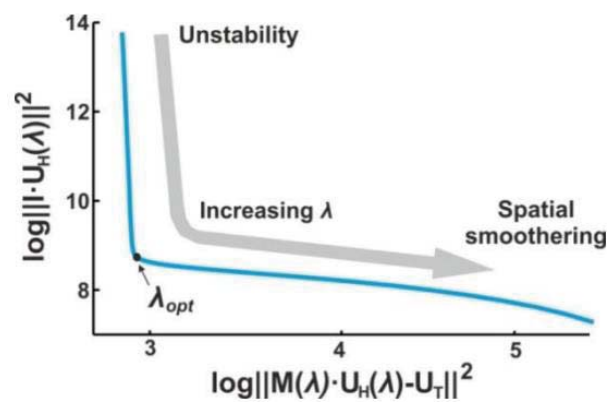


Figura 13. Método de la curva L. En el eje vertical se cuantifica el error de regularización y en el eje horizontal, el error de la no inversibilidad de M . Extraído de [21].

3.5. MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN DE REENTRADAS ELÉCTRICAS MEDIANTE MAPA DE FASE 3D

3.5.1. ALGORITMO DE DETECCIÓN DE ROTORES

3.5.1.1. EGMs

Para la identificación de reentradas eléctricas mediante EGMs intracardiacos registrados han sido filtradas las señales con un filtro paso banda entre 2 y 20 Hz, y con otro filtro paso-banda con 2 Hz de ancho de banda centrado en la HDF [20] de cada basket (calculada como el percentil 95 de las DFs de la aurícula). Para aumentar la resolución espacial del modelo, se ha creado una malla 3D de 1026 nodos usando la distribución 3D del catéter de tipo basket de 64 electrodos extraída del sistema de navegación (Figura 14A). Luego, los EGMs filtrados han sido interpolados en cada nodo de la malla a partir de la suma de los EGM registrados en los 64 electrodos, usando como función de ponderación la inversa de la distancia a cada electrodo a la cuarta potencia [20].

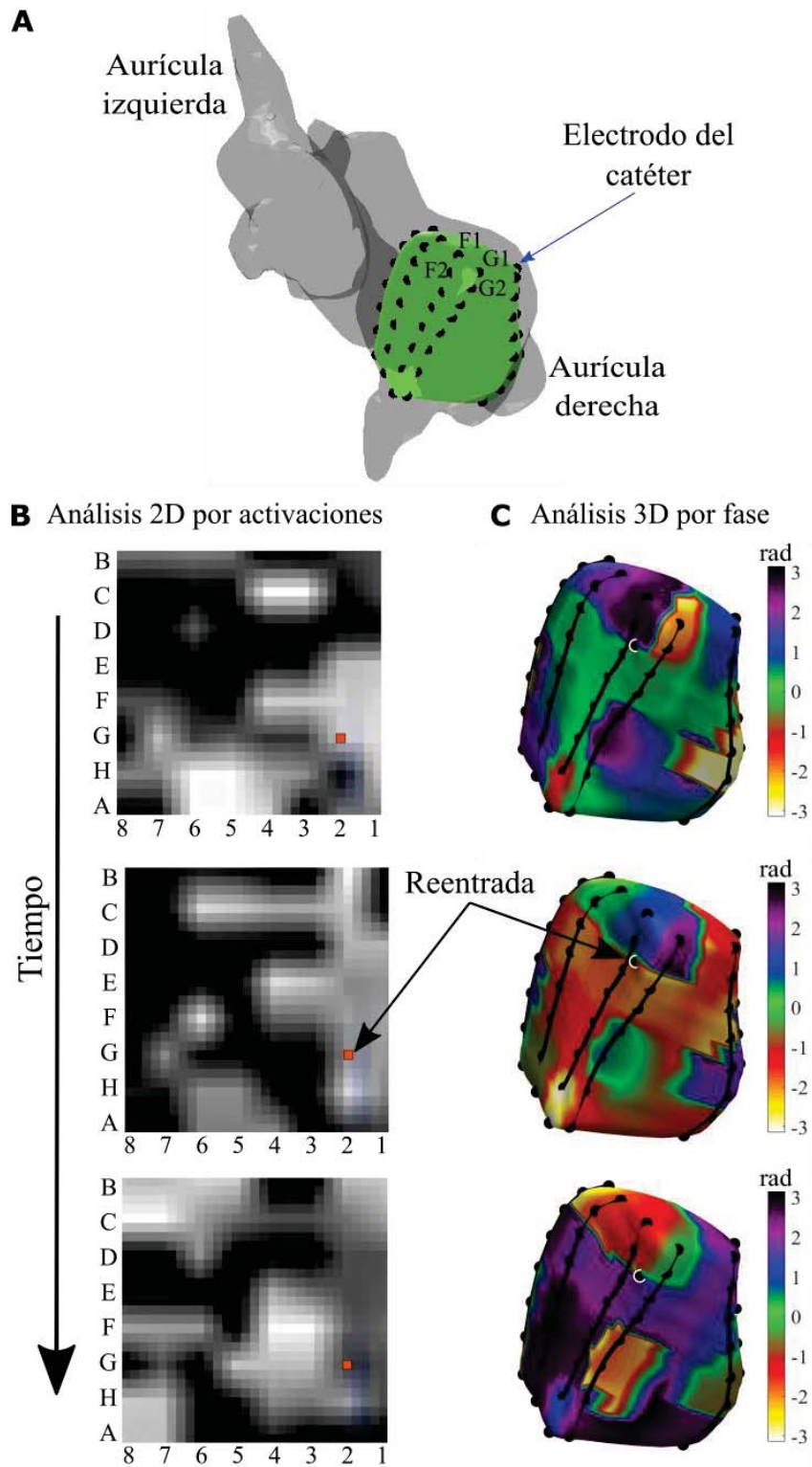


Figura 14. Ejemplo de actividad reentrante detectada mediante mapa de activaciones 2D y mapa de fase 3D. A. Posición del catéter de tipo basket en la aurícula derecha (posición de los electrodos marcada con puntos negros). **B.** Secuencia del mapa de activaciones 2D (reentrada marcada con un punto rojo). **C.** Secuencia del mapa de fase 3D (reentrada marcada con un punto blanco y negro).

A continuación, se ha aplicado la transformada de Hilbert a las señales obtenidas para calcular el mapa de fase sobre la geometría 3D (Figura 14C) e identificar sobre él de forma automática las singularidades de fase [20]. Sólo aquellas singularidades de fase consecutivas que completaron al menos una rotación fueron consideradas como rotores [29]. Para determinar la localización de la reentrada, se escogió el nodo más frecuentado por la singularidad de fase. Luego, la localización de la reentrada fue asignada al electrodo más cercano a dicho nodo y extendido a los electrodos adyacentes (superior, inferior y laterales).

3.5.1.2. ECGI

La identificación de las reentradas eléctricas empleando las señales ECGI calculadas con el problema inverso ha seguido una metodología similar a la empleada con EGMs intracardiacos. Las señales han sido filtradas con un filtro paso banda entre 2 y 20 Hz. Sin embargo, no se ha aplicado el filtro en torno a la HDF debido a que las señales empleadas son más suaves que las adquiridas mediante catéter. Además, no ha sido necesario interpolar las señales para mejorar la resolución espacial del método, pues la resolución del problema inverso ya obtiene las señales para numerosos nodos en la geometría auricular, proporcionando buena resolución. Por último, se ha aplicado la transformada de Hilbert a las señales filtradas para obtener el mapa de fase 3D, identificando las singularidades de fase y su localización en el mallado 3D.

3.5.2. CRITERIO DE EVALUACIÓN DE MAPA DE FASE 3D

La evaluación de la actividad reentrante detectada a partir de los EGMs intracardíacos registrados con mapa de fase 3D ha sido realizada mediante su comparación con las reentradas identificadas mediante un sistema comercial (RhythmView, Abbott) [7], basado en el análisis de activaciones mediante mapas 2D 8x8 (Figura 14B). Las reentradas obtenidas mediante mapa de activaciones 2D también han sido expandidas a los electrodos adyacentes, para tener en cuenta circuitos de reentradas en movimiento.

La sensibilidad del mapa de fase 3D respecto al mapa de activaciones 2D ha sido obtenida para cada episodio como el número de reentradas identificadas en el mapa de activaciones 2D que, en su región expandida, en al menos uno de los electrodos ha sido identificado un rotor mediante el análisis de mapa de fase 3D, respecto al número de reentradas totales identificadas mediante el análisis de activaciones 2D. La especificidad ha sido calculada como el número de electrodos no pertenecientes a la región expandida de ninguna reentrada detectada mediante análisis de activaciones 2D y que no han sido identificados mediante mapa de fase 3D como rotores, en comparación con el número de electrodos fuera de las regiones expandidas de rotores detectados mediante análisis de activaciones 2D. Las curvas ROC de los modelos de detección han sido obtenidas usando como variable umbral la duración mínima de las reentradas detectadas por el método con mapa de fase 3D, empezando desde 1 rotación entera.

3.5.3 CRITERIO DE DESCARTE DE REENTRADAS ELÉCTRICAS

El descarte de actividad reentrante detectada en electrodos con EGMs de baja calidad registrados ha sido aplicado usando dos criterios. En el criterio estricto (Figura 15A) sólo aquellas reentradas eléctricas identificadas en electrodos con EGMs de baja calidad han sido descartadas. Para el criterio expandido (Figura 15B) la actividad reentrante localizada en electrodos con EGMs de baja calidad ha sido descartada, así como la identificada en electrodos adyacentes a EGMs de baja calidad.

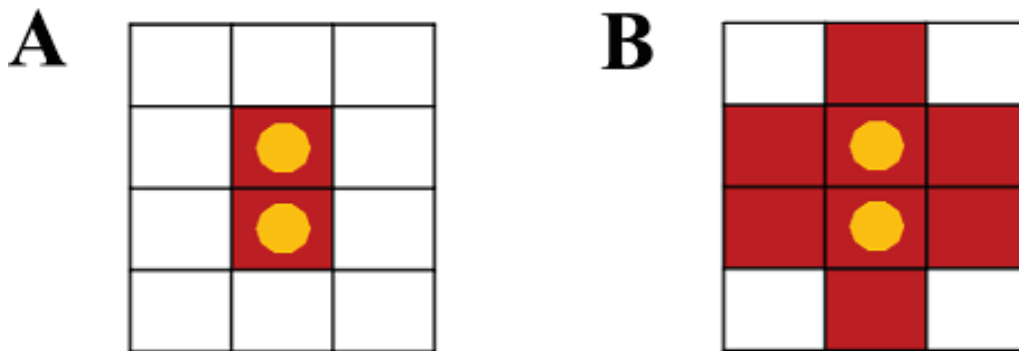


Figura 15. Ejemplo de descarte de EGMs. Cada cuadrado de la malla representa un electrodo del catéter. EGMs de baja calidad están marcados con un punto amarillo, y los EGMs eliminados en rojo. A. EGMs eliminados con el criterio estricto. B. EGMs eliminados con el criterio expandido.

3.6. CÁLCULO DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

3.6.1. MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EVALUADAS

3.6.1.1. MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIAS

El estudio de análisis basado en frecuencias para señales de EGMs intracardíacos y ECGI se ha aplicado sobre los mismos parámetros. Estas métricas son el ratio de señales con una diferencia mayor a T_h (ecuación 26 para $T_h=0.5$ Hz), la diferencia media entre DFs (en Hz, ecuación 27), la diferencia normalizada entre DFs (ecuación 28), la diferencia media entre HDFs (en Hz, ecuación 29), la diferencia entre la mediana de DFs (en Hz, ecuación 30), la diferencia entre la moda de DFs (en Hz, ecuación 31) y la diferencia entre la media de DFs (en Hz, ecuación 32). Siendo $t=0$ el instante inicial del registro y $t=T$ un instante posterior, y considerando DF como una variable vectorial en la que cada elemento indica la DF de un electrodo:

$$ratio(DF) = \frac{\dim(abs(DF(t=T)-DF(t=0))>Th)}{\dim(DF)} \quad (26)$$

$$media_{dif}(DF) = media(abs(DF(t=T) - DF(t=0))) \quad (27)$$

$$media_{dif}^{norm}(DF) = media\left(\frac{abs(DF(t=T)-DF(t=0))}{DF(t=0)}\right) \quad (28)$$

$$HDF_{dif}(HDF) = media(abs(HDF(t=T) - HDF(t=0))) \quad (29)$$

$$dif_{mediana}(DF) = abs(mediana(DF(t=T)) - mediana(DF(t=0))) \quad (30)$$

$$dif_{moda}(DF) = abs(moda(DF(t=T)) - moda(DF(t=0))) \quad (31)$$

$$dif_{media}(DF) = abs(media(DF(t=T)) - media(DF(t=0))) \quad (32)$$

Las DFs sobre las que se ha realizado el análisis han sido obtenidas sobre la señal filtrada con paso banda de 2 a 20 Hz y filtrado de Botteron para EGMs intracavitarios y para ECGI, y calculadas a partir del periodograma de Welch con 65536 puntos (muestreo a 500 Hz) usando ventana de Hamming con 50% de solapamiento.

Respecto a las señales obtenidas por BSPM, se ha realizado el análisis basado en frecuencias a partir del valor de su DF calculado tras el preprocesado de las señales, a partir del periodograma de Welch con 2000 puntos (muestreo a 500 Hz) usando ventana de Hamming con 50% de solapamiento. Las métricas analizadas han sido: el ratio de señales con una diferencia mayor a Th (ecuación 26 para Th=0.1 Hz), la diferencia media entre DFs (en Hz, ecuación 27), la diferencia normalizada entre DFs (ecuación 28), la diferencia entre la mediana de DFs (en Hz, ecuación 29), la diferencia entre la moda de DFs (en Hz, ecuación 30) y la diferencia entre la media de DFs (en Hz, ecuación 32). La metodología de cálculo empleada ha sido la misma que para DFs de EGMs intracavitarios y ECGI, con la excepción de ecuación 26 que se ha analizado para diferencias superiores a 0.1 Hz, debido a la alta similitud de las DFs entre intervalos temporales.

3.6.1.2. MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS

El análisis de la estabilidad temporal de la actividad reentrante obtenida a partir de EGMs intracardiacos mediante mapa de fase 3D se ha realizado sobre el histograma de 64 electrodos, resultado de sumar el histograma en cada nodo al histograma del electrodo más cercano. Los parámetros calculados han sido: la diferencia en nº de electrodos con rotores (en nº de electrodos, ecuación 33); la deferencia entre mapas de electrodos con rotores (en nº de electrodos, ecuación 34), calculada como la resta de dos imágenes binarias, en las que electrodos con alguna singularidad de fase se saturaron a 1, y el resto, a 0; diferencia en nº de rotores (ecuación 35); y la diferencia entre mapas de densidad de rotores (en muestras, ecuación 36), calculada como la resta entre dos imágenes en escala de grises, en las que la intensidad para cada electrodo se correspondía con el número de muestras en las que el electrodo albergaba alguna singularidad de fase en su proximidad. Siendo H el histograma de 64 electrodos una variable vectorial en la que cada elemento indica la densidad de rotores en un electrodo, H_s el histograma binario (saturado a 1s y a 0s) y N el número de rotores

identificados en la aurícula, y considerando $t=0$ como el instante inicial del registro y $t=T$ como un instante posterior:

$$n_{electrodos}(H) = abs(H > 0(t = T) - H > 0(t = 0)) \quad (33)$$

$$mapa_{electrodos}(H_S) = \sum abs(H_S(t = T) - H_S(t = 0)) \quad (34)$$

$$n_{rotores}(N) = abs(N(t = T) - N(t = 0)) \quad (35)$$

$$mapa_{rotores}(H) = \sum abs(H(t = T) - H(t = 0)) \quad (36)$$

Además, se han calculado los valores de estos mismos parámetros, normalizados respecto al número de electrodos con rotores identificados en el instante inicial. Por último, se introdujo el análisis de otros parámetros complejos combinación de los anteriores, como la diferencia en mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores (en muestras por nº de electrodos, ecuación 37); la diferencia en mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores (en muestras por nº de electrodos, ecuación 38); y la diferencia en mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de rotores (en muestras por nº de rotores, ecuación 39).

$$R_{n\ electrodos}^{mapa\ rotores} = \frac{mapa_{rotores}}{n_{electrodos}} \quad (37)$$

$$R_{mapa\ electrodos}^{mapa\ rotores} = \frac{mapa_{rotores}}{mapa_{electrodos}} \quad (38)$$

$$R_{n\ rotores}^{mapa\ rotores} = \frac{mapa_{rotores}}{n_{rotores}} \quad (39)$$

El análisis de la estabilidad temporal de reentradas eléctricas identificadas a partir de ECGI ha sido realizado con las mismas métricas que el análisis de la actividad reentrante detectada a partir de EGMs intracardiacos. Sin embargo, debido a la forma de obtención de las señales empleadas, se han realizado los cálculos sobre el histograma teniendo en cuenta cada nodo, sin reducir su resolución espacial.

3.6.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

El análisis de la estabilidad de las métricas definidas en el apartado 3.6.1. se ha realizado según dos criterios: a corto plazo (entre 8 y 12 s) y a largo plazo (más de 5 minutos). Para el análisis a corto plazo, se han calculado las métricas para segmentos solapados de las señales de 4 s de duración, distanciados entre sí 0.4 s (Figura 16). De estos segmentos, se ha realizado la media de los valores de la métrica respecto al segmento inicial para los segmentos de señal distanciados entre 8 y 12 segundos del comienzo, obteniendo un valor por episodio representativo de la variabilidad temporal de la métrica en un intervalo del orden de unos pocos segundos. Por último, se ha realizado la media entre los valores obtenidos para los episodios de un mismo paciente, obteniendo un valor de cada métrica para cada paciente.

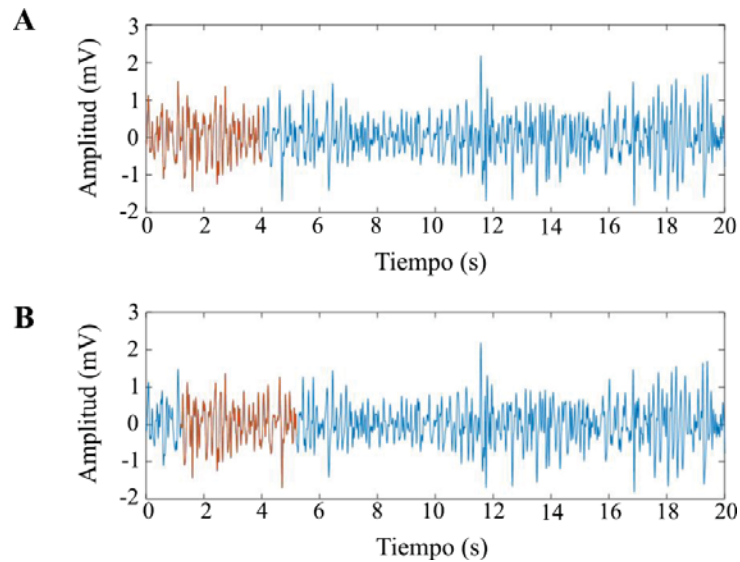


Figura 16. Ejemplo de dos segmentos señal de EGM intracardiaco. A. Primer segmento de 4 s en el instante inicial. **B.** Tercer segmento de 4 s desplazado 0.8 s después del primer segmento.

Debido a que no todos los episodios disponían de registros comparables de 12 segundos, se han descartado aquellos que no tuviesen dicha longitud. Por ello, el análisis de estabilidad a corto plazo se ha realizado para registros de EGMs intracavitarios para N=23 pacientes, 11 clasificados como estables y 12 como no estables, mientras que para BSPM y ECGI se reduce a N=19 pacientes, 9 pacientes estables y 10 no estables. Además, para el cálculo de las métricas a corto plazo a partir de EGMs intracavitarios, se ha considerado que el movimiento del catéter es despreciable y que la región de la aurícula que mapea cada electrodo se mantiene aproximadamente la misma en el tiempo.

Respecto al análisis de estabilidad a largo plazo, se han calculado las métricas para cada par de episodios distanciados al menos 5 min, considerando el primer segmento de señal de cada uno y analizando la variabilidad entre ellos. De los valores obtenidos, se ha escogido el valor mínimo de variabilidad entre episodios, obteniendo un valor por paciente. Esto es debido a que se ha observado que los pacientes clasificados como estables presentan valores de alta y baja variabilidad a largo plazo, mientras que los pacientes no estables presentan en su inmensa mayoría elevada variabilidad entre episodios, por lo que el valor mínimo de variabilidad interepisódica es mejor discriminante entre los dos grupos de pacientes.

La comparación entre episodios se ha realizado para registros intracardiacos entre aquellos registros de la misma aurícula. Es decir, la estabilidad de las métricas calculadas ha sido evaluada para cada aurícula por separado. Por ello, y además teniendo en cuenta que no todos los pacientes constaban de más de un episodio, el número de pacientes empleados para la comparación de métricas de EGMs intracavitarios, BSPM y ECGI ha sido de N=19, con 10 pacientes estables y 9 no estables.

Además, en el análisis de estabilidad de métricas de EGMs intracardiacos a largo plazo, se ha tenido en cuenta el movimiento del catéter. Por ello, se ha asociado cada electrodo de un episodio al más cercano espacialmente del episodio con el que se compara para el análisis de métricas basadas en DFs. Sin embargo, debido a la complejidad de la comparación de métricas

Estudio de la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas en pacientes con fibrilación auricular

basadas en la identificación de reentradas eléctricas teniendo en cuenta el movimiento del catéter, el criterio a largo plazo ha sido finalmente aplicado sólo al análisis de métricas basadas en DFs.

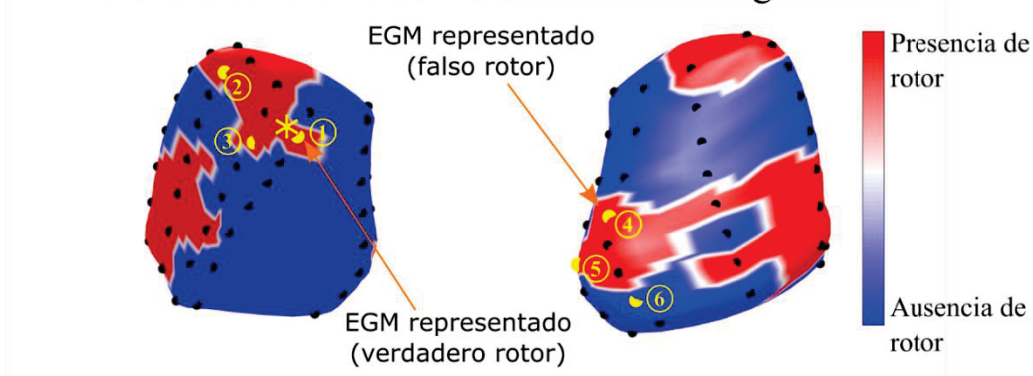
CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD DE EGMs

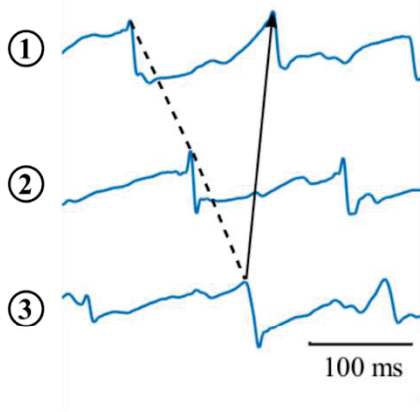
4.1.1. DESCARTE MANUAL DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D

Una media de 12.6 ± 9.6 electrodos por episodio han sido marcados manualmente como EGMs de baja calidad tras inspección visual, identificando las señales ruidosas y los EGMs en los que la actividad ventricular enmascaraba la actividad auricular. La eliminación de la actividad reentrante detectada en regiones auriculares en las que EGMs de baja calidad han sido registrados ha demostrado mejorar significativamente la concordancia entre el método con mapa de activaciones 2D y con mapa de fase 3D.

A Densidad de rotores con todos los EGMs registrados



B EGMs en torno a verdadero rotor



C EGMs en torno a falso rotor

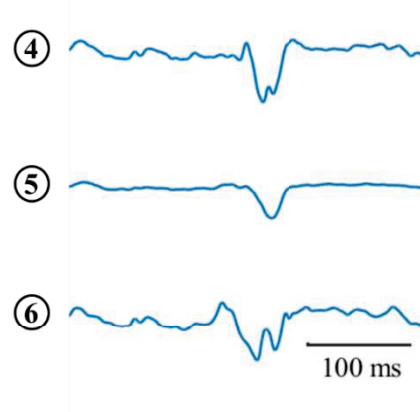


Figura 17. Ejemplo de verdadera y falsa reentrada en función de la calidad de los EGMs. A. Densidad de la actividad reentrante detectada con mapa de fase 3D para el ejemplo de la Figura 1: áreas con actividad reentrante marcadas en rojo. Rotor detectado con mapa de activaciones 2D marcado con asterisco amarillo. **B.** EGMs marcados en A (izquierda) en torno a la verdadera reentrada. **C.** EGMs marcados en A (derecha) en torno a falsa reentrada.

En la Figura 17 se puede observar un ejemplo de verdadera actividad reentrante detectada en una región auricular con EGMs de alta calidad registrados, y falsa actividad reentrante detectada en regiones en las que los EGMs han sido registrados con baja calidad. En el panel A ha sido representado el histograma de la actividad reentrante para este episodio, esto es, la densidad de actividad reentrante para cada región del basket. Como se puede observar, se han identificado reentradas eléctricas en numerosas regiones, marcadas en rojo. En los paneles B y C se han representado las señales EGM para dos de estas regiones, respectivamente: las señales correspondientes a la posición donde se ha detectado actividad reentrante mediante mapa de activaciones 2D (marcas 1-3 en el panel A, con el asterisco amarillo marcando la reentrada en 2D) y a la actividad reentrante detectada en una región con EGMs de baja calidad (marcas 4-6 en el panel A). En el primer caso (panel B), se pueden observar activaciones consecutivas alrededor de la SF. En el segundo caso (panel C), el análisis de los EGMs demuestra que la SF detectada fue producida por ruido y señales artefactadas, por ello, la SF no se corresponde con una reentrada eléctrica real.

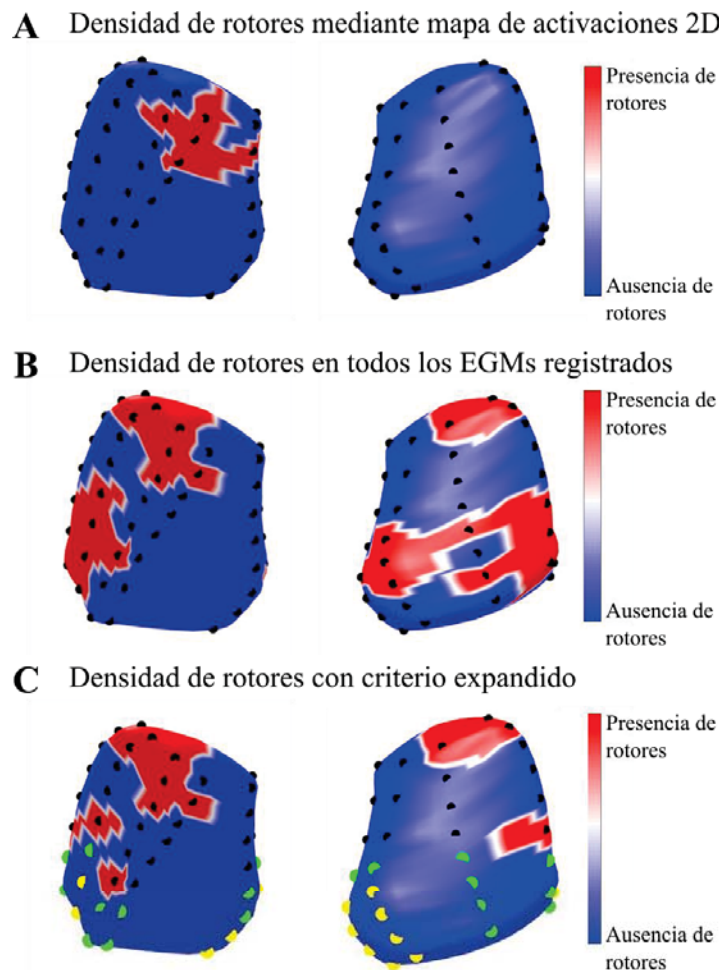


Figura 18. Ejemplo de histogramas de actividad reentrante. Áreas con reentradas identificadas aparecen marcadas en rojo. A. Reentradas detectadas con mapa de activaciones 2D. **B.** Reentradas detectadas con mapa de fase 3D en todos los electrodos. **C.** Reentradas detectadas con mapa de fase 3D eliminando los EGMs de baja calidad con criterio expandido. Los EGMs de baja calidad están marcados en amarillo, y sus EGMs vecinos, en verde.

La Figura 18 muestra un ejemplo cualitativo del mismo episodio que la Figura 14, en el que se aprecia el efecto de la eliminación de las reentradas identificadas en regiones con EGMs de baja calidad. El panel A muestra el histograma de actividad reentrante obtenido con el método de activaciones 2D, proyectado en la geometría 3D del catéter. Se puede observar que se ha detectado una reentrada en una región, correspondiente con la identificada en la Figura 14B. En los paneles B, C y D, se representa la densidad de la actividad reentrante identificada con mapa de fase 3D, considerando todos los EGMs, y aplicando los criterios de descarte estricto y expandido, respectivamente.

Para el ejemplo representado en la Figura 18, el método con mapa de fase 3D sin eliminación de actividad reentrante, ha ofrecido una sensibilidad de 1 y una especificidad de 0.64, que ha aumentado hasta 0.73 con el criterio de eliminación estricto y hasta 0.83 con el criterio expandido. Se puede apreciar que numerosos falsos positivos han sido detectados en regiones auriculares con EGMs de baja calidad registrados, por lo que su eliminación ha proporcionado una mejor precisión respecto al método con mapa de activaciones 2D.

Las curvas ROC obtenidas por comparación de la actividad reentrante de toda la base de datos identificada mediante mapa de activaciones 2D y mapa de fase 3D han sido representadas en la Figura 19, considerando los 3 escenarios: sin eliminación de EGMs de baja calidad, eliminación con criterio estricto y eliminación con criterio expandido. Como variable para la creación de las curvas ROC se ha empleado la duración mínima de las reentradas eléctricas con el método de fase 3D, comenzando en 1 rotación. En la Figura 19 se puede observar que el incremento de la especificidad no se ha producido a expensas de una disminución significativa de la sensibilidad. Se aprecia que el área bajo la curva ROC (AUC) sin eliminación de electrodos ha sido de 0.69, con una sensibilidad máxima de 0.93 y especificidad de 0.28, mientras que con la aplicación del criterio estricto, el AUC se ha incrementado hasta 0.74, manteniendo la misma sensibilidad y con una especificidad de 0.42. Además, aplicando el criterio expandido, el AUC resultante ha sido de 0.80, con una sensibilidad máxima de 0.92 y una especificidad de 0.62.

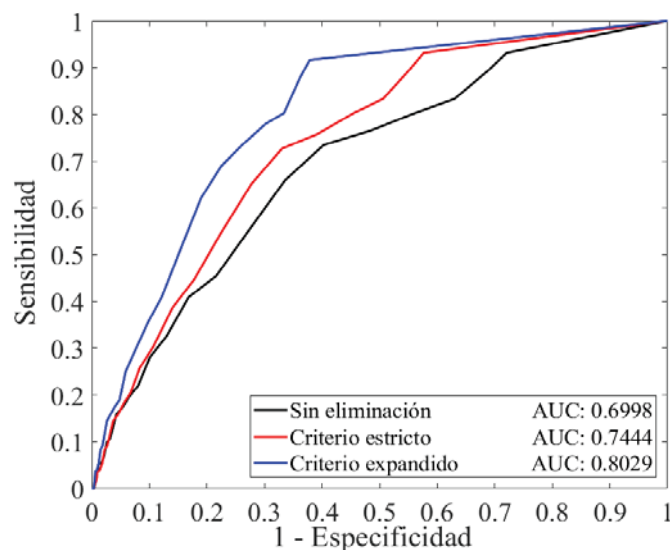


Figura 19. Curvas ROC de la identificación de actividad reentrante con mapa de fase 3D con EGMs manualmente clasificados.

4.1.2. ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs

Para la clasificación de EGMs se ha desarrollado un algoritmo automático capaz de identificar aquellas señales de baja calidad mediante un conjunto de parámetros del dominio temporal y espectral. Para el entrenamiento de dicho algoritmo se ha usado una muestra aleatoria de 729 EGMs de cada clase de la base de datos marcada manualmente, mientras que el resto ha sido empleado para su testeo.

De los modelos clasificadores, el que ha demostrado un mejor desempeño ha sido aquel basado en árboles de decisión con random forest. Como se puede apreciar en la Figura 20, el algoritmo resultante ofrece una sensibilidad respecto a EGMs de baja calidad de 0.91 y una especificidad de 0.85. Además, el AUC obtenido es de 0.94.

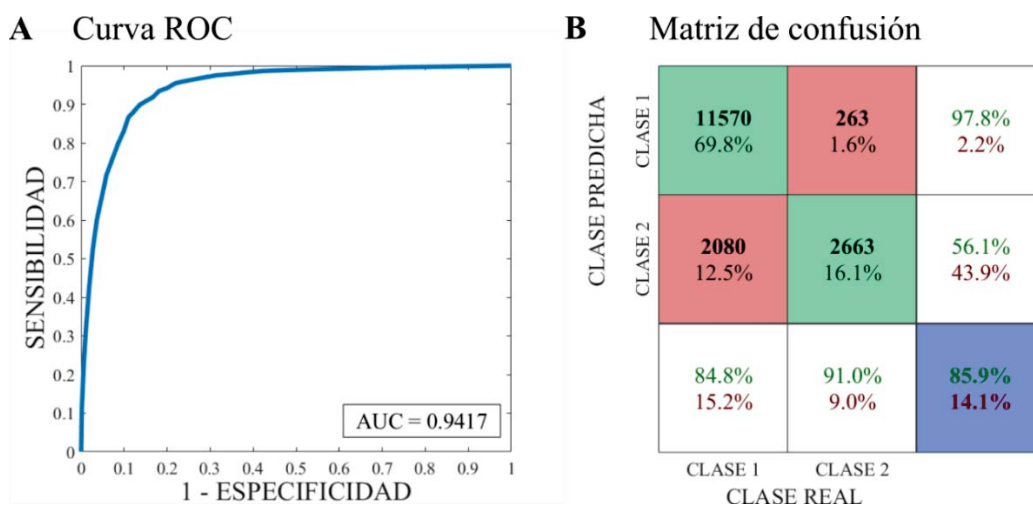


Figura 20. Desempeño del algoritmo clasificador. A. Curva ROC del clasificador y su AUC. B. Matriz de confusión.

La importancia estimada de cada parámetro empleado ha sido calculada como la suma de los cambios en el error cuadrático debido a cada variable, dividido por el número de nodos. Por ello, la importancia estimada considera el error en la clasificación teniendo en cuenta cada parámetro. De los 30 parámetros de cada señal empleados para entrenar el algoritmo, aquellos con mayor importancia han sido aquellos relacionados con el dominio espectral, como la DSP por debajo de 3 Hz, la DF de la señal cruda y la DF de la señal filtrada entre 2 y 20 Hz.

4.1.3. DESCARTE AUTOMÁTICO DE REENTRADAS ELÉCTRICAS EN MAPA DE FASE 3D

La aplicación del algoritmo clasificador a la base de datos ha provocado que un cierto número de EGMs fuesen clasificados incorrectamente. Un número significativo de EGMs han sido, de hecho, clasificados como señales de baja calidad a pesar de ser señales de alta calidad. En la Figura 21, se puede apreciar un ejemplo de cada caso: en los paneles A y B se representan dos señales, una de cada clase, correctamente clasificadas, mientras que en los paneles C y D se

representan para dos casos en los que han sido erróneamente identificadas por el algoritmo clasificador.

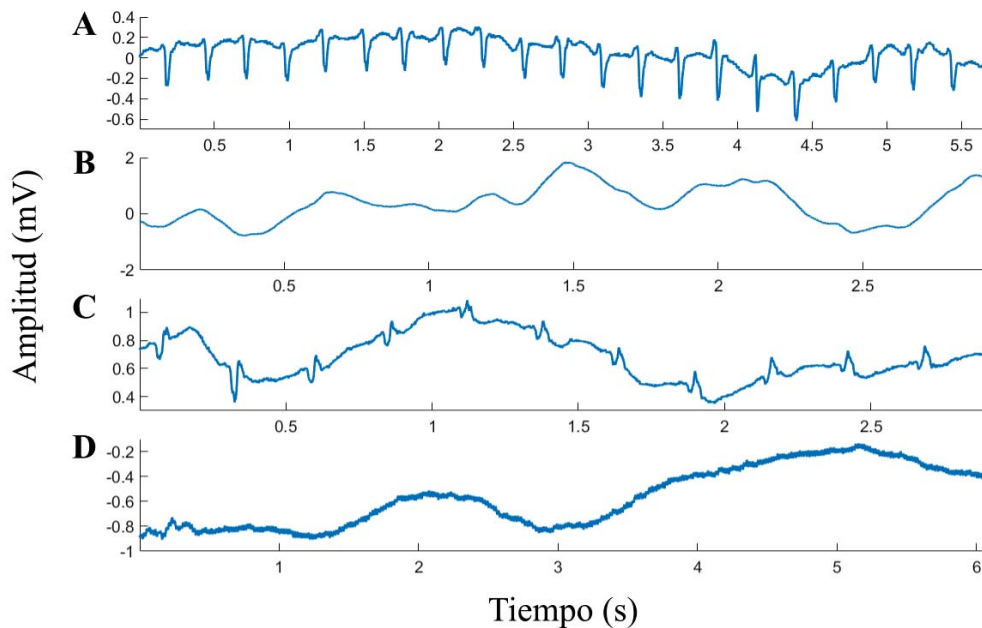


Figura 21. Ejemplos de señales de EGMs clasificadas por el algoritmo. A. EGM de alta calidad clasificado correctamente. **B.** EGM de baja calidad clasificado correctamente. **C.** EGM de alta calidad clasificado incorrectamente. **D.** EGM de baja calidad clasificado incorrectamente.

Se ha comprobado que la clasificación de señales de alta calidad como EGMs de baja calidad es más detrimental al desempeño del método de detección de reentradas eléctricas con mapa de fase 3D que la incorrecta clasificación de EGMs de baja calidad. Por ello, se ha ajustado el algoritmo clasificador de EGMs para clasificar como señales de baja calidad sólo aquellas con una probabilidad del 70% o mayor de pertenecer a dicha clase según el algoritmo. Este criterio permite aumentar la especificidad del algoritmo clasificador de EGMs hasta 0.92, reduciendo su sensibilidad hasta 0.80.

Finalmente, se ha usado el algoritmo clasificador de EGMs en combinación con la identificación de la actividad reentrante con mapa de fase 3D. Teniendo en cuenta la clasificación automática de señales, el método de detección de reentradas eléctricas ha ofrecido un desempeño similar al obtenido considerando la clasificación manual de los EGMs. Como se puede observar en la Figura 22, aplicando el criterio estricto con los EGMs automáticamente clasificados, el AUC se ha incrementado hasta 0.75, con una sensibilidad máxima de 0.93 y una especificidad de 0.45. Además, usando el criterio expandido con los EGMs automáticamente clasificados, el AUC obtenido ha sido de 0.80, con una sensibilidad máxima de 0.84 y una especificidad de 0.70.

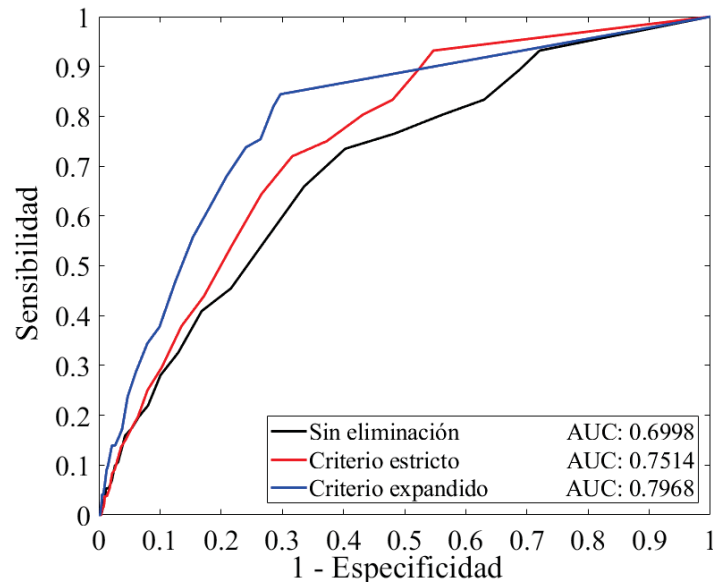


Figura 22. Curvas ROC de la identificación de actividad reentrante con mapa de fase 3D con EGMs automáticamente clasificados.

4.2. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN FRECUENCIA

4.2.1. ESTABILIDAD DE DFs en EGMs

La estabilidad temporal de métricas basadas en las DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios ha demostrado estar relacionada con el estado de los pacientes 12 meses tras la ablación, clasificados como estables aquellos que mantenían RS y como no estables en caso contrario. En la Figura 23 se pueden observar dos ejemplos de la evolución de las DFs para dos pacientes distintos, correspondientes a un paciente estable (panel A) y a un paciente no estable (panel B). Se puede apreciar que este último estable presenta una mayor variabilidad temporal en el valor de las DFs que el paciente estable.

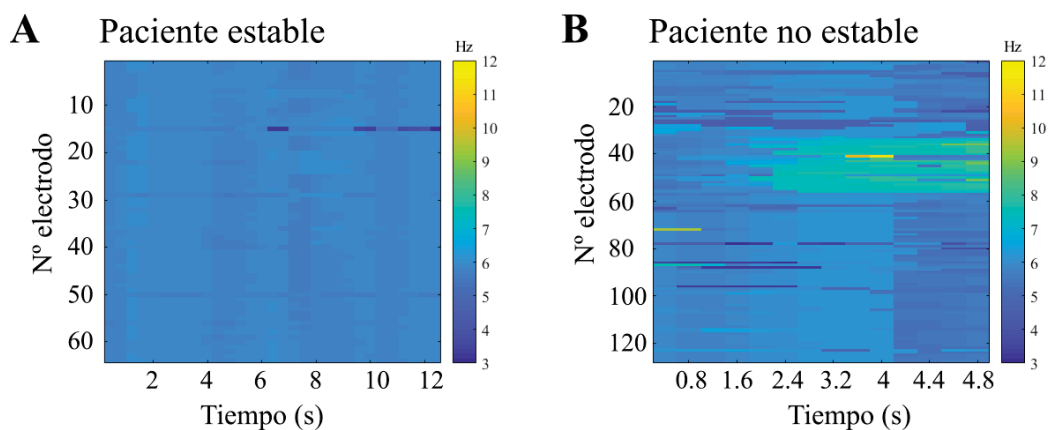


Figura 23. Mapa de DFs de EGMs intracavitarios. A. Paciente estable. B. Paciente no estable.

En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis de estabilidad de estas métricas a corto plazo, con los p-valores obtenidos (test de Wilcoxon). Se observa que la diferencia entre la moda de las DFs (aproximadas el entero más cercano, en Hz) ha resultado estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con una media para pacientes estables de 0.42 ± 0.43 Hz y de 0.95 ± 0.68 Hz para no estables. Además, otros parámetros casi significativos han sido la diferencia entre DFs medias ($p = 0.053$), con un valor medio de 0.34 ± 0.21 Hz para pacientes estables y de 0.60 ± 0.40 Hz para no estables, y la diferencia media normalizada entre DFs ($p = 0.069$), con media en pacientes estables de 0.15 ± 0.09 y en no estables de 0.23 ± 0.12 . Por último, la diferencia media entre DFs también ha presentado un p-valor cercano a la significancia de $p = 0.103$, con media de 0.73 ± 0.37 Hz en pacientes estables y 1.03 ± 0.47 Hz para inestables.

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz	Estables	0.39 ± 0.16	0.38	0.28
	No estables	0.46 ± 0.23	0.53	
Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	0.73 ± 0.37	0.75	0.103
	No estables	1.03 ± 0.47	0.95	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	0.15 ± 0.09	0.15	0.069
	No estables	0.23 ± 0.12	0.20	
Diferencia media entre HDFs (Hz)	Estables	1.00 ± 0.82	0.57	0.644
	No estables	1.31 ± 1.17	0.90	
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	Estables	0.34 ± 0.21	0.39	0.132
	No estables	0.68 ± 0.46	0.49	
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	Estables	0.42 ± 0.43	0.27	0.045
	No estables	0.95 ± 0.68	0.89	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	0.34 ± 0.21	0.30	0.053
	No estables	0.60 ± 0.40	0.50	

Tabla 2. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

En la Figura 24 se han representado los gráficos de cajas y bigotes de los parámetros basados en DFs de EGMs a corto plazo. Se puede apreciar que para las métricas que han presentado diferencias significativas entre grupos, la variabilidad temporal observada ha sido mayor para pacientes no estables, es decir, que no mantienen RS 12 meses tras la ablación.

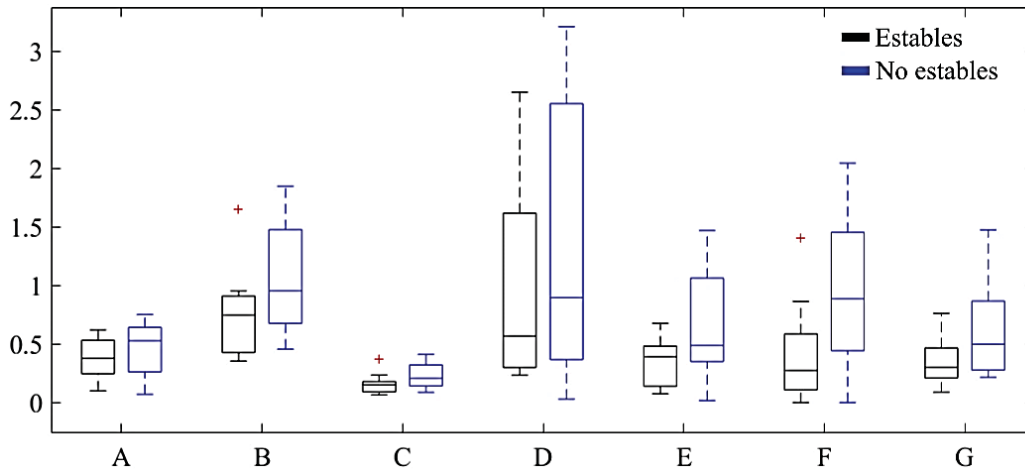


Figura 24. Gráficos cajas y bigotes de las métricas de DFs en EGMs intracavitarios a corto plazo. **A.** Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

En la tabla 3 se presentan los resultados del análisis de estabilidad de las métricas basadas en DFs a largo plazo, y sus p-valores (test de Wilcoxon). Se puede observar que la diferencia media normalizada entre DFs ha sido significativa ($p=0.028$), con un valor medio de 0.10 ± 0.05 para pacientes estables y 0.19 ± 0.10 para no estables, así como la diferencia media entre DFs ($p=0.043$), con una media en pacientes estables de 0.53 ± 0.22 Hz y en no estables de 0.81 ± 0.40 Hz. Otras métricas que se han encontrado cerca de ser estadísticamente significativas son la diferencia entre la moda de DFs ($p=0.069$; estables con 0.11 ± 0.33 Hz, no estables con 0.70 ± 0.67 Hz), la diferencia entre la mediana de DFs ($p=0.075$; estables con 0.18 ± 0.14 Hz, no estables con 0.51 ± 0.42 Hz), el ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz ($p=0.075$; estables con 0.25 ± 0.15 Hz, no estables con 0.48 ± 0.29 Hz) y la diferencia entre la media de las DFs ($p=0.113$; estable con 0.14 ± 0.15 Hz, no estable con 0.35 ± 0.34 Hz).

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz	Estables	0.39 ± 0.17	0.22	0.075
	No estables	0.43 ± 0.23	0.44	

Estudio de la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas en pacientes con fibrilación auricular

Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	0.53 ± 0.22	0.53	0.043
	No estables	0.81 ± 0.40	0.90	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	0.10 ± 0.05	0.11	0.028
	No estables	0.19 ± 0.10	0.18	
Diferencia media entre HDFs (Hz)	Estables	0.59 ± 0.72	0.18	0.278
	No estables	1.06 ± 1.29	0.39	
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	Estables	0.18 ± 0.14	0.14	0.075
	No estables	0.51 ± 0.42	0.42	
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	Estables	0.11 ± 0.33	0	0.069
	No estables	0.70 ± 0.67	1	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	0.14 ± 0.15	0.059	0.113
	No estables	0.35 ± 0.34	0.209	

Tabla 3. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios a largo plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

A continuación, en la Figura 25, se pueden observar los gráficos de cajas y bigotes de estas métricas a largo plazo. Al igual que en la comparación a corto plazo, se aprecia que la variabilidad temporal en pacientes no estables ha sido significativamente mayor que en pacientes estables, para las variables con diferencias significativas entre grupos de pacientes.

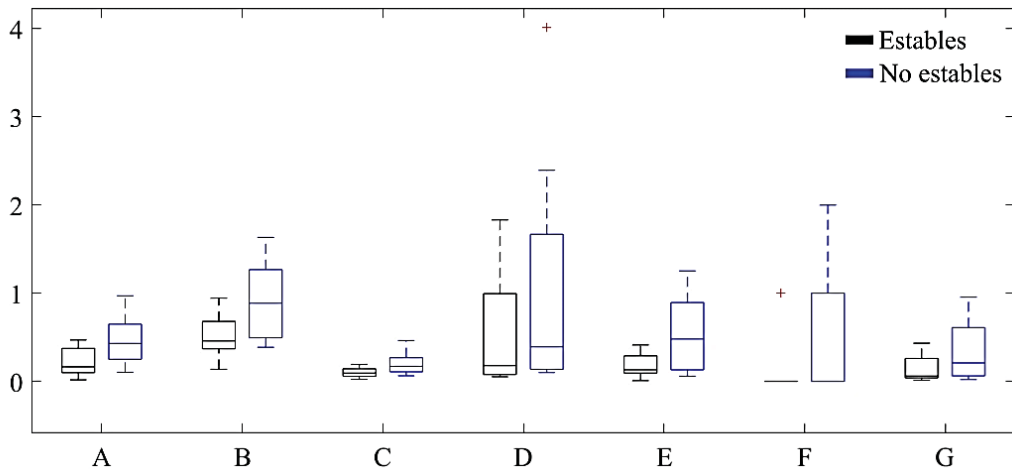


Figura 25. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de DFs en EGMs intracavitarios a largo plazo. **A.** Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

4.2.1.1 EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE DFs

Para la aplicación del algoritmo clasificador de EGMs se ha observado que, al igual que en su aplicación en la identificación de reentradas eléctricas en mapas de fase 3D, la incorrecta clasificación de señales de alta calidad empeora los resultados obtenidos. Por ello, se han descartado los EGMs con una probabilidad de ser una señal de baja calidad igual o superior al 70% según el algoritmo, mejorando su especificidad.

En la tabla 4 se presentan los resultados del análisis de estabilidad de estas métricas a corto plazo, con los p-valores obtenidos (test de Wilcoxon). Se puede observar que las métricas que han presentado diferencias importantes entre grupos de pacientes son las mismas, si bien sus p-valores son menores en la mayoría de ellas. Es el caso de la diferencia media entre DFs, que ha disminuído de $p=0.103$ a $p=0.091$, y para la diferencia entre la moda de DFs, que ha pasado de $p=0.069$ a $p=0.033$. Además, el p-valor de la diferencia media normalizada entre DFs se ha mantenido y el de la diferencia entre la media de DFs se ha incrementado hasta $p=0.091$ (aunque se mantiene en $p<0.1$).

Métrica	p-valor sin eliminación de EGMs de baja calidad	p-valor con eliminación de EGMs de baja calidad
Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz	0.28	0.340
Diferencia media entre DFs (Hz)	0.103	0.091

Diferencia media normalizada entre DFs	0.069	0.069
Diferencia media entre HDFs (Hz)	0.644	0.518
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	0.132	0.117
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	0.045	0.033
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	0.053	0.091

Tabla 4. Comparación de p-valores de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo sin y con aplicación del algoritmo clasificador de EGMs.

En la Figura 26 se pueden observar los gráficos de cajas y bigotes para las mismas métricas representadas en la Figura 26. Se puede apreciar que la distribución es similar que sin la eliminación de EGMs de baja calidad, aunque los p-valores hayan sufrido algunas variaciones, como se observa en la tabla 4.

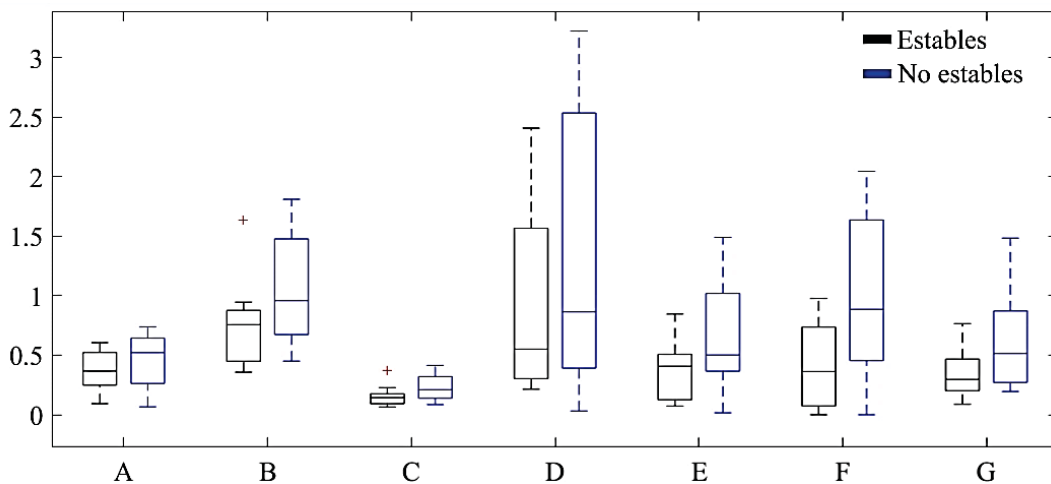


Figura 26. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de DFs en EGMs intracavitarios a corto plazo, aplicando el algoritmo clasificador de EGMs. A. Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

La eliminación de EGMs de baja calidad mediante el algoritmo clasificador también ha mejorado los p-valores de las métricas basadas en DFs a largo plazo. Como se puede observar

en la tabla 5, la diferencia media entre DFs ha sido más significativa (p-valor disminuye de $p=0.043$ a 0.010), al igual que la diferencia media normalizada entre DFs (p-valor pasa de $p=0.028$ a $p=0.010$). Además, el ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz ha pasado a ser significativo, pasando de $p=0.075$ a $p=0.022$, y la diferencia entre la mediana de DFs se ha acercado a la significancia, de $p=0.075$ a 0.051 . Por otro lado, la diferencia entre la moda de DFs se ha mantenido con $p=0.069$ y la diferencia entre la media de DFs pasa de $p=0.113$ a $p=0.156$.

Métrica	p-valor sin eliminación de EGMs de baja calidad	p-valor con eliminación de EGMs de baja calidad
Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz	0.075	0.022
Diferencia media entre DFs (Hz)	0.043	0.010
Diferencia media normalizada entre DFs	0.028	0.010
Diferencia media entre HDFs (Hz)	0.278	0.604
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	0.075	0.051
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	0.069	0.069
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	0.113	0.156

Tabla 5. Comparación de p-valores de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios a largo plazo sin y con aplicación del algoritmo clasificador de EGMs.

En la Figura 27 se representan los gráficos de cajas y bigotes para estas métricas basadas en DFs de EGMs intracavitarios a largo plazo, con eliminación de EGMs de baja calidad. Se puede observar que, de la misma forma que a corto plazo, las distribuciones son visualmente similares a las obtenidas sin eliminación de EGMs, sin bien la mayoría de variables con diferencias significativas entre grupos, han permitido separar mejor los dos grupos de pacientes (como se puede apreciar con los p-valores de la tabla 5).

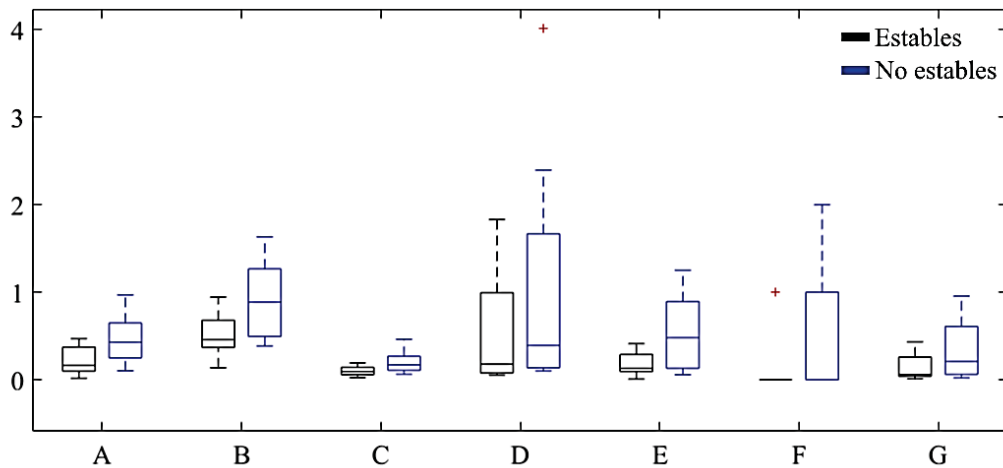


Figura 27. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de DFs en EGMs intracavitarios a largo plazo, aplicando el algoritmo clasificador de EGMs. A. Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

4.2.2. ESTABILIDAD DE DFs en BSPM

En el análisis de estabilidad de métricas basadas en DFs obtenidas de señales de BSPM no se han encontrado diferencias significativas grupos de pacientes a corto o a largo plazo. En la tabla 6 se presentan los resultados a corto plazo, y en la tabla 7 a largo plazo, para dichas métricas y sus p-valores (test de Wilcoxon).

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de señales con diferencia mayor a 0.1 Hz	Estables	$0.47 \pm 2.29e-2$	0.47	0.211
	No estables	$0.45 \pm 1.83e-2$	0.45	
Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	$6.66e-2 \pm 2.65e-3$	$6.62e-2$	0.400
	No estables	$6.55e-2 \pm 1.84e-3$	$6.52e-2$	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	$2.18e-2 \pm 8.71e-4$	$2.17e-2$	0.497
	No estables	$2.14e-2 \pm 5.60e-4$	$2.13e-2$	
Diferencia entre	Estables	0.06 ± 0.01	$5.91e-2$	0.243

la mediana de DFs (Hz)	No estables	0.05 ± 8.39e-3	5.85e-2	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	2.18e-2 ± 6.74e-3	1.87e-2	0.780
	No estables	2.11e-2 ± 6.99e-3	2.06e-2	

Tabla 6. Valor de las métricas basadas en FPs calculadas a partir de BSPM a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

Métrica	Tipo de pacientes	Media ± Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de señales con diferencia mayor a 0.1 Hz	Estables	0.45 ± 0.04	0.47	0.171
	No estables	0.48 ± 0.05	0.45	
Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	6.57e-2 ± 6.26e-3	6.53e-2	0.362
	No estables	6.82e-2 ± 5.02e-3	6.95e-2	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	2.14e-2 ± 2.04e-3	2.14e-2	0.362
	No estables	2.22e-2 ± 1.61e-3	2.28e-2	
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	Estables	6.08e-2 ± 3.63e-2	0.06	0.790
	No estables	6.46e-2 ± 4.23e-2	0.07	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	2.27e-2 ± 0.01	2.25e-2	0.649
	No estables	2.17e-2 ± 0.02	1.71e-2	

Tabla 7. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de BSPM a largo plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

4.2.3. ESTABILIDAD DE DFs en ECGI

La estabilidad temporal de métricas basadas en las DFs calculadas a partir ECGI ha demostrado estar relacionada con el estado de los pacientes 12 meses tras la ablación. En la Figura 28 se pueden observar dos ejemplos de mapas de DFs para dos pacientes y su evolución temporal.

Se puede apreciar que el mapa del paciente no estable (panel A) presenta mayor variabilidad temporal que el del paciente estable (panel B).

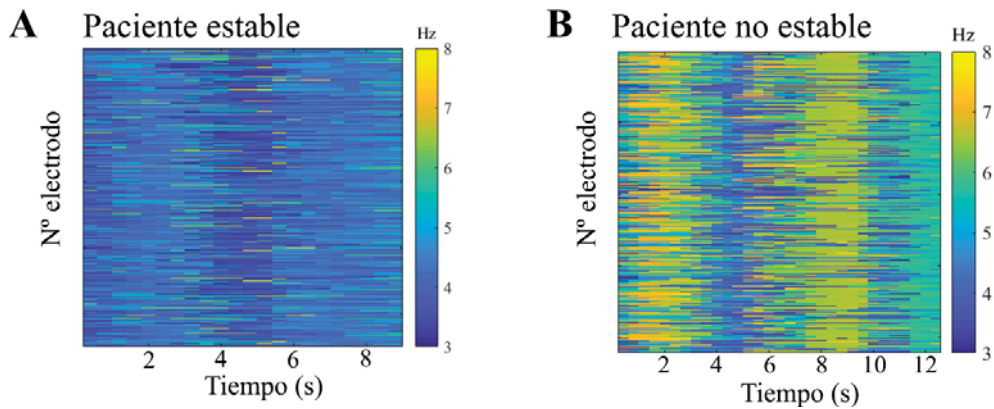


Figura 28. Mapa de DFs de ECGI. A. Paciente estable. B. Paciente no estable.

En la tabla 8 se presentan los resultados del análisis de estabilidad de estas métricas a corto plazo, con los p-valores obtenidos (test de Wilcoxon). Se puede observar que la diferencia entre la media de las DFs ha resultado estadísticamente significativa ($p=0.017$), con valor medio de 0.28 ± 0.13 Hz en pacientes estables y 0.47 ± 0.18 Hz en no estables. Además, la diferencia media entre HDFs también ha sido estadísticamente menor en pacientes estables (0.85 ± 0.42 Hz) que en pacientes no estables (1.40 ± 0.58 Hz, $p=0.043$). Otras métricas cercanas a la significancia estadística han sido la diferencia media entre DFs ($p=0.065$; estable con 0.84 ± 0.22 Hz, no estable con 1.03 ± 0.24 Hz) y la diferencia media normalizada entre DFs ($p=0.094$; estable con 0.19 ± 0.04 , no estable con 0.23 ± 0.06).

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de señales con diferencia mayor a 0.5 Hz	Estables	$5.81e-2 \pm 0.16$	0.56	0.905
	No estables	$5.78e-2 \pm 0.20$	0.65	
Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	0.84 ± 0.22	0.78	0.065
	No estables	1.03 ± 0.24	1.03	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	0.19 ± 0.04	0.19	0.094
	No estables	0.23 ± 0.06	0.24	

Diferencia media entre HDFs (Hz)	Estables	0.85 ± 0.42	0.71	0.043
	No estables	1.40 ± 0.58	1.53	
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	Estables	0.48 ± 0.22	0.49	0.483
	No estables	0.42 ± 0.34	0.31	
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	Estables	0.39 ± 0.30	0.36	0.600
	No estables	0.55 ± 0.57	0.49	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	0.28 ± 0.13	0.25	0.017
	No estables	0.47 ± 0.18	0.42	

Tabla 8. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de ECGI a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

En la Figura 29 se representan para cada grupo de pacientes las distribuciones de las métricas en DFs de ECGI a corto plazo. Al igual que en métricas basadas en DFs de EGMs intracavitarios, la variabilidad temporal de las variables con diferencias significativas entre grupos ha sido superior para los pacientes no estables.

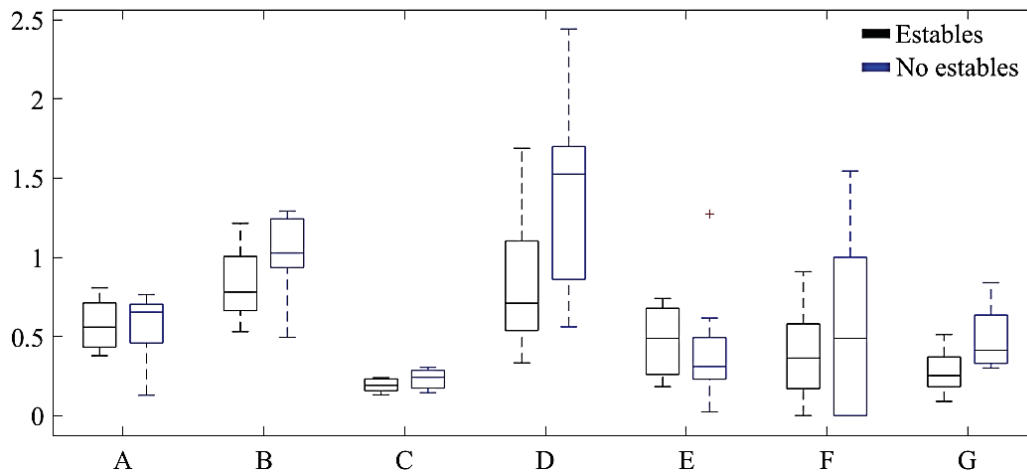


Figura 29. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de DFs en ECGI a corto plazo. A. Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

En la tabla 9 se presentan los resultados del análisis de estabilidad de estas métricas a largo plazo, con los p-valores obtenidos (test de Wilcoxon). Se puede observar que la diferencia

media entre HDFs es casi estadísticamente significativa ($p=0.054$), con valor medio de 0.41 ± 0.71 Hz para pacientes estables y 0.92 ± 0.59 Hz para no estables, al igual que la diferencia entre la media de DFs ($p=0.054$), con una media para pacientes estables de 0.09 ± 0.06 Hz y para no estables de 0.20 ± 0.15 Hz.

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Ratio de señales con diferencia mayor a 0.5 Hz	Estables	$0.48 \pm 1.65e-2$	$4.51e-2$	0.905
	No estables	$0.49 \pm 1.71e-2$	$4.54e-2$	
Diferencia media entre DFs (Hz)	Estables	0.76 ± 0.21	0.73	0.356
	No estables	0.81 ± 0.31	0.87	
Diferencia media normalizada entre DFs	Estables	0.17 ± 0.04	$1.83e-2$	0.356
	No estables	0.20 ± 0.06	$1.82e-2$	
Diferencia media entre HDFs (Hz)	Estables	0.41 ± 0.71	0.18	0.054
	No estables	0.92 ± 0.59	0.98	
Diferencia entre la mediana de DFs (Hz)	Estables	0.08 ± 0.15	0.04	0.968
	No estables	0.11 ± 0.14	0.03	
Diferencia entre la moda de DFs (Hz)	Estables	0.11 ± 0.33	0	1
	No estables	0.20 ± 0.42	1	
Diferencia entre la media de DFs (Hz)	Estables	0.09 ± 0.06	0.06	0.054
	No estables	0.20 ± 0.15	0.13	

Tabla 9. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de ECGI a largo plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

En la Figura 30 se representan para cada grupo de pacientes las distribuciones de las métricas basadas en DFs de ECGI a corto plazo. Al igual que en métricas basadas en DFs de EGMs

intracavitarios, la variabilidad temporal de las variables con diferencias significativas entre grupos ha sido superior para los pacientes no estables.

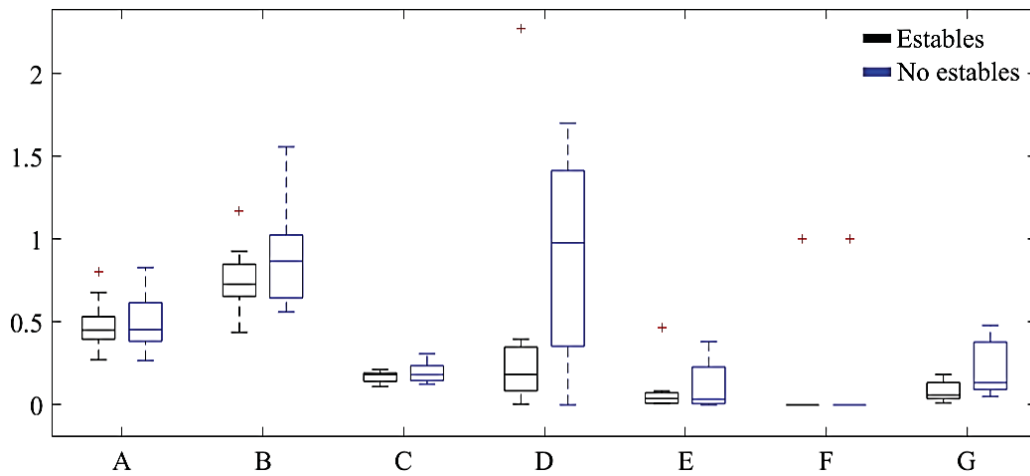


Figura 30. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de DFs en ECGI a largo plazo. A. Ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz. **B.** Diferencia media entre DFs (Hz). **C.** Diferencia media normalizada entre DFs. **D.** Diferencia media entre HDFs (Hz). **E.** Diferencia entre la mediana de DFs (Hz). **F.** Diferencia entre la moda de DFs (Hz). **G.** Diferencia entre la media de DFs (Hz).

4.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS BASADAS EN REENTRADAS ELÉCTRICAS

4.3.1 ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE EGMs

Se ha aplicado el análisis de estabilidad sobre métricas derivadas de la identificación de reentradas eléctricas sobre mapa de fase 3D. Sin embargo, las métricas simples no han presentado diferencias significativas entre grupos, como se puede observar en algunos ejemplos expuestos en la tabla 10. Por ello, se ha extendido el análisis a otras métricas complejas combinación de varias simples.

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Diferencia en nº de electrodos con rotores	Estables	7.44 \pm 4.43	7.45	0.689
	No estables	7.81 \pm 7.86	3.98	
Diferencia entre	Estables	8.66 \pm 5.17	9.27	0.689

Estudio de la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas en pacientes con fibrilación auricular

mapas de electrodos con rotores (nº de electrodos)	No estables	8.76 ± 8.30	5	
Diferencia en nº de rotores	Estables	2.44 ± 0.93	2.70	0.734
	No estables	2.85 ± 2.65	1.87	
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras)	Estables	1571.81 ± 1195.70	1089.36	0.479
	No estables	1902.10 ± 2354.05	596.83	

Tabla 10. Valor de las métricas simples de rotores detectados a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

Como se puede apreciar en la tabla 11, las métricas casi significativas han sido la diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores ($p=0.060$) y la diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores ($p=0.079$). En ambos casos se trata de métricas que expresan en qué magnitud la aparición o desaparición de regiones con rotores afecta a la distribución de las singularidades de fase en la geometría de la aurícula.

Métrica	Tipo de pacientes	Media ± Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores	Estables	180.36 ± 49.15	155.54	0.060
	No estables	242.22 ± 96.81	219.22	
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia entre	Estables	158.77 ± 48.14	143.77	0.079
	No estables	189.18 ± 60.41	161.17	

mapas de electrodos con rotores				
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de nodos con rotores	Estables	629.17 ± 430.51	476.94	0.186
	No estables	729.86 ± 339.74	712.95	

Tabla 11. Valor de las métricas basadas en rotores detectados a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

Como se puede observar en la Figura 31, estas métricas casi significativas han presentado valores superiores para pacientes no estables, indicando que la distribución de singularidades de fase en la geometría auricular presenta mayor variabilidad debido a la aparición o desaparición de regiones con reentradas eléctricas.

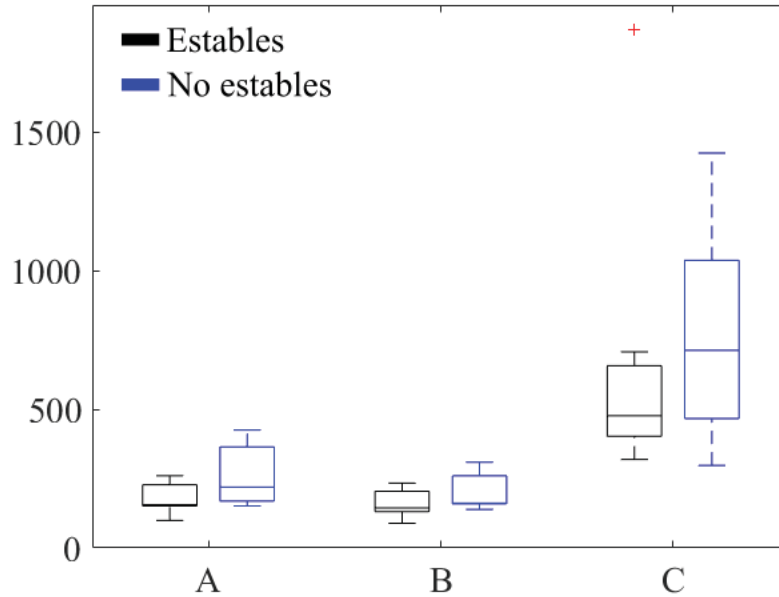


Figura 31. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de rotores detectados a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo. A. Diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores. **B.** Diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores. **C.** Diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de nodos con rotores.

4.3.1.1. EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO CLASIFICADOR DE EGMs EN LA ESTABILIDAD DE ROTORES

Para la aplicación del algoritmo clasificador de EGMs para el descarte de actividad reentrante en el análisis de estabilidad, se ha comprobado que la pérdida de sensibilidad empeora la discriminación entre grupos de pacientes. Por ello, se ha aplicado el criterio estricto de descarte de actividad reentrante. Se puede observar en la tabla 12 que la eliminación de actividad reentrante detectada en regiones con EGMs registrados con baja calidad disminuye el p-valor de las métricas antes casi significativas. Para la diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores el p-valor pasa de 0.060 a 0.045, y el de la diferencia entre mapas de densidad de rotores normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores de $p=0.079$ a $p=0.053$.

Métrica	p-valor sin eliminación de reentradas en EGMs de baja calidad	p-valor con eliminación de reentradas en EGMs de baja calidad
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores	0.060	0.045
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores	0.079	0.053
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de rotores	0.186	0.340

Tabla 12. Comparación de p-valores de las métricas basadas en rotores detectados a partir de EGMs intracavitarios sin y con aplicación del algoritmo clasificador de EGMs.

En la Figura 32 se pueden apreciar los gráficos de cajas y bigotes para estas métricas, y se puede observar que, en comparación con la Figura 31, las medianas de las distribuciones en las variables con diferencias significativas se encuentran más alejadas entre si para ambos grupos

de pacientes, indicando una mejor discriminación (como se puede apreciar en los p-valores de la tabla 12).

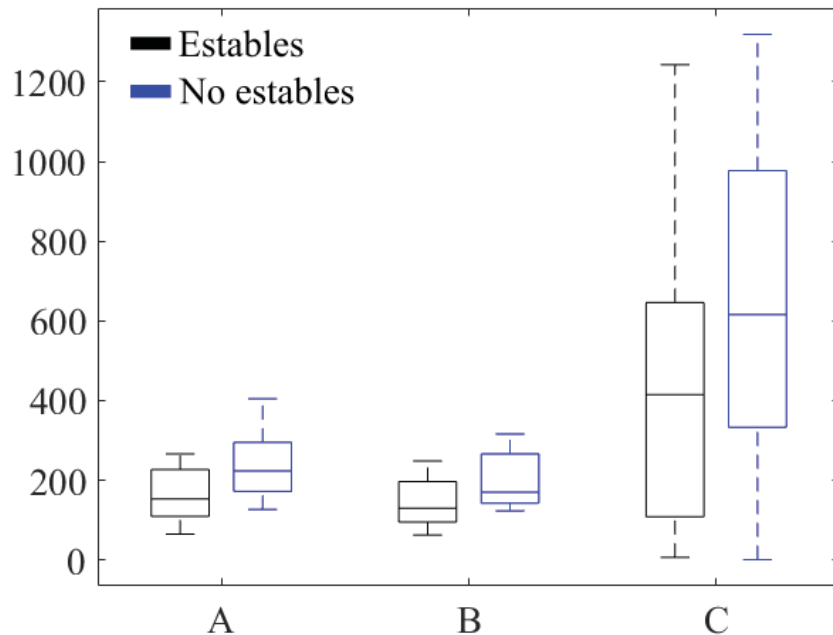


Figura 32. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de rotadores detectados a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo con descarte de actividad reentrante en EGMs de baja calidad.
A. Diferencia entre mapas de densidad de rotadores normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotadores **B.** Diferencia entre mapas de densidad de rotadores normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotadores. **C.** Diferencia entre mapas de densidad de rotadores normalizada respecto a la diferencia en nº de nodos con rotadores.

4.3.2. ESTABILIDAD DE ROTORES DETECTADOS POR ANÁLISIS DE ECGI

Para el análisis de estabilidad de reentradas eléctricas a partir de ECGI se ha comprobado que las métricas sencillas tampoco aportan información discriminadora entre los dos grupos de pacientes, por lo que se ha analizado para otros parámetros más complejos. En la tabla 13 se puede observar que una métrica ha estado cerca de la significancia estadística: la diferencia entre mapas de densidad de rotadores normalizada respecto a la diferencia en nº de rotadores, con $p=0.079$. De forma similar, esta métrica indica cómo varía la distribución de las singularidades de fase en la geometría auricular en función de la aparición o desaparición de rotadores.

Métrica	Tipo de pacientes	Media \pm Desviación estándar	Mediana	p-valor (test de Wilcoxon)
Diferencia entre mapas de densidad de rotadores	Estables	109.49 \pm 65.77	88.37	0.780
	No estables	106.41 \pm 45.87	99.55	

Estudio de la estabilidad temporal de métricas electrofisiológicas en pacientes con fibrilación auricular

(muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de nodos con rotores				
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia entre mapas de nodos con rotores	Estables	9.76 ± 2.44	9.36	0.278
	No estables	10.69 ± 1.99	10.11	
Diferencia entre mapas de densidad de rotores (muestras) normalizado respecto a la diferencia en nº de rotores	Estables	764.51 ± 407.10	675.04	0.079
	No estables	981.88 ± 306.40	1056.18	

Tabla 13. Valor de las métricas basadas en DFs calculadas a partir de EGMs intracavitarios a corto plazo para cada grupo de pacientes y sus p-valores.

Como se puede observar en la Figura 33C, los pacientes clasificados como no estables han presentado una mayor variabilidad temporal de la distribución espacial de las singularidades de fase debido a la variación del número de rotores identificados.

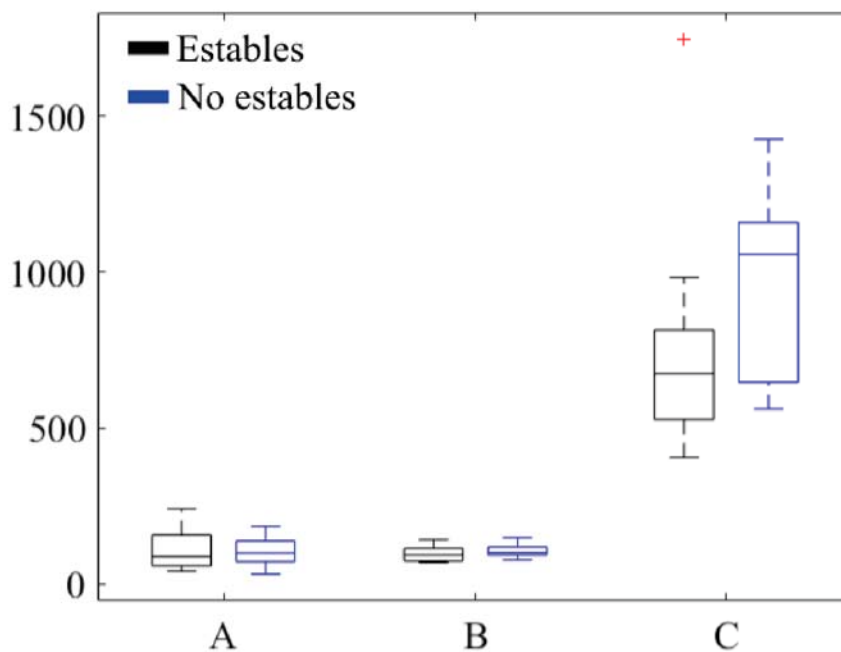


Figura 33. Gráficos de cajas y bigotes de las métricas de rotors detectados a partir de ECGI a corto plazo. A. Diferencia entre mapas de densidad de rotors normalizada respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotors **B.** Diferencia entre mapas de densidad de rotors normalizada respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotors (mutiplicado por un factor de 10, por razones gráficas). **C.** Diferencia entre mapas de densidad de rotors normalizada respecto a la diferencia en nº de nodos con rotors.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

5.1. EFECTO DE LA DETECCIÓN DE LA CALIDAD DE LOS EGMs EN IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE

En este trabajo se ha presentado una evaluación de la relevación de aspectos técnicos involucrados en la detección de actividad reentrante durante la FA, como la distribución de los mapas 2D y 3D, la presencia de señales de baja calidad o la naturaleza del método de detección empleado. En un conjunto de 29 pacientes de FA, la actividad reentrante ha sido detectada con un método basado en el análisis de mapas de fase 3D y comparada con la obtenida mediante un algoritmo comercial basado en mapas de activaciones 2D testado clínicamente, obteniendo una concordancia basal con alta sensibilidad (0.93) pero con baja especificidad (0.28, AUC=0.69).

Sin embargo, la calidad de los EGMs ha demostrado tener un papel crucial en los métodos de detección basados en mapas de fase 3D, y el descarte de la actividad reentrante detectada en regiones con EGMs de baja calidad ha mejorado la especificidad (0.62) y el AUC (0.80), manteniendo una sensibilidad similar (0.92). Además, se ha comprobado que la presencia de EGMs de baja calidad afecta no sólo a las reentradas detectadas en dichas regiones, sino también al análisis de la actividad reentrante circundante, por lo que se ha aplicado el descarte también a los rotores identificados en los electrodos adyacentes a señales de baja calidad.

Finalmente, se ha presentado un algoritmo basado en árboles de decisión con bagging y random forest capaz de clasificar automáticamente los EGMs según su calidad, con un AUC=0.94. Con la clasificación automática de los EGMs por el algoritmo clasificador, el análisis de la actividad reentrante con mapas de fase 3D ha mostrado una concordancia con el análisis con mapas de activaciones 2D similar a la obtenida con la clasificación manual de las señales (sensibilidad 0.84, especificidad 0.70, AUC=0.80).

5.1.1. CONCORDANCIA ENTRE LA ACTIVIDAD REENTRANTE IDENTIFICADA CON MAPAS DE ACTIVACIONES 2D Y MAPAS DE FASE 3D

Las subóptimas tasas de éxito de los procedimientos clásicos de ablación para FA, como la PVI, sugieren la existencia de mejores técnicas para este tipo de terapias. Entre ellas, la personalización de la terapia de ablación ha demostrado su validez, mediante la ablación de sólo aquellas regiones auriculares responsables del mantenimiento de la FA en cada paciente. Por ello, el análisis de las señales intracavitarias se ha vuelto fundamental, para la identificación y localización de las áreas con patrones eléctricos característicos dichas regiones.

Una de las técnicas que ha demostrado su utilidad en ensayos clínicos es la basada en la identificación de patrones eléctricos característicos de reentradas [7, 9]. De los distintos métodos propuestos para ello, aquellos basados en análisis de mapas de activaciones y mapas de fase permanecen como los mejores valorados. Este trabajo, en línea con otros publicados con anterioridad [20, 30], ha demostrado que en términos generales ambas metodologías presentan resultados similares en la identificación de reentradas eléctricas. Estos resultados

permiten mejorar la fiabilidad de ambos métodos, teniendo en cuenta que aplican procedimientos de análisis completamente distintos. Sin embargo, existen algunos escenarios que pueden provocar discrepancia en las reentradas detectadas con mapas de activaciones y de fase, como bloqueos funcionales [31], y que deben ser estudiados cuidadosamente.

Por otro lado, la representación 3D es imprescindible para la navegación anatómica, haciendo necesaria la incorporación de información geométrica en los sistemas de análisis cardíaco. El uso de información espacial 3D en métodos de mapeo conlleva diversas mejoras de la técnica, como el alineamiento de la geometría del catéter con la anatomía cardíaca, y permite representar mejor los resultados del mapeo (en este caso, la actividad reentrante) sobre la anatomía auricular. Además, el empleo de geometrías 3D permite considerar de forma realista el despliegue del catéter dentro de la aurícula en el algoritmo de mapeo. En estos casos, pueden ocurrir falsos positivos cuando, por ejemplo, dos splines contiguos del catéter se sitúen demasiado lejos entre sí, o encima de una válvula, aspectos que no serían considerados en un análisis 2D [32].

Por ello, la integración de la anatomía 3D sólo puede mejorar el desempeño de los algoritmos de mapeo, gracias a la información sobre la realidad del área mapeada. Por esta razón, la concordancia entre los métodos de análisis 2D y 3D es importante, ya que muestra que los algoritmos basados en geometrías 3D son capaces de reconstruir los resultados obtenidos mediante métodos validados basados en 2D, sin las limitaciones propias de estos algoritmos.

5.1.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD REENTRANTE

Como cualquier otro sistema de mapeo, la precisión de la detección de la actividad reentrante basada en registros de EGMs depende de la calidad de las señales. Señales de baja calidad debido a mal contacto con la pared auricular, artefactos ventriculares u otras razones, pueden provocar la detección de falsos positivos, como se ha demostrado en este trabajo. Los métodos basados en análisis de fase han demostrado ser más sensibles a la calidad de las señales, ya que la transformada de fase no es afectada por la amplitud de la señal [33]. En este caso, la calidad de los EGMs debe ser tenida especialmente en consideración para evitar la detección de singularidades de fase provocadas por artefactos o señales de baja amplitud.

En este trabajo, se ha demostrado que la consideración de parámetros descriptivos de la calidad de la señal en el algoritmo de detección de reentradas por análisis de fase permite mejorar la concordancia con otros sistemas de mapeo. Además, el criterio extendido de descarte de actividad reentrante ha probado mejorar el desempeño del método de análisis de fase 3D, lo que indica que la identificación de singularidades de fase depende no sólo de la calidad del electrodo más cercano a la reentrada, sino de la calidad de las señales vecinas. Por ello, el análisis de la calidad de los EGMs en métodos basados en análisis de fase debería ser considerado siempre.

La revisión de la calidad de los EGMs es especialmente relevante cuando los algoritmos de mapeo dependen del análisis de decenas de electrodos, como en el caso de los sistemas de mapeo mediante catéter tipo basket. En este caso, la inspección manual de los 64 electrodos requiere de una gran inversión de tiempo, aún más en situaciones en las que se realicen varios

registros consecutivos en diferentes localizaciones auriculares. Esta tarea también es de naturaleza subjetiva, ya que la calidad percibida de un EGM ante la presencia de diversas fuentes de ruido en las señales puede variar entre revisores. Por ello, un algoritmo automático capaz de identificar la calidad de las señales de forma automática sería una herramienta importante aplicada con métodos de detección de reentradas basados en análisis de fase 3D.

En este trabajo se ha desarrollado un algoritmo clasificador automático basado en parámetros temporales y espectrales de los EGMs, clasificados manualmente por revisores independientes, para llevar a cabo dicha tarea con resultados aceptables (AUC=0.94). Como era esperable, las características de las señales más importantes para identificar la calidad del EGM son aquellas visualmente interpretables: la DEP por debajo de 3 Hz (fluctuación de la línea basal), DEP de 12 a 48 Hz (ruido de alta frecuencia) y valor de la DF (normalidad o anormalidad del ratio de activación). En este trabajo se ha demostrado que algoritmos no supervisados pueden identificar señales de baja calidad y con ello contribuí a la mejora de la detección de la actividad reentrante.

5.1.3. PERSPECTIVA CLÍNICA

Aunque los métodos de guiado para los procedimientos de ablación basados en la detección de actividad reentrante no son una práctica mayoritaria en el tratamiento de la FA, y ni su mecanismo y uso están libres de controversia [34], el uso de estas técnicas ha demostrado ser más eficaz que los métodos de ablación tradicionales, como la PVI [35]. Es por ello por lo que este estudio ha usado como groundtruth el método de guiado de este tipo más ampliamente usado (RhythmView™). Sin embargo, este método no debe ser considerado un gold standard, dada la variabilidad en resultados entre centros [35].

El método de detección de la actividad reentrante presentado en este trabajo, basado en el análisis de fase 3D, permite identificar la posición de las regiones responsables del mantenimiento de la FA con una precisión similar a este método basado en el análisis de activaciones 2D. Además, el hecho de incorporar la geometría 3D del catéter permite solucionar inconsistencias anatómicas, como la coincidencia con regiones no mapeables de la aurícula, como válvulas o venas, o la mala disposición espacial del catéter. Estas características pueden mejorar los procedimientos de ablación existentes y aumentar su tasa de éxito. Además, la integración de medidas automáticas de la calidad de los registros de EGMs permitiría también indicar qué regiones no han sido mapeadas correctamente y deberían ser remapeadas.

5.2. ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON FA

En el presente trabajo se ha estudiado la relación entre la variabilidad temporal de métricas calculadas a partir de registros de EGMs, BSPM y ECGI y el éxito del procedimiento de ablación, evaluado 12 meses después de la intervención. Para los tres tipos de registros se han evaluado

las frecuencias de activación de las señales, tanto su variabilidad a corto plazo (en intervalos de tiempo entre 8 y 12 s) como a largo plazo (en intervalos de tiempo superiores a 5 min). Además, se ha analizado la variabilidad temporal de métricas relacionadas con la actividad reentrante identificada mediante análisis de mapas de fase 3D, obtenidos de forma invasiva (registros de EGMs intracardíacos) y no invasiva (ECGI obtenidos a partir de los registros del sistema BSPM).

5.2.1. RELACIÓN ENTRE ESTABILIDAD Y OUTCOME DE ABLACIÓN DE FA

La variabilidad temporal de métricas basadas en DFs de EGMs intracardíacos ha demostrado estar asociada con el éxito a 12 meses del procedimiento de ablación. En el análisis a corto plazo se ha encontrado que la diferencia entre la moda de DFs es significativamente menor en pacientes en RS que en aquellos que no lo mantienen ($p=0.045$), y otras métricas se encuentran al borde de la significancia. Además, en las métricas a largo plazo se ha comprobado que mejora la relación para algunas de las métricas, como la diferencia media entre DFs y la diferencia media normalizada (con $p=0.043$ y $p=0.028$ respectivamente), encontrándose una mayor variabilidad en pacientes en los que la ablación no ha terminado con la FA.

Por otro lado, no se han encontrado relaciones significativas para métricas basadas en las FPs de los registros del sistema BSPM. Sin embargo, estos registros sí contienen información capaz de discriminar entre los grupos de pacientes considerados, pues los ECGI obtenidos con los registros superficiales sí permiten el cálculo de parámetros que presentan diferencias significativas. Es el caso en el análisis a corto plazo de la diferencia entre la media de las DFs ($p=0.043$) y la diferencia media entre HDFs ($p=0.017$). Además, estas mismas métricas se encuentran al borde de la significancia en el análisis a largo plazo, con $p=0.054$ en ambos casos.

Respecto al análisis de estabilidad de actividad reentrante identificada por mapas de fase 3D, algunas métricas basadas en reentradas eléctricas han demostrado estar asociadas al estado del paciente 12 meses tras la ablación. En el caso de la actividad reentrante obtenida de EGMs intracardíacos, los parámetros de la diferencia entre mapas de densidad de rotores respecto a la diferencia en número de electrodos con rotores, y respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores son casi significativos, con $p=0.060$ y $p=0.079$ respectivamente. Además, en la actividad reentrante detectada a partir de ECGI, el parámetro de la diferencia entre mapas de densidad de rotores respecto a la diferencia en nº de rotores también se encuentra al borde de la significancia estadística, con $p=0.079$.

Los resultados obtenidos del análisis de la variabilidad temporal de métricas derivadas de DFs y de actividad reentrante han demostrado que hay diferencias significativamente estadísticas en los valores de dichos parámetros de registros obtenidos del procedimiento de ablación entre grupos de pacientes, clasificados según el éxito de la terapia. Se ha comprobado que los pacientes que 12 meses tras la intervención mantienen RS presentan, en aquellas métricas significativas o casi significativas, menor variabilidad temporal que los pacientes que vuelven a experimentar FA.

5.2.2. INFLUENCIA DE LA CALIDAD DE LA SEÑAL EN LA ESTABILIDAD DE MÉTRICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

Se ha comprobado que el descarte de los registros de EGMs intracardiacos clasificados como señales de baja calidad por el algoritmo clasificador de EGMs en el cálculo de las métricas de estabilidad de DFs y actividad reentrante afecta a las diferencias obtenidas entre grupos de pacientes. Se ha observado que su aplicación al análisis de DFs a corto plazo permite una mejor discriminación entre tipos de pacientes en algunos parámetros, como la diferencia entre la moda de DFs (que pasa de $p=0.045$ a $p=0.033$) y la diferencia media entre DFs (que pasa de $p=0.103$ a $p=0.091$). Lo mismo ocurre con el análisis a largo plazo, con una mejora en las métricas de la diferencia media entre DFs (pasa de $p=0.043$ a $p=0.010$), la diferencia media normalizada (de $p=0.028$ a $p=0.010$), la diferencia entre la mediana de DFs (pasa a ser casi significativa, de $p=0.075$ a $p=0.051$) y el ratio de EGMs con diferencia mayor a 0.5 Hz (pasa a ser significativo, de $p=0.075$ a $p=0.022$).

En el análisis de la estabilidad de métricas basadas en reentradas eléctricas, se ha comprobado que la aplicación del criterio de descarte extendido para rotores identificados disminuye la diferencia entre grupos de pacientes, debido a la pérdida de sensibilidad del método de detección con mapa de fase 3D y con ella pérdida de información sobre verdaderos rotores. Por ello, se ha aplicado el criterio estricto para el descarte de actividad reentrante, que, aunque el número de falsos positivos detectados es mayor que para el criterio extendido, la información sobre la verdadera actividad reentrante se mantiene prácticamente en su totalidad. Tras la aplicación del algoritmo clasificados de EGMs, se ha comprobado que los resultados mejoran para las dos métricas con un p-valor casi significativo sin criterio de descarte. En el caso de la diferencia entre mapas de densidad de rotores respecto a la diferencia entre mapas de electrodos con rotores, pasa de $p=0.079$ a estar al borde de la significancia estadística con $p=0.053$; y en el caso de la diferencia mapas de densidad de rotores respecto a la diferencia en nº de electrodos con rotores, pasa de $p=0.060$ a presentar diferencias entre grupos estadísticamente significativas con $p=0.045$.

En línea con el estudio del efecto de la calidad de los registros de EGMs en la detección de actividad reentrante, se ha comprobado que la consideración de la calidad de las señales en los algoritmos de cálculo de métricas de estabilidad permite una mejor discriminación entre grupos de pacientes. El descarte de información poco fiable, debido a mal contacto con la pared auricular, artefactos ventriculares y otras fuentes de ruido, permite observar que las diferencias significativas o casi significativas entre pacientes, clasificados según el resultado del procedimiento de ablación, son provocadas principalmente por características propias de la FA, y no por artefactos introducidos durante el registro de las señales.

5.2.3. PERSPECTIVA CLÍNICA

El análisis de la estabilidad temporal presentado en este trabajo de métricas obtenidas a partir de registros obtenidos de forma previa a la ablación de EGMs intracardiacos, BSPM y ECGI, ha demostrado que la variabilidad temporal de algunas de estas métricas está asociada a la tasa de éxito de los procedimientos de ablación de FA. La incorporación de parámetros relacionados con la variabilidad temporal de métricas electrofisiológicas obtenidas de forma

invasiva (EGMs intracardiacos) o no invasiva (BSPM y ECGI) puede permitir el análisis de la estabilidad de la FA para un paciente y con ello, la mejora del diseño de las terapias y de los procedimientos de ablación. Además, la aplicación de criterios de descarte de información obtenida a partir de EGMs intracardiacos registrados de baja calidad permite discriminar sólo la información obtenida a partir de señales de alta calidad y reducir el análisis de la variabilidad temporal a la información de registros fiables.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

La detección de la actividad reentrante mediante análisis de fase en mapas 3D es posible y sus resultados concuerdan con la actividad reentrante identificada mediante un método independiente basado en análisis de activaciones en mapas 2D. La integración de la calidad de los registros de EGM en el algoritmo de análisis de fase permite mejorar significativamente el desempeño de este método. Además, ha sido comprobado que la identificación de y clasificación de la calidad de estas señales es posible con un algoritmo de clasificación automático, a partir de parámetros del dominio temporal y espectral. La aplicación de criterios de descarte automático de la actividad reentrante localizada en regiones auriculares con EGMs registrados con baja calidad mejora la precisión en la identificación de las áreas responsables del mantenimiento de la FA, y por ello, puede suponer una mejora en los procesos de guiado de ablación auricular. Además, la clasificación automática de la calidad de los EGMs registrados puede ser empleada para indicar a los clínicos qué regiones auriculares deben ser remapeadas.

Además, la variabilidad temporal de métricas relacionadas con la DF y con la actividad reentrante identificada mediante mapas de fase 3D está asociada a la probabilidad de éxito de los procedimientos de ablación de FA. Se ha visto que aquellos pacientes en los que la ablación no permite recuperar el RS presentan una mayor variabilidad temporal en los parámetros medidos. Por ello, su análisis puede suponer una mejora en el diseño de terapias y de los procedimientos de ablación. Además, la incorporación de criterios de descarte de registros invasivos de regiones auriculares realizados con baja calidad permite mejorar la fiabilidad de dichas métricas.

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Gómez-Doblas, J. J., López-Garrido, M. A., Esteve-Ruiz, I., & Barón-Esquivias, G. (2016). Epidemiología de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 16, 2–7. [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(16\)30007-3](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(16)30007-3)
- [2] Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J., & 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>
- [3] 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>
- [4] Chao, T., Tsao, H., Lin, Y., Tsai, C. et al. (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>
- [5] Haïssaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Takahashi, Y. et al. (2006). Localized Sources Maintaining Atrial Fibrillation Organized by Prior Ablation. *Circulation*, 113(5), 616–625. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.546648>
- [6] Atienza, F., Almendral, J., Jalife, J., Zlochiver, S., Ploutz-Snyder, R. et al. (2009). Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*, 6(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.024>
- [7] Narayan, S. M., Krummen, D. E., Shivkumar, K., Clopton, P., Rappel, W., & Miller, J. M. (2012). Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(7), 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.022>
- [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] Jalife, J. (2002). Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54(2), 204–216. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00223-7)
- [10] Alhousseini, M., Vidmar, D., Meckler, G. L., Kowalewski, C. A. et al. (2017). Two Independent Mapping Techniques Identify Rotational Activity Patterns at Sites of Local Termination During Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 28(6), 615–622. <https://doi.org/10.1111/jce.13177>
- [11] Proyecto ITACA. (s.f.). The Cardiac Action Potential. Recuperado 28 mayo, 2019, de <https://www.itaca.edu.es/cardiac-action-potential.htm>
- [12] Krahn, A. D., Manfreda, J., Tate, R. B., Mathewson, F. A., & Cuddy, T. E. (1995). The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *The American Journal of Medicine*, 98(5), 476–484. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80348-9)

- [13] Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959b). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*, 58(1), 59–70.
- [14] Chen, S. A., Hsieh, M. H., Tai, C. T., Tsai, C. F. et al. (1999). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100(18), 1879–1886.
- [15] Lin, W., Tai, C., Hsieh, M., Tsai, C., Lin, Y., et al. (2003). Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation*, 107(25), 3176–3183. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000074206.52056.2d>
- [16] Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A. et al. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 659–666. <https://doi.org/10.1056/nejm199809033391003>
- [17] Dewire, J., & Calkins, H. (2010). State-of-the-art and emerging technologies for atrial fibrillation ablation. *Nature Reviews Cardiology*, 7(3), 129–138. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.232>
- [18] Mansour, M., Mandapati, R., Berenfeld, O., Chen, J., Samie, F. H., & Jalife, J. (2001). Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 103(21), 2631–2636.
- [19] Zaman, J. A., Sauer, W. H., Alhousseini, M. I., Baykaner, T. et al. (2018). Identification and Characterization of Sites Where Persistent Atrial Fibrillation Is Terminated by Localized Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(1). <https://doi.org/10.1161/circep.117.005258>
- [20] Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atenza, 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).
- [21] Rodrigo, M. (2016). *Non-invasive identification of atrial fibrillation drivers* (Tesis doctoral). Universitat Politècnica de València, Valencia, España.
- [22] Guillem, M. S., Climent, A. M., Castells, F., Husser, D. et al. (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>
- [23] Guillem, M. S., Climent, A. M., Millet, J., Arenal, Á. et al. (2013). Noninvasive Localization of Maximal Frequency Sites of Atrial Fibrillation by Body Surface Potential Mapping. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(2), 294–301. <https://doi.org/10.1161/circep.112.000167>
- [24] Horáček, B.M., Clements, J.C., (1997). The inverse problem of electrocardiography: a solution in terms of single- and double-layer sources of the epicardial surface. *Mathematical Biosciences*, 144, 119-154

- [25] Castells, F., Mora, C., Rieta, J.J., Moratal-Pérez, D., Millet, J. (2005). Estimation of atrial fibrillatory wave from single-lead atrial fibrillation electrocardiograms using principal component analysis concepts. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 43, 557–560.
- [26] Castells, F., Cervigón, R., & Millet, J. (2013). On the Preprocessing of Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation: Understanding Botteron's Approach. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 37(2), 133–143. <https://doi.org/10.1111/pace.12288>
- [27] Tin Kam Ho (1995). Random decision forests. *Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition*. <https://doi.org/10.1109/icdar.1995.598994>
- [28] Verikas, A., Vaiciukynas, E., Gelzinis, A., Parker, J., & Olsson, M. (2016). Electromyographic Patterns during Golf Swing: Activation Sequence Profiling and Prediction of Shot Effectiveness. *Sensors*, 16(4), 592. <https://doi.org/10.3390/s16040592>
- [29] Kuklik, P., Seemering, S., van Hunnik, A., Masesen, B., Pison, L. et al. (2017). Identification of Rotors during Human Atrial Fibrillation Using Contact Mapping and Phase Singularity Detection: Technical Considerations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(2), 310–318. <https://doi.org/10.1109/tbme.2016.2554660>
- [30] Vidmar, D., Alhuseini, M. I., Narayan, S. M., & Rappel, W. (2018). Characterizing Electrogram Signal Fidelity and the Effects of Signal Contamination on Mapping Human Persistent Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01232>
- [31] Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiological Reviews*, 91(1), 265–325. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>
- [32] Laughner, J., Shome, S., Child, N., Shuros, A., Neuzil, P., Gill, J., & Wright, M. (2016). Practical Considerations of Mapping Persistent Atrial Fibrillation With Whole-Chamber Basket Catheters. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2(1), 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.09.017>
- [33] Gray, R. A., Pertsov, A. M., & Jalife, J. (1998). Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 392(6671), 75–78. <https://doi.org/10.1038/32164>
- [34] Allesie, M., & De Groot, N. (2014). CrossTalk opposing view: Rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation. *The Journal of Physiology*, 592(15), 3167–3170. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271809>
- [35] Baykaner, T., Rogers, A. J., Meckler, G. L., Zaman, J. et al. (2018). Clinical Implications of Ablation of Drivers for Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(5). <https://doi.org/10.1161/circep.117.006119>

PRESUPUESTO

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. PRECIOS DETALLADOS POR CAPÍTULO	59
1.1. COSTES DE PERSONAL	59
1.2. COSTES DE MATERIAL	59
2. PRESUPUESTO TOTAL	60

1. PRECIOS DETALLADOS POR CAPÍTULO

A continuación se presentan los costes de la elaboración de este trabajo desglosados por capítulos, divididos en costes de personal y costes de material.

1.1. COSTES DE PERSONAL

Concepto	Unidades	Coste unitario (€/h)	Coste total (€)
Tutor de TFG	20 h	36	720
Cotutor de TFG	20 h	36	720
Ingeniero Biomédico (alumno de TFG)	300 h	10.5	3150
Total			4590

Tabla 1. Desglose del capítulo de costes de personal.

1.2. COSTES DE MATERIAL

Concepto	Unidades	Coste unitario	Coste total (€)
Ordenador	1 u	1000 €/u	1000
Matlab 2017b	1 año	800 €/año	800
Microsoft Office 365	1 año	69 €/año	69
Total			1869

Tabla 2. Desglose del capítulo de costes de material.

2. PRESUPUESTO TOTAL

Concepto	Coste total (€)
Costes de personal	4590
Costes de material	1869
Total	6459

Tabla 3. Desglose del coste total.

Como se puede apreciar en la tabla 3, el coste total de este proyecto ha sido de 6459 €.