



DETECCIÓN DE PATRONES DE ACTIVACIÓN ELÉCTRICA CARDIACA MEDIANTE MEDIDAS DE CAUSALIDAD

Esther Tomás González

Tutor: María S Guillem Sánchez

Primer cotutor: Andreu Martínez Climent

Segundo cotutor: Miguel Rodrigo Bort

Trabajo Fin de Grado presentado en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universitat Politècnica de València, para la obtención del Título de Graduado en Ingeniería de Tecnologías y Servicios de Telecomunicación

Curso 2015-16

Valencia, 30 de junio de 2016

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente y consiste en una propagación irregular de la actividad eléctrica en el tejido cardíaco. Esta anomalía provoca una ineficiencia en la actividad mecánica de la aurícula y reduce en gran medida la calidad de vida del paciente. El desconocimiento del mecanismo de inicio y mantenimiento de la arritmia hacen que en la actualidad las terapias utilizadas para su extinción tengan una baja tasa de éxito. Una de las terapias más utilizadas es la ablación cardíaca que consiste en quemar por radiofrecuencia la zona del tejido cardíaco que puede estar provocando esta arritmia. En los últimos años se ha desarrollado un novedoso método en el que a partir del tratamiento de la señal eléctrica cardíaca, aplicándole el principio de causalidad se predice cuál es la zona jerárquicamente dominante en la actividad fibrilatoria. Esta técnica se pretende aplicar para el guiado en la intervención de ablación por catéter. Con dicho objetivo, en este proyecto el método es implementado en un lenguaje multiplataforma, C++ y validado mediante señales provenientes de métodos matemáticos. El resultado del proyecto es una librería estática que resuelve en tiempo real el problema de causalidad aplicado a la fibrilación auricular, lo que permitirá su uso en la práctica clínica.

Resum

La fibril·lació auricular és l'arítmia cardíaca més freqüent i consisteix en una propagació irregular de l'activitat elèctrica en el teixit cardíac. Aquesta anomalia provoca una ineficiència en l'activitat mecànica de l'aurícula i redueix en gran mesura la qualitat de vida del pacient. El desconeixement del mecanisme d'inici i manteniment de l'arítmia fan que en l'actualitat les teràpies utilitzades per a la seua extinció tinguen una baixa taxa d'èxit. Una de les teràpies més utilitzades és l'ablació cardíaca que consisteix a cremar per radiofreqüència la zona del teixit cardíac que pot estar provocant aquesta arítmia. En els últims anys s'ha desenvolupat un novedós mètode en el que a partir del tractament de la senyal elèctrica cardíaca, aplicant-li el principi de causalitat es prediu quina és la zona jeràrquicament dominant en l'activitat fibril·latòria. Aquesta tècnica es pretén aplicar per al guiat en la intervenció d'ablació per catèter. Amb aquest objectiu, en aquest projecte el mètode és implementat en un llenguatge multiplataforma, C++ i validat mitjançant senyals que provenen de mètodes matemàtics. El resultat del projecte és una llibreria estàtica que resolveix en temps real el problema de la causalitat aplicat a la fibril·lació auricular, el que permetrà el seu ús en la pràctica clínica.

Abstract

The atrial fibrillation is one of the most common cardiac arrhythmia. It consists on an irregular propagations of the electric activity in the cardiac tissue. This anomaly causes inefficiency in the physiological activity of the atrium and reduces the quality of patient's life. The unknowledge of initiation mechanism and maintenance of the arrhythmia make currently therapies have a low success rate. Cardiac ablation is the most common therapy, in this process the heart tissue's area which causes the singularity is burnt by radiofrequency. In the last few years a new method has been developed. It is based on causality relationships and processing cardiac signal it is possible to predict the hierarchically dominant area driving atrial fibrillation. This technique is pretend to use to guide a catheter ablation surgery, to this propose in this project, the method is implemented on a multiplatform language, C++. A Static library has been created and it allow execute the program in any platform with the goal to commercialize it. This program has been validated with mathematic cardiac signal models.

Índice

Capítulo 1.	Introducción	5
Capítulo 2.	Objetivos	6
Capítulo 3.	Metodología	7
3.1	Antecedentes	7
3.1.1	Anatomía y fisiología cardiaca.....	7
3.1.2	Fibrilación auricular.....	10
3.1.3	Sistemas de navegación.....	14
3.1.4	Método causal	15
3.2	Gestión del proyecto.....	20
3.3	Distribución de las tareas.	21
3.4	Diagrama temporal.	22
Capítulo 4.	Desarrollo y resultados.....	23
4.1	Librería GSL-GNU	23
4.1.1	Propiedades de la librería.	23
4.1.2	Inclusión de la librería.....	23
4.2	Estructura C++	24
4.3	Gestión de los datos de entrada.....	25
4.4	Análisis causal.....	28
4.4.1	Preproceso	29
4.4.2	Cálculo de la frecuencia dominante. (FFT).....	33
4.4.3	Calculo de la relación causal (Mínimos cuadrados).	34
4.4.4	Obtención de indicadores locales: mapa de relación causal e índice de organización.	35
4.5	Transporte de los resultados de ámbito local al mallado.....	37
4.5.1	Generación de mapa de recurrencia (Sistema de Markov).....	39
4.5.2	Reducción modelo de aurícula	40
4.5.3	Interpolación de resultados a la geometría de salida	41
4.6	Ejemplo de secuencia completa de guiado de ablación.....	43
4.7	Análisis de tiempos.	46
Capítulo 5.	Pliego de condiciones y presupuesto.....	48
Capítulo 6.	Conclusiones y propuestas futuras	50
Capítulo 7.	Bibliografía.....	52
ANEXO I:	Inclusión de una librería externa en un proyecto de Visual Studio.	55
ANEXO II :	Creación de proyecto tipo librería estática Visual Studio.	58
Anexo III:	Configuración de la plataforma	63

Índice de figuras.

Figura 1 Anatomía del corazón.	8
Figura 2. Ciclo cardiaco.	9
Figura 3 Propagación eléctrica del corazón.	9
Figura 4. Electrocardiograma durante ritmo sinusal y durante fibrilación auricular.....	10
Figura 5. EGM en ritmo sinusal y episodio de fibrilación auricular.	11
Figura 6 Mecanismos FA: a) Ondas múltiples. b) Focos automáticos. c) Microcircuitos	13
Figura 7. Proceso de ablación.	14
Figura 8. Ejemplo de análisis causal de señales intracavitarias durante FA (aurícula derecha). El grosor de las flechas indica el grado de relación causal.....	16
Figura 9. Esquema general programa causalidad.....	20
Figura 10. Bloques del programa	24
Figura 11. Estructuras de los proyectos librería y testeo.....	25
Figura 12. Definición de mallado 2D.....	26
Figura 13. Definición mallado aurícula.....	26
Figura 14. Mallado con normales.....	27
Figura 15. EGM tomado en un punto de la aurícula con un catéter de 4 electrodos, marcados en amarillo en el panel de la derecha.	27
Figura 16. Esquema función análisis causal.....	28
Figura 17. EGM en un punto de la aurícula con 4 electrodos y enventanado con solapamiento.....	28
Figura 18. Bloque preproceso.	29
Figura 19. Señal de entrada electrocardiograma y señal preprocesada en tiempo y en frecuencia	30
Figura 20. Diferencias entre filtrado con y sin distorsión de fase. Ejemplo con filtro paso banda en el que se produce un desfasado constante de la señal cuando se aplica un filtrado normal. .	30
Figura 21. Enventanado rectangular.....	31
Figura 22. Enventanado de haming. <i>Imágenes extraídas apuntes asignatura SCBIO.</i>	31
Figura 23. Filtro Paso Banda (40-250Hz) con $F_s=2000$	32
Figura 24. Enventanado Kaiser (Orden 40).....	32
Figura 25. Filtro paso bajo frecuencia 20Hz ($F_s=2000$ Hz).....	33
Figura 26. FFT a) calculada con la función de Matlab b) Calculada en c++	34
Figura 27. Esquema función ventana variable	35
Figura 28. Concepto espacial análisis de causalidad.....	35
Figura 29. Concepto espacial CRM	36
Figura 30. Concepto espacio-temporal OI y ejemplos con índice de organización conjunto y disperso.	36
Figura 31. CRM local.....	37
Figura 32. Esquema función transporte modelo.....	38

Figura 33. Transporte modelo simplificado en 2D. Se pasa de A) unas medidas de CRM locales (en los puntos del catéter) a B) unas medidas globales (todos los vértices del mallado).....	38
Figura 34. Componente tangencial y normal del CRM.....	39
Figura 35. Proceso de Marcov.....	40
Figura 36. Mapa de recurrencia (Valores de 0 a 1 según la escala 1=amarillo).....	40
Figura 37. Esquema función reduce mallado.	41
Figura 38. CRM en mallado reducido.	41
Figura 39. Esquema función transporte modelo 2.....	42
Figura 40. Secuencia proceso extrapolación de valores locales a toda la aurícula.....	42
Figura 41. RM y CRM globales.....	43
Figura 42. Potencial de acción en aurícula con rotor.....	43
Figura 43. 1ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales	44
Figura 44. 2ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales	44
Figura 45. 3ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales	45
Figura 46. 4ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales	45
Figura 47. Gráfica de tiempos en función del número de muestras del mallado reducido.....	47

Índice de ecuaciones

Ec.1. Causalidad de Granger.....	15
Ec.2. Modelo autoregresivo (MAR).....	17
Ec.3. Ratio de Recurrencia (RI).....	17
Ec.4. Vector del Mapa de Relación Causal (CRM).....	18
Ec.5. Vector instantáneo.....	18
Ec.6. Índice de organización.....	18
Ec.7. Organización global.....	18
Ec.8. Matriz M^0	18
Ec.9. Vector de probabilidad.....	19
Ec.10. Matriz M^∞	19
Ec.11. Causalidad aplicada a FA.....	19
Ec.12. Proceso de Markov.....	30

Acrónimos

FA	Fibrilación auricular
ECG	Electrocardiograma.
EKG	Electrograma
MAR	Modelo autorregresivo
RI	Ratio de influencia.
CRM	Mapa de relación causal
OI	Índice de organización
RM	Mapa de recurrencia.

Capítulo 1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y, aunque no es letal, empeora la calidad de vida de los pacientes. Esta enfermedad afecta actualmente a más de 33,5 millones de personas en todo el mundo y 1.1 millones de personas mayores de 40 años en España [1]. La presencia de esta patología sigue aumentando con los años (desde 1990 este ratio se ha aumentado alrededor de un 33%). De este modo, cada día más personas conviven con la fibrilación auricular y esto supone uno de los mayores retos y preocupaciones en el ámbito de la salud pública. Actualmente, los problemas relacionados con la fibrilación auricular suponen el 0.24% de todos los ingresos hospitalarios que se realizan a lo largo del año en nuestro país y el mayor impedimento es la no existencia de una terapia de éxito para su extinción.

La probabilidad de desarrollar fibrilación auricular es distinta según las edades siendo de gran importancia a partir de los 60 años cuando alcanza un 4.2% y llegando a afectar a una quinta parte de la población mayor de 80 años. Por esta razón, en continentes como Europa o América del Norte, en las cuales la esperanza de vida ha aumentado considerablemente, la población se haya más afectada.

Los procesos fibrilatorios se deben a una propagación irregular de la señal eléctrica a través de la aurícula, lo que provoca una ineficiencia en su actividad mecánica. Hay gran diversidad de teorías que intentan explicar los mecanismos que inducen y provocan la fibrilación auricular. Algunos autores defienden que se trata de un proceso gobernado por un patrón jerárquico, donde áreas específicas de la aurícula son las responsables, sin embargo, otros autores mantienen que la fibrilación auricular está causada por un conjunto de frentes de onda aleatorios que atraviesan el tejido cardíaco colisionando entre sí y formando nuevos frentes de onda. En los últimos años, se ha reforzado la teoría de la existencia de un área de la aurícula que domina la actividad eléctrica, investigando para ello tanto con modelos matemáticos como con registros de la actividad cardíaca en modelos animales y humanos.

Con el avance de la teoría que sostiene que hay un foco precursor de la arritmia se han desarrollado métodos que permitiesen localizar esta zona conociendo la actividad eléctrica cardíaca. El objetivo no es otro que poder eliminar los episodios de fibrilación auricular mediante el aislamiento o ablación de la zona causante. Estas técnicas se han basado generalmente en el análisis espectral o morfológico de la señal. Sin embargo, el uso de estas técnicas en la práctica clínica no es óptimo y existe por tanto un margen de mejora.

En los últimos años, se ha desarrollado en el instituto de investigación ITACA una nueva técnica para la localización de áreas a través del procesado de la señal cardíaca basado en el concepto de causalidad introducido Clive Granger en el ámbito de la economía, el cual afirma que “si los valores pasados de una señal X contienen información útil para predecir valores de otra señal Y, entonces X es causa de Y”. Este novedoso método se testó mediante modelos computacionales de la actividad cardíaca así como con señales obtenidas por Mapeo Óptico en corazón aislado. Asimismo, en septiembre de 2015 se publicó la patente de dicho método. [2]

En este proyecto exponemos el concepto de causalidad aplicado a la detección de arritmias y se desarrolla en un lenguaje de programación multiplataforma como es C++, de manera que esta técnica sea comercializable y se pueda acercar al mercado y la aplicación clínica sin ningún impedimento de software.

Este trabajo se ha realizado en colaboración con el grupo de ingeniería biomédica COR perteneciente al instituto universitario de investigación ITACA que tiene larga experiencia en el estudio de las enfermedades cardíacas, y dentro de estas especialmente la fibrilación auricular. Además, dicho grupo tiene estrechas relaciones de colaboración en el estudio de la FA con otros grupos, como la unidad de electrofisiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, o el *Center for Arrhythmia Research* de la Universidad de Michigan, ambos laboratorios punteros en la investigación de la FA.

Capítulo 2. **Objetivos**

La realización de este Proyecto está enmarcada en el ámbito de la ingeniería de Telecomunicaciones aplicada a la ingeniería biomédica, en el cual aplicando conceptos de procesamiento de señal y modelos matemáticos podemos resolver un problema biomédico. Por tanto, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Revisión del estado del arte en materia de arritmias cardíacas. Incluyendo en este apartado desde el estudio del aparato circulatorio y el concepto de arritmia hasta las hipótesis de inicio y mantenimiento de la arritmia y sus posibles soluciones. Se centrará especialmente en el proceso de ablación y en el método de detección de la zona que provoca la arritmia.
2. Comprensión y exposición del método de causalidad aplicado a la detección de arritmias cardíacas. Se profundizará en teoría de la causalidad y su modelo matemático y en cómo podemos extender dicho método al ámbito de la propagación cardíaca para la detección de patrones. Se crearán unos indicadores que permitan medir dicha relación de causalidad para que sea interpretada por un clínico.
3. Subdivisión en tareas de la técnica de causalidad para su organización y jerarquización en la programación. Una vez comprendido el modelo de causalidad es necesario saber cuáles van a ser los datos de entrada y salida y cómo se van a organizar los distintos procesados que se deben aplicar a la señal de entrada, de manera que haya una jerarquización de funciones con el objetivo de hacer el código más comprensible y práctico para el usuario final.
4. Programación del método en lenguaje multiplataforma C++ y obtención de una librería para su comercialización. Se desarrollarán todas las funciones definidas en la estructura y se realizarán las llamadas necesarias entre ellas. Para archivar y transportar el programa se creará una librería estática que hará el código invisible para el usuario, que sólo necesitará conocer una interfaz.
5. Validación del programa con modelos matemáticos. Se introducirán señales procedentes de modelos matemáticos de la aurícula en episodios de fibrilación y se comprobarán los resultados paso a paso mediante su visualización. Se realizarán medidas de tiempos y espacio en memoria para establecer las características.

Capítulo 3. Metodología.

En este capítulo presentaremos los procedimientos, las técnicas y las actividades que ha requerido el proyecto. En primer lugar nos pondremos en contexto, explicaremos la parte teórica relativa a la activación cardíaca, el problema de la fibrilación auricular y el método de ablación por el que se trata dicha arritmia. Asimismo, incluiremos la descripción del método de causalidad, que será el que desarrollaremos en el trabajo. Posteriormente, en la gestión del proyecto nos centraremos en cómo implementamos el método y cuáles son las herramientas utilizadas para ello. Finalmente, detallaremos las tareas realizadas y un diagrama temporal en el que evaluaremos el tiempo requerido por cada una de ellas.

3.1 Antecedentes.

3.1.1 *Anatomía y fisiología cardíaca.*

El aparato cardiovascular es el encargado de bombear la sangre y repartirla por el cuerpo para suministrar oxígeno y nutrientes a todas las células y recoger el dióxido de carbono y las sustancias de desecho. Este aparato está compuesto principalmente por un órgano encargado de bombear la sangre, el corazón y el sistema cardiovascular que consiste en una red compleja compuesta por arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas que permite que la sangre llegue a cualquier fragmento del cuerpo humano.

El sistema cardiovascular tiene dos recorridos bien diferenciados: la circulación pulmonar y la circulación sistémica. El aparato circulatorio pulmonar se encarga de recoger la sangre de todo el cuerpo y llevarla a los pulmones para que se produzca el intercambio gaseoso. En cuanto a la circulación sistémica, recogerá la sangre proveniente de los pulmones y se encargará de alimentar el resto del cuerpo.

El corazón es un órgano muscular que se encuentra situado en el centro de la caja torácica con una orientación oblicua. Está compuesto por cuatro cavidades, las dos superiores se denominan aurículas y se encargan de la recepción de la sangre, las dos cavidades inferiores se conocen como ventrículos y su misión es impulsar la sangre hacia cualquier parte del cuerpo. La anatomía completa del corazón está descrita en la figura 1.

Las cuatro cavidades principales están separadas funcionalmente en dos, la parte derecha y la izquierda. Ambas están aisladas físicamente por el septo, denominado septo interauricular o tabique interauricular en la parte superior y septo o tabique interventricular en la parte inferior. La diferenciación básica es el grosor del tabique, siendo en la parte ventricular más ancho.

El flujo de sangre a través del corazón es independiente en estas dos mitades y la sangre de ambos circuitos nunca llega a mezclarse. La parte derecha del corazón actuará como bomba del sistema circulatorio pulmonar, recibiendo sangre desoxigenada a través de la vena cava y enviando la sangre a los pulmones a través de la arteria pulmonar. Mientras que la parte izquierda del corazón que controla la circulación sistémica, recibe la sangre oxigenada a través de la vena pulmonar y la distribuye a través de la arteria aorta.

Cada aurícula por tanto, se comunica tan solo con un ventrículo. La comunicación entre la aurícula y el ventrículo derecho se produce a través de la válvula tricúspide y en la parte izquierda se realiza a través de la válvula mitral.

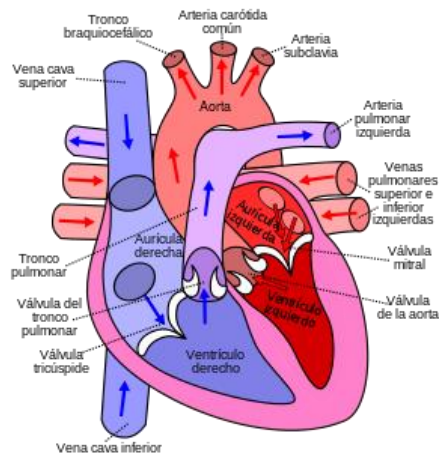


Figura 1 Anatomía del corazón.
Fuente: [3]

La función principal del corazón es crear un flujo de sangre constante a través del cuerpo humano, para ello se produce el latido cardíaco, proceso por el cuál bombea sangre al sistema sanguíneo. Este proceso tiene dos fases principales: la sístole y la diástole.

La sangre llega al corazón por la vena cava y la vena pulmonar y se deposita en las aurículas derecha e izquierda respectivamente. Cuando se produce la contracción de la aurícula la sangre pasa a través de las válvulas tricúspide y mitral hacia los ventrículos. Este proceso es el conocido como sístole auricular.

Posteriormente, se produce la diástole auricular, la aurícula se relaja las válvulas tricúspide y mitral se cierran de manera que la sangre no pueda retornar. En este momento comienza la sístole ventricular. Los ventrículos se contraen y presionan a la sangre para que salga del corazón a través de las válvulas pulmonar y aórtica conduciéndola hacia las arterias. Una vez termina la contracción de los ventrículos éstos se relajan y la válvula pulmonar y aórtica se cierran. Al reducirse la presión de los ventrículos la válvula tricúspide y la válvula mitral vuelven a abrirse y comienza de nuevo el proceso. En este momento se produce la diástole general del corazón. Para una mejor comprensión se ha añadido la figura 2 en la que están representados cada uno de los procesos.

En un corazón sano, el ritmo cardíaco en reposo está entre 60 y 80 pulsaciones por minuto. Esta velocidad depende mucho del tamaño del corazón entre otras cosas. Es muy variable y se acelera de forma considerable cuando se realiza cualquier actividad física.

La parte muscular del corazón se denomina miocardio y éste está recubierto por dos capas protectoras, pericardio por la parte externa y endocardio por la parte interna. Las células que forman este tejido son las encargadas de provocar la contracción y relajación, y por tanto son las encargadas de transmitir el potencial eléctrico de unas a otras.

La actividad eléctrica cardíaca se produce por el movimiento de los iones a través de la membrana celular. Los principales iones que intervienen en la conducción cardíaca son: sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}), y potasio (K^+). En estado de reposo las células miocárdicas están polarizadas y tienen un potencial transmembrana de -90mV , cuando se inicia un impulso eléctrico, se produce movimiento de iones sodio y calcio al espacio intracelular y potasio al espacio extracelular, la célula pasa tener potencial positivo y por tanto pasa de estar polarizada a estar despolarizada, produciéndose así una activación eléctrica de la célula. Siempre que se produce una despolarización le sigue una contracción muscular. Puesto que las células miocárdicas tienen la capacidad de estimular a las células vecinas, una vez se despolariza una célula, se pasa a despolarizar el miocardio entero poco a poco y provocar una contracción completa.

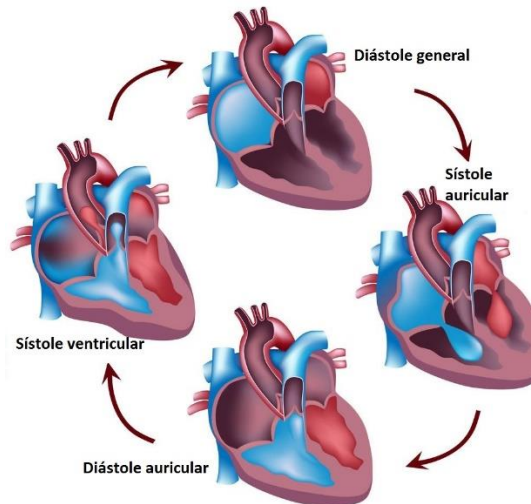


Figura 2. Ciclo cardíaco.

Fuente: [4]

Cuando la célula vuelve a su estado de reposo inicial decimos que se ha repolarizado. El tiempo en el que la célula no se ha repolarizado y no puede ser estimulada de nuevo se denomina periodo refractario y en las células del miocardio es mayor que en otras células.

El impulso eléctrico del corazón se inicia en condiciones normales en el nodo sinusal que tiene la capacidad de ser autoexcitable. Se encuentra localizado en la parte superior de la aurícula derecha, al lado de la desembocadura de la cava superior. En un corazón normal la frecuencia de activación de ese nodo oscila entre 60-90 latidos por minuto (igual al número de pulsos), aunque esta frecuencia puede variar mucho dependiendo de la respuesta a las demandas metabólicas del cuerpo.

Este impulso viaja en dirección al nodo auriculoventricular a través de vías preferenciales de conducción denominadas haces internodales. En este viaje se va excitando todo el miocardio de las aurículas. El nodo auriculoventricular está localizado en el tabique interauricular (al lado de la válvula tricúspide). Una vez llegado aquí, se produce un ligero retraso para que le dé tiempo a las aurículas a contraerse y que haya un correcto llenado de los ventrículos. La distribución de esta red y sus impulsos eléctricos se representa en la figura 3.

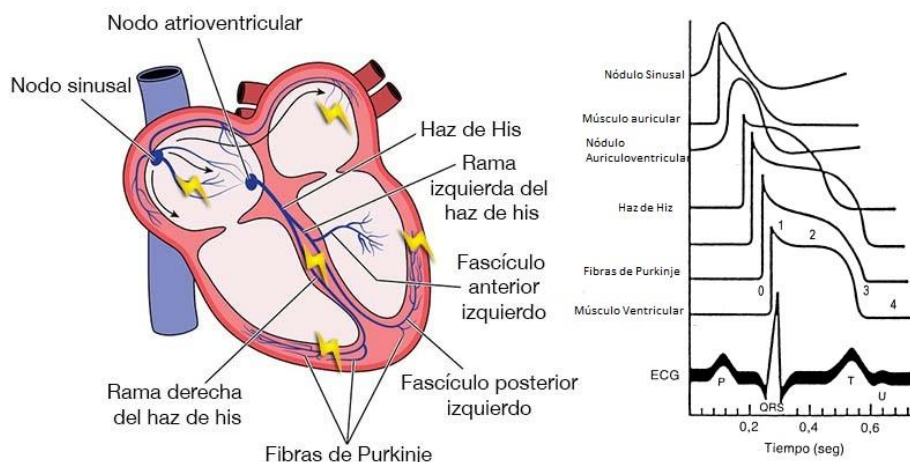


Figura 3 Propagación eléctrica del corazón.

Extraída de Miguel et al. [5]

Este nodo transmitirá todos los impulsos que le lleguen a los ventrículos a través del haz de His (localizado en el tabique interventricular). A nivel de este tabique, el haz de His se divide en rama derecha y rama izquierda, para transmitir el impulso a los correspondientes ventrículos. La rama izquierda por su importancia se divide en dos fascículos más. Tanto la rama derecha como la izquierda se dividen posteriormente en una red muy densa llamada fibra de Purkinje de manera que el ventrículo se pueda contraer casi simultáneamente y de forma eficaz. [6].

La activación progresiva de las células cardiacas puede representarse de maneras distintas. Si se calcula la diferencia de tensión entre dos puntos de la superficie se obtiene como resultado una onda de electrocardiograma (ECG) muy característica, en la que se aprecia la polarización y despolarización de las aurículas y ventrículos, esta onda está representada en la última curva de la figura 3. Por otro lado si la medida se realiza de manera intracavitaria, es decir, si se obtiene el valor de la actividad eléctrica en un punto de la pared del corazón se consigue un electrograma.

3.1.2 Fibrilación auricular.

Una arritmia cardiaca se produce cuando la actividad eléctrica del corazón no sigue una activación ordenada y regular como hemos explicado en el capítulo anterior. Las arritmias puede clasificarse según la frecuencia cardiaca, en bradicardias (cuando el corazón late a una velocidad menor de 60 latidos por minuto) o taquicardias (si el corazón se acelera por encima de los 100 latidos por minuto) y según la localización, supraventriculares y ventriculares. Éstas últimas son las más peligrosas porque pueden poner en riesgo la vida del paciente.

El caso de estudio, la fibrilación auricular, se trata de una arritmia que se produce en la región supraventricular, más concretamente en la cavidad de la aurícula. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la población y los pacientes que la sufren tienen un corazón que en episodios de fibrilación late por encima de los 100 latidos por minuto y cuyas propagaciones eléctricas están desorganizadas, variando en amplitud duración extensión y forma. Como consecuencia de ello, las aurículas dejan de contraerse de forma uniforme y la propagación hacia el ventrículo también es variable. Esta actividad caótica se ve reflejada claramente en el electrocardiograma (ECG) del paciente, tomando la señal en la superficie del torso del paciente como se puede ver en la figura 4.

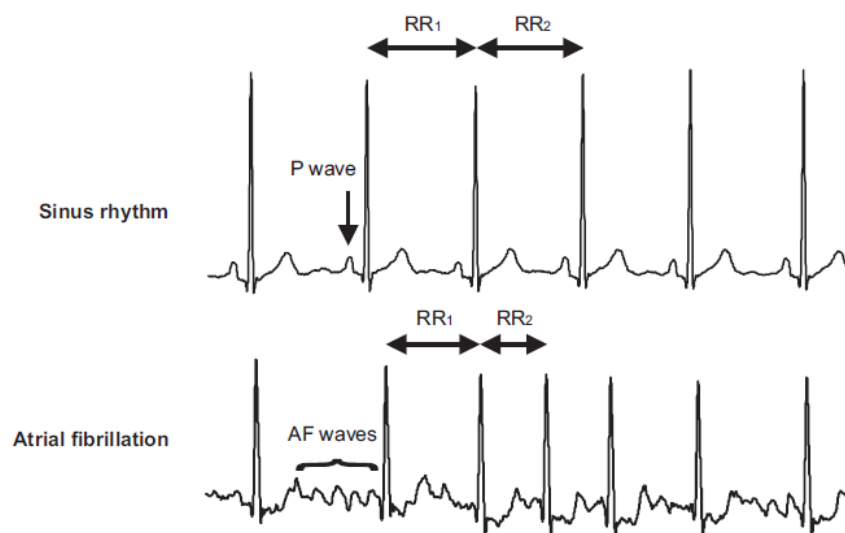


Figura 4. Electrocardiograma durante ritmo sinusal y durante fibrilación auricular.
Figura extraída de [7]

Además, si tenemos acceso al interior de la cavidad aurícula se puede realizar un registro de la actividad eléctrica intracardiaca, un ejemplo de ello se puede ver en la figura 5. En la primera mitad de la señal se observa un ritmo sinusal en el que es fácilmente apreciable la

activación de la célula, sin embargo, en la segunda mitad se ha inducido un proceso fibrilatorio en el que no se puede definir cuando se produce la actividad ciertamente.

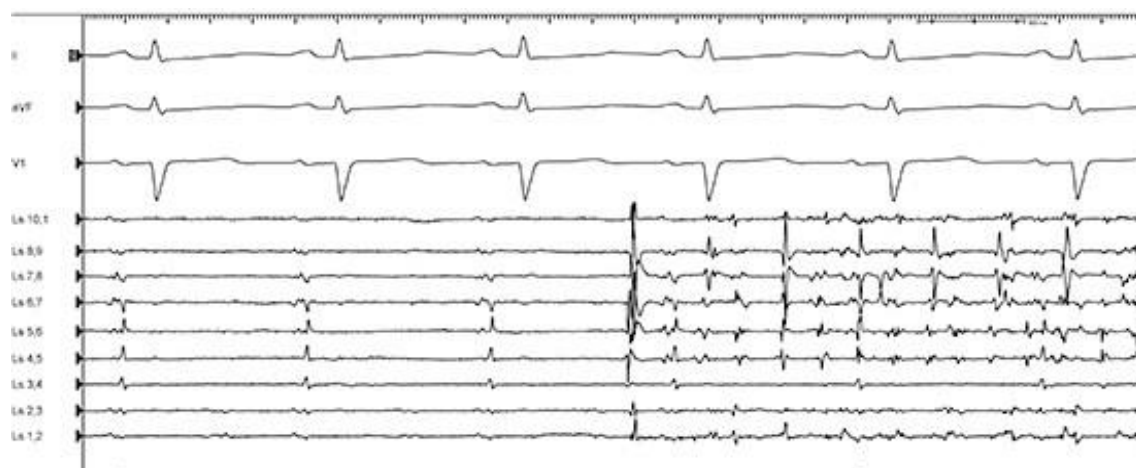


Figura 5. EGM en ritmo sinusal y episodio de fibrilación auricular.

Fuente [8]

La fibrilación auricular puede ser de tres tipos:

- Paroxística: cuando los episodios finalizan espontáneamente en las primeras 48h
- Persistente: cuando la arritmia dura más de 7 días, siendo necesaria la intervención para recuperar el ritmo sinusal.
- Permanente: no se puede recuperar el ritmo sinusal.

Pese a no ser una arritmia letal como se ha dicho anteriormente, la FA no es una arritmia benigna y puede provocar la aparición de otras anomalías como coágulos en la cavidad auricular que pueden dar lugar a la formación de trombos o accidentes cerebrovasculares.

Para realizar el diagnóstico de la FA el electrocardiograma es la prueba más sencilla que detecta y registra la actividad caótica. Sin embargo, el electrocardiograma sólo registra la actividad eléctrica durante unos segundos y no detectaría un episodio de FA paroxística. Para ello se utiliza el monitor portátil de ECG, los más utilizados son el Monitor Holter y los electrocardiogramas portátiles. Los monitores Holter registran la actividad eléctrica en un periodo de entre 24 y 48 horas que es grabada para su posterior análisis en el ordenador. Igualmente, existe el monitor de eventos, muy útil para diagnóstico de FA que ocurre muy de vez en cuando. El dispositivo está en función de forma continua, sin embargo, solo se registra actividad eléctrica cuando se presiona un botón. De esta manera podemos portar el dispositivo durante 1 o 2 meses hasta conseguir la grabación que registre el evento. Otros exámenes realizados son el ecocardiograma y el ecocardiograma transesofágico. [9] que se utilizan auxiliarmente para detectar si hay coágulos en la aurícula debido a los episodios de FA.

La causa del inicio y mantenimiento de la FA todavía no se conocen con seguridad. En el siglo XX surgieron algunas teorías que todavía hoy se siguen discutiendo. Estas teorías se basan en que la FA aparecía en múltiples focos aleatorios distribuidos alrededor de la aurícula o la existencia de propagación en un circuito cerrado sobre sí mismo. En la segunda mitad del siglo Moe y Abildskov [10] hicieron pública una nueva teoría que contradecía a las dos anteriores. Se planteaba que la conducción fibrilatoria se produjese como resultado de una propagación aleatoria de múltiples frentes de onda sobre la aurícula, estos eventos se producirían de forma independiente a cualquier evento iniciador de la arritmia. Esta teoría fue demostrada aplicando un modelo matemático [11], sin embargo, para la refutación de la hipótesis se tuvo que esperar 20 años, hasta que fueron desarrolladas técnicas de registro de la actividad eléctrica simultánea en suficientes puntos del corazón. La primera demostración in vivo de la teoría de la propagación turbulenta se desarrolló por Allesie et al en 1985 [12], cuando se registró la actividad eléctrica del corazón de un perro durante un episodio de FA provocada mediante la infusión de acetilcolina.

Se observó en este experimento, que la reentrada cambiaba constantemente y estimó en este momento que el número mínimo de ondas para perpetuar una FA es de 4 a 6. Esta teoría podía explicar el mecanismo de mantenimiento de la arritmia, pero no se llegó a ninguna conclusión acerca del inicio de la actividad fibrilatoria.

Actualmente, podemos decir que todas las teorías juegan un papel importante en la generación y mantenimiento de diferentes tipos de fibrilación auricular. Podemos agrupar los casos en tres tipos de mecanismos electrofisiológicos que pueden explicar la génesis de la FA y que se muestran gráficamente en la figura 6:

- Múltiples ondas de excitación. Según esta teoría, la FA sería consecuencia de la activación continua de las aurículas por múltiples frentes de onda, de longitud y dirección variables, que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de ondas hijas que se auto perpetúan. Para mantener esta fibrilación, como ya adelantaba Allesie, se requiere de un número de ondas suficiente para que no todas se puedan extinguir. El número de frentes de onda depende de la masa de tejido auricular, del periodo refractario y de la velocidad de conducción de la aurícula. A mayor masa auricular, el número de ondas que puede llegar a coexistir es más elevado. Por otro lado, la presencia de periodos refractarios cortos y no uniformes, y una velocidad de conducción interauricular lenta, disminuye la longitud de los frentes de onda; ello aumenta el número de ondas y facilita el automantenimiento de la FA [9].
- Focos automáticos. Se producen cuando un grupo de células auriculares (focos) generan impulsos a frecuencias rápidas que excitan de forma no uniforme al resto de las células de las aurículas. Estos focos suelen localizarse en las embocaduras de las venas pulmonares en la aurícula izquierda y en otras áreas de la aurícula como la vena cava superior, el ligamento de Marshall, en la pared posterior izquierda, crista terminalis o seno coronario, todas estas con una aparición mucho menor [13,14,15]. Estos focos pueden iniciar y/o mantener episodios de FA paroxística.
- Microcircuitos. Aparecen uno o unos pocos microcircuitos (rotores) que giran de forma ininterrumpida a frecuencias muy altas. Dada la alta frecuencia, esta actividad no puede propagarse al tejido que le rodea de manera continua y aparecen fragmentaciones del frente de activación generando nuevas ondas de propagación desordenada. Los rotores pueden ser iniciados por una descarga focal, incluyendo una onda sinusoidal, debido a una rotura del frente de onda y por lo tanto las hipótesis focales y del rotor como conductores de FA no son mutuamente excluyentes. Además, la presencia de rotores rápidos en cualquier lugar puede explicar la presencia de múltiples ondas. Por lo tanto, la hipótesis de que el rotor es un mecanismo subyacente FA es compatible tanto con la presencia de descargas focales y múltiples frentes de onda [16]. En la actualidad la mayor parte de los estudios se centran en esta hipótesis y se está trabajando en la detección de las zonas en las que se provoca el rotor para poder aislarlo.

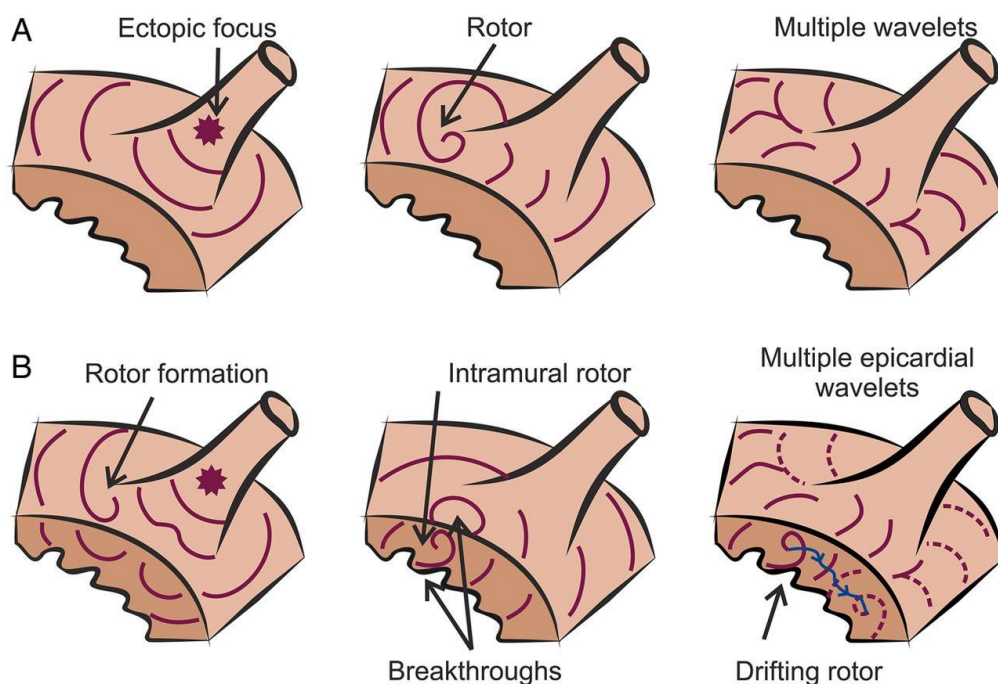


Figura 6 Mecanismos FA: a) Ondas múltiples. b) Focos automáticos. c) Microcircuitos
 Imagen extraída del artículo [15]

Debido a la complejidad de este tipo de arritmia, aplicar una terapia que tenga total efectividad resulta muy complejo, ya que es difícil conocer con certeza cuál es el mecanismo que provoca el episodio de fibrilación auricular. Los tratamientos farmacológicos, la cardioversión eléctrica y la ablación de las zonas responsables de la arritmia son las terapias más comunes para controlar o tratar de extinguir la arritmia cardíaca, estas terapias pueden superponerse, no son excluyentes. Estas terapias pueden estar dirigidas a mantener el estado de fibrilación de manera controlada, o a mantener el estado de ritmo sinusal.

Los tratamientos farmacológicos antiarrítmicos no consiguen por sí solos resultados muy óptimos, no obstante, son necesarios para acompañar cualquier tratamiento.

La cardioversión eléctrica es un procedimiento que se aplica a los pacientes con el objetivo de restablecer el ritmo normal, para ello se aplican una o varias descargas eléctricas en la zona del corazón. Esta terapia suele utilizarse en pacientes con FA de tipo persistente que todavía no han sufrido un remodelado del tejido auricular. La arritmia en estos casos suele terminar después de la cardioversión, tras la cual habría que aplicar fármacos antiarrítmicos para disminuir los ratios de recurrencia [16].

Si la arritmia permanente ha provocado el remodelado del tejido auricular las terapias llevadas a cabo se centran en mantener controlado el ritmo ventricular, manteniendo la fibrilación auricular. En este caso cobran especial importancia los medios farmacológicos o técnicas de ablación masiva en la que la aurícula queda separada en áreas pequeñas de manera que cada región no sea suficiente para albergar los frentes de onda necesarios para mantener la arritmia.

La ablación por catéter es una intervención que permite destruir la zona de tejido cardíaco que es responsable de la arritmia. La técnica más común que se utiliza para aislar la zona es la energía de radiofrecuencia. Para acceder al corazón se introducen por una guía unos catéteres electrodo que llegan hasta el corazón a través del sistema venoso (véase figura 7A). Con la ayuda de otros catéteres se registran las señales eléctricas y se localiza el tejido anormal. Posteriormente, los médicos colocan un catéter en el lugar exacto y envían energía por radiofrecuencia para cauterizar el tejido (figura 7B). El proceso se puede ver gráficamente en la figura 8. Esta intervención puede durar entre 2 y 4 horas, ya que hay que mapear casi toda la superficie de la aurícula para encontrar la zona deseable.

En los tipos de arritmias paroxísticas en los que la actividad proarrítmica suele estar situado alrededor de las venas pulmonares o en áreas específicas de la aurícula, es decir, generalmente arritmias de foco ectópico, se tiene como objetivo aislar la zona proarrítmica del resto de la aurícula. La práctica más habitual es la ablación de toda la zona de entrada de las venas pulmonares, sin embargo en muchas ocasiones se aplica este método sin identificar exactamente dónde se encuentra el foco arrítmico con lo que tras la ablación no existe una desaparición de los episodios de fibrilación auricular [17].

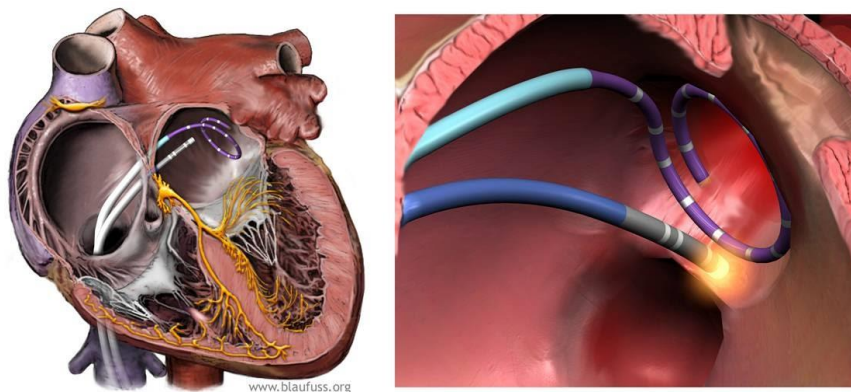


Figura 7. Proceso de ablación. Figura obtenida a partir de [18]

Muchas investigaciones actuales se centran en la detección de la zona afectada para poder realizar una mejor intervención y poder dañar la menor fracción del tejido posible. Algunas de ellas se basan en la localización mediante el uso del análisis espectral y cálculo de la frecuencia dominante [19] [20], otras, sostienen la posibilidad de utilizar electrogramas fraccionados [21]. En este proyecto se analiza e implementa un nuevo método basado en la causalidad para detectar la zona proarrítmica [22].

3.1.3 *Sistemas de navegación*

En el proceso de ablación cardíaca es necesario conocer la posición del catéter para conducirlo así como conocer la actividad eléctrica del corazón en tiempo real. Tradicionalmente se ha utilizado la fluoroscopia para reconstruir imágenes en el momento de la exploración, sin embargo, estos métodos suponen una exposición de rayos X tanto a los pacientes como a los cirujanos que realizan la intervención, con las consecuencias negativas que ello conlleva.

Haciendo uso de los Rayos X, podemos reconstruir una imagen en blanco y negro bidimensional de la zona por la que se está conduciendo el catéter, un vez reconstruido se debe controlar el catéter a lo largo del recorrido, para ello se pueden utilizar dos métodos principalmente, el manual o el brazo robótico.

En el primer caso, el de forma manual, es el propio cirujano el encargado de mover y dirigir el catéter a lo largo del aparato circulatorio. Esta actividad requiere de gran precisión y manejo del doctor, sin embargo, es la que se utiliza en la práctica clínica ya que la introducción de robots está todavía en fases de prueba [23-25].

En la actualidad se están desarrollando y poniendo en práctica métodos de navegación basados en medidas de resistencias o campos magnéticos, dejando de lado la radiación fluoroscópica [26,27].

En el caso de los navegadores de campo magnético se coloca un sensor de campo en el extremo del catéter y un emisor en la parte externa, a través de una unidad de procesamiento de la señal se puede estimar la posición del catéter. Navegando a través de la aurícula, podemos

realizar una reconstrucción 3D de la misma, además el catéter incorpora electrodos que nos permiten obtener la información eléctrica en cada punto del endocardio, lo que nos permite reconstruir su actividad eléctrica mediante un mapa de colores. Generalmente introducimos dos catéteres, uno servirá de referencia y se suele colocar en el seno coronario o en el Ápex ventricular el otro será el que viajará por la aurícula.

En menor medida se utilizan navegadores basados en impedancia, para esto se colocan unos parches en el torso, para localizar exactamente la posición del catéter medimos la impedancia que existe entre el navegador y los parches que hemos colocado.

3.1.4 *Método causal*

El economista británico Clive W. J. Granger desarrolló en 1969 una hipótesis estadística en la cual expone que si puede predecir valores de una señal a partir de valores anteriores, entre estas dos señales hay una relación de causalidad [28]. En 2003 recibió el Premio Nobel de Economía y desde entonces, este método ha sido aplicado en campos muy distintos a la economía. La formulación de esta hipótesis se puede resumir de la siguiente forma: si los valores pasados de una señal X contienen información que permite predecir los valores presentes de otra señal Y mejor que si realizásemos la misma predicción con los valores pasados de la señal Y , entonces podemos decir que la señal X es causa de la señal Y . Esta formulación se ve definida matemáticamente en la ecuación 1, donde la $Y(t)$ es la señal que se pretende predecir en el instante actual e $Y(t-j)$ corresponde con esa misma señal en instantes de tiempo anteriores. El término $X(t-j)$ identifica una señal distinta a partir de la que queremos calcular la Y en instantes de tiempo anteriores. El parámetro p representa el máximo número de observaciones pasadas incluidas en el modelo, lo que define el orden de dicho modelo. La matriz A contienen los coeficientes del modelo, es decir, la contribución, para cada señal “predictora” de cada muestra pasada. La señal residual $\varepsilon(t)$ representa el error cometido entre la señal Y y la predicción para cada instante de tiempo. Si la varianza de la señal $\varepsilon(t)$ se ve aumentada cuando eliminamos la parte de la fórmula correspondiente a la señal X , o lo que es lo mismo, si la varianza de la señal $\varepsilon(t)$ se ve reducida cuando añadimos dicha parte correspondiente a la señal X , entonces podemos decir que la señal X es causa de la señal Y , ya que permite reducir el error en su predicción.. La magnitud de la interacción causal entre las dos señales se puede estimar mediante el cálculo de los estadísticos de la señal $\varepsilon(t)$ cuando añadimos/quitamos la parte de la formulación correspondiente a la señal X .

$$Y(t) = \sum_{j=1}^p A_{XY,j} \cdot X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{YY,j} \cdot Y(t-j) + \varepsilon(t) \quad (1)$$

Este método ha sido aplicado posteriormente a distintos campos del ámbito médico [29] como puede ser la neurofisiología para la detección de zonas de activación y su interacción funcional [30] o la cardiología [31].

Previamente otros autores han intentado aplicar el concepto de causalidad al problema de la FA. Se ha pretendido establecer relaciones de causalidad entre diferentes áreas de la aurícula, de manera que se pudiese predecir de dónde proceden los impulsos eléctricos que provocan la actividad fibrilatoria. La investigadora Ulrike Richter [31,33] utilizó la teoría de la causalidad sobre señales registradas durante episodios de FA en varias regiones de la aurícula obteniendo valores de relación causal entre diferentes regiones. Para ello utilizó un catéter de tipo *balloon* que registraba la señal. Este catéter es de grandes dimensiones y permite tener electrodos en

regiones muy separadas de la aurícula. Un ejemplo de análisis causal, se puede observar en la Figura 11. Esta autora trabajó con el análisis espectral puesto que la actividad fibrilatoria suele tener una frecuencia dominante que marca la propagación de los frentes de onda. Sin embargo, este trabajo presenta algunas limitaciones. Richter utiliza la señal completa para realizar el análisis causal pero el patrón de propagación no tiene que ser el mismo durante todo el registro. Además, si el método precisa de estacionariedad en cada señal para la obtención de relaciones causales, también se debe presuponer que la relación causal debe de ser estacionaria. Por lo tanto, al igual que se debe segmentar una señal no estacionaria para su análisis, se debería segmentar el conjunto de señales en su longitud mínima para ser analizado con el fin de asegurar que la relación causal se mantiene constante durante todo el tiempo de análisis.

En segundo lugar, Richter utiliza señales preprocesadas para el análisis causal. Este preprocesamiento es necesario para poder permitir el análisis de la señal completa, y se basa en eliminar prácticamente toda la información de la señal excepto su ritmo, por lo que los detalles de la señal se pierden. Este tipo de preprocesado tiene grandes limitaciones, ya que puede confundir activaciones cercanas, que son tratadas como una sola activación.

En tercer lugar, el análisis presentado por Richter no tiene en cuenta la distribución espacial de los electrodos, tratando de manera idéntica una la relación entre dos electrodos cercanos y dos electrodos alejados. Sin embargo, la intuición nos dice que la relación causal debe de ser mucho más fuerte entre dos electrodos que se hallan cercanos espacialmente que entre dos electrodos alejados, ya que el frente de onda, para llegar de uno a otro, tiene que atravesar sus inmediaciones.

Además de los aspectos teóricos, el principal problema del trabajo de Richter radica en la dificultad para interpretar los resultados, en la figura 8 encontramos uno de sus diagramas, el cual parece un laberinto de flechas que para un clínico sería lento de evaluar.

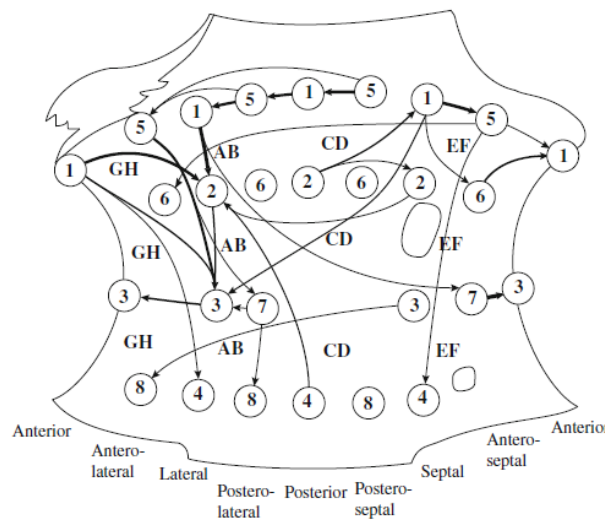


Figura 8. Ejemplo de análisis causal de señales intracavitarias durante FA (aurícula derecha). El grosor de las flechas indica el grado de relación causal.
Imagen extraída de [34]

Durante los últimos años, en el grupo Bio-ITACA de la Universidad Politécnica de Valencia, Miguel Rodrigo, desarrolló un método matemático que permite la identificación de procesos fibrilatorios jerárquicamente organizados basado en la causalidad de Granger que pretende

solventar las limitaciones de publicaciones anteriores [35,36,37]. El método fue validado mediante el uso de modelos matemáticos y fue patentado en septiembre del 2015 [2,38].

En esta formulación las relaciones causales se miden entre nodos vecinos situados en la pared de la aurícula con el objetivo de reducir el número de señales necesarias para aplicar el método, tener una carga computacional aceptable facilitar la interpretación de los resultados para acercarse a la práctica clínica. Es por ello, que en este caso no podremos utilizar el mismo navegador que Ulrike manejaba en su experimento. Del mismo modo, para hacer más fiable la medida de causalidad, se realiza una segmentación de la señal y un solape de manera que se pueda realizar una media de la relación causal en distintos instantes temporales. Una vez la señal está preparada, se aplica un modelo autorregresivo (MAR) a cada par de señales y se obtienen unos indicadores en peso y dirección de causalidad, que serán los que sirvan para la identificación de la zona afectada.

A continuación describiremos el método de análisis causal implementado. Cada par de observaciones simultáneas $x_i(t)$ y $x_j(t)$ obtenidas de nodos vecinos pueden ser representadas por un modelo autorregresivo de la manera siguiente:

$$x_i(t) = \sum_{\tau=t_{min}}^{t_{max}} a_{\tau} \cdot x_j(t - \tau) + \varepsilon_{ij}(t), \quad (2)$$

Donde a_{τ} son los coeficientes del modelo MAR [39] y $\varepsilon_{ij}(t)$ es el error en la predicción de x_i a partir de las muestras anteriores de x_j , que puede ser asumido como una implementación de ruido blanco caracterizado por su varianza $\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$. El orden del modelo MAR está dado por la diferencia $t_{max} - t_{min}$, donde $t_{min} = d/v_{max}$, $t_{max} = d/v_{min}$, d es la distancia entre nodos, y v_{max} y v_{min} son las velocidades de conducción máxima y mínima respectivamente, definidas como las velocidades fisiológicas de conducción máxima y mínima en el tejido cardiaco. De esta manera el sistema evitar considerar relaciones causales que impliquen velocidades de conducción no consistentes fisiológicamente. Además, limitamos la medida de la relación causal a aquellos nodos espacialmente cercanos, bajo la premisa de que la actividad de una región auricular solo puede ser influenciada por otra región distinta a través del espacio que las une. Por último, los coeficientes del modelo ARM se obtienen mediante la resolución del sistema con el método de mínimos cuadrados.

Para obtener el grado de causalidad en el modelo MAR utilizamos la varianza de ruido $\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$, de manera que una varianza pequeña en el error de predicción se puede relacionar con una gran influencia causal, y una varianza grande con una influencia causal menor. Además, esta influencia se puede medir en ambos sentidos de la señal de manera indistinta, intercambiando en la fórmula (2) los índices i y j . De esta manera podemos observar la relación causal desde i hasta j y viceversa, lo que nos permite conocer si la onda se propaga de i hacia j o de j hacia i . Sin embargo, este valor de varianza de ruido depende en gran medida de diferentes parámetros de la señal original como su amplitud. Con el objetivo de poder comparar las relaciones causales independientemente de estas características de la señal, se realiza una comparación estadística basada en la medida de la influencia [40]. Esta medida compara el valor de varianza obtenido al aplicar el modelo MAR a partir de la señal original ($\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$) con el valor de la varianza $\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2$ obtenida al aplicar en el modelo MAR en la propia señal. De esta manera, definimos el Ratio de Influencia (RI), calculado para un par de señales dadas (i,j) y para una ventana temporal k , como el cociente entre las varianzas de error del modelo MAR usando como señal origen la señal original ($\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$) o la señal destino ($\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2$):

$$RI_{ij} = \frac{\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2}{\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2} \quad (3)$$

Se debe mencionar que esta medida puede incurrir en un error de carácter considerable en el caso de que el valor del periodo de la señal esté comprendido entre t_{min} y t_{max} , ya que en ese escenario estaríamos comparando con la varianza de ruido en un caso en el que sí que existiría una relación causal considerable. No obstante, esta posibilidad no se suele dar en la práctica, y aunque así fuese, es de fácil predicción, por lo que se puede determinar de manera sencilla en qué casos el cálculo de RI es incorrecto.

Mapa de relación causal

Para una fácil visualización e interpretación de las relaciones causales, resumimos los Ratios de Varianzas en lo que llamamos un Mapa de Relaciones Causales. Este parámetro está compuesto por un conjunto de vectores, uno para cada nodo (CRM). Cada vector plasma la dirección e intensidad de la relación causal en el nodo i . Este vector es calculado haciendo una ponderación de los vectores unitarios que relacionan los nodos vecinos con Ratios de Influencia anteriormente calculados.

$$\overrightarrow{CRM} = \frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} \vec{s}_{i,k} \quad (4)$$

$$\vec{s}_{i,k} = \sum_{j=1}^{J_n} RI_{ij,k} \cdot \hat{u}_{ij} \quad (5)$$

donde K_n es el número de ventanas temporales evaluadas, J_n es el número de vecinos del nodo i , $RI_{ij,k}$ se obtiene a partir de la ecuación (3) para la ventana temporal k , y \hat{u}_{ij} es el vector unitario que conecta los nodos i y j .

Índice de organización

El Índice de Organización (OI) cuantifica la estabilidad del patrón detectado en el CRM durante el registro con un valor entre 0 y 1. Es decir, se realiza una normalización de los vectores y la media de todas las ventanas temporales, con el objetivo de poder realizar una comparación y medir la estabilidad a lo largo del tiempo, que era uno de los objetivos:

$$OI_i = \left| \frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} \frac{\vec{s}_{i,k}}{|\vec{s}_{i,k}|} \right| \quad (6)$$

Esta medida permite obtener dicha estabilidad de manera local para cada nodo, con lo que se puede construir un mapa con dichos valores que nos muestre la estabilidad temporal de cada parte del tejido (para cada nodo). No obstante, con el fin de poder comparar la organización global de todo el tejido entre diferentes registros, se puede obtener un OI global como la media de los diferentes OI locales:

$$OI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N OI_i \quad (7)$$

Donde N es el número de nodos.

Mapa de recurrencia

Con el fin de encontrar qué nodos o áreas del tejido son las responsables de la propagación de la señal, se ha desarrollado otro mapa, llamado mapa de recurrencia (RM), que permite identificar dichos lugares. Este mapa se obtiene mediante la asignación de un valor entre 0 y 1 a cada nodo, que representa la probabilidad de que la señal provenga de dicho nodo. Todos estos valores de probabilidad se recogen en un vector P , que se obtiene resolviendo el estado estacionario de un sistema de Markov definido por la matriz M y la distribución original P_0 , donde $P_{0i} = 1/N$, es decir, inicialmente todos los nodos tienen la misma probabilidad de ser la fuente.

Los elementos de la matriz M se obtienen de los valores de RI como la media del RI en cada punto normalizado por la suma de todos los índices de recurrencia de la misma fila. De esta manera tenemos una matriz cuyas filas suman 1 y por lo tanto aseguran la que siempre la suma de todas las probabilidades de P sea igual a 1.

$$m_{ij} = \frac{\frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} RI_{ij,k}}{\frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} \sum_{i=1}^N RI_{ij,k}}; M^0 = \begin{bmatrix} m_{11} & \cdots & m_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{N1} & \cdots & m_{NN} \end{bmatrix} \quad (8)$$

Definida la matriz M^0 de esta manera, se cumple que $\sum_{i=1}^N m_{ij} = 1$. La distribución de probabilidades P se obtiene con las siguientes fórmulas:

$$P = M^\infty * P_0 \quad (9)$$

$$M^t = M^{t-1} \times M^{t-1} \quad (10)$$

Donde $M^\infty = M^t$ se obtiene cuando $\xi = \max(M^t - M^{t-1})$ desciende de un valor umbral, como por ejemplo el 0.001% del valor máximo de la matriz M^t .

Estimación de la velocidad de conducción

La metodología presentada obtiene las relaciones causales entre señales de electrodos vecinos para una ventana temporal dada. No obstante, para la obtención de dichas relaciones causales, es necesario conocer de antemano las velocidades fisiológicas de propagación, ya que las relaciones causales obtenidas para velocidades de propagación superiores o inferiores a dicho rango fisiológico no son tenidas en cuenta. Es por ello que, con el fin de no limitar dicho método por no conocer con exactitud el rango de velocidades de conducción fisiológicas, se ha desarrollado una metodología que permite obtener los resultados antes planteados sin conocer dicho rango de velocidades. Para ello, se obtiene el siguiente índice de estabilidad temporal (ET) para diferentes rangos consecutivos de velocidades de propagación:

$$ET = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N OI_i \cdot \frac{N}{\sum_{i=1}^N \sigma_{OI_i}^2} \quad (11)$$

Donde $\sigma_{OI_i}^2$ se obtiene calculando la varianza del valor de OI_i en los nodos vecinos al nodo i . Finalmente, se escoge el rango de velocidades que maximiza el valor ET.

3.2 Gestión del proyecto.

Una vez hemos definido el problema, y llegado al ‘state of art’, tenemos bien definido cuál es nuestro propósito. Realizar una digitalización del proceso matemático en el que partiendo del principio de causalidad podemos detectar una zona de corazón que provoca una propagación irregular y da lugar a episodios de fibrilación auricular. La meta es poder aplicar el método para el guiado de intervenciones de ablación, por lo que el código se debe adaptar a cualquier entorno clínico. En concreto, este algoritmo será implantado en un dispositivo Windows, por lo que debemos de programar y compilar un código que se adapte a este sistema operativo.

El lenguaje C++ nos abre un gran abanico de posibilidades a la hora de programar, dotándonos de total libertad de programación y brindándonos una amplia gama de. Nos permite realizar una programación orientada a objetos, añadir funcionalidades complejas, desde un estilo totalmente libre.

Uno de los entornos más amplios y flexibles para programación es Visual Studio. Esta plataforma permite crear aplicaciones de todo tipo, para Windows, Android e iOS, aplicaciones web y servicios en la nube. Además con distintos tipos de lenguaje como pueden ser C++, C#, java o javascript. En nuestro caso, utilizaremos la versión Visual Studio 2012. En esta versión se añaden las características del lenguaje C++11, también se introducen mejoras en el compilador para poder ejecutar en distintos procesadores o poder reutilizar código para distintas configuraciones del sistema de destino.

Elegida la plataforma y el lenguaje a utilizar, se piensa en la estructura que debe tener la solución. En primer lugar, se debe definir bien qué queremos que haga el programa, cuáles son sus entradas y qué se mostrará a la salida.

Como entradas se obtienen las señales eléctricas provenientes de los electrodos del catéter y las posiciones de dichos electrodos en la aurícula, además se debe definir la superficie de la aurícula. Para ello se obtiene un mallado con puntos pertenecientes a la pared de la aurícula y unos índices que relacionen los puntos del mallado formando triángulos. Realizaremos un procesamiento de la señal eléctrica con el método de causalidad, de manera que se pueda definir de dónde procede el frente de onda en cada punto del mallado de la aurícula y por tanto hacia dónde debemos dirigirnos. Por tanto, como salidas se obtiene una matriz de recurrencia con vectores indicando direcciones y una matriz con los índices de organización de cada uno de los puntos.



Figura 9. Esquema general programa causalidad

El objetivo final, es entregar este programa como una ‘caja negra’, es decir como una librería que permita realizar el análisis causal a partir de unas señales de entrada. Con este objetivo, se

compila el programa como una librería estática y se genera un archivo .lib transportable y ejecutable en cualquier máquina. (Para más información acerca de la creación de librerías estáticas véase Anexo I). No obstante, para facilitar la programación el compilado y las pruebas a realizar, se utiliza un proyecto de consola mientras estamos realizando la escritura y depuración del código, y una vez acabado el código se compila como librería estática.

En cuanto al contenido del proyecto desde el primer momento se tiene la necesidad de trabajar con matrices, matrices de tamaños considerables con las que habrá que operar. Para realizar todas estas operaciones decidimos ayudarnos de una librería que tenga implementadas muchas optimizaciones y nos permita trabajar fácilmente con este tipo de datos, ya que en C no existe una amplia gama de funciones para tal fin.

La librería que adquiramos debe cumplir algunas características:

- Operaciones con matrices (multiplicación, división, inversas, transpuestas...)
- Operaciones matemáticas (resolución de mínimos cuadrados, potencias, números complejos , transformada de Fourier)
- Rapidez en las operaciones.
- De libre distribución (ya que está orientado para la aplicación clínica y no nos interesa que el código tenga que depender de ningún tipo de licencia)

Tras una búsqueda intensiva de todas las posibilidades, la librería elegida es GSL-GNU.

Una vez definidas todas las herramientas necesarias para poder realizar nuestro proyecto debemos comenzar la programación de una manera clara y estructurada. Este proceso será descrito en el siguiente punto.

3.3 Distribución de las tareas.

En este apartado se distribuirá el proceso de realización del proyecto, desde el conocimiento de la materia y la programación en bloques hasta la comprobación de una librería compatible para Windows de manera que se pueda realizar posteriormente una explicación y desarrollo de los mismos.

En primer lugar se estudiará el problema hasta llegar 'state of the art', en este caso, ese estudiará la anatomía y la patología cardíaca que concierne y se pondrá en contexto, ya que no se ha trabajado en el sector biomédico con anterioridad.

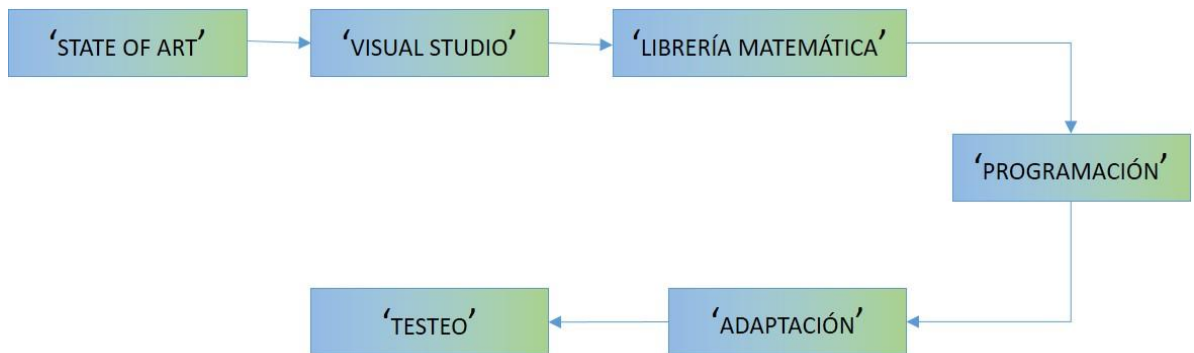
En segundo lugar, se instalará la herramienta de programación multiplataforma que se utilizará para desarrollar el código, Visual Studio 2012.

Posteriormente se realizará una búsqueda y análisis de las librerías matemáticas que se puedan utilizar, se elegirá la candidata y se comenzará la instalación de la librería en el ordenador de trabajo y la inserción de la misma en el proyecto de Visual Studio. Este proceso puede ser muy tedioso ya que podrían aparecer muchas incompatibilidades por procesador, modo de compilación o simplemente problemas con los directorios de trabajo.

A continuación, se iniciará la programación propiamente dicha, se realizará desde las funciones internas hacia las funciones principales.

Una vez realizados todos los bloques se dará forma a la secuencia y se adaptará a la interfaz con el usuario, será en este momento cuando se cambiará el proyecto a tipo librería estática. Las funciones públicas accesibles serán tres: SetGeometry, AddPoints y GetMap.

Para finalizar el proyecto, se realizará un testeo intenso del programa diseñado, sometiendo a análisis tanto los resultados como el tiempo de ejecución y la memoria consumida.



3.4 Diagrama temporal.

	NOV'15	DIC'15	ENE'16	FEB'16	MAR'16	ABR'16	MAY'16	JUN'16
Estado del arte								
Visual Studio								
Librería								
Programación								
Adaptación								
Testeo								
Documentación								

Capítulo 4. **Desarrollo y resultados.**

En este apartado se desarrollan todos los pasos seguidos para la resolución del problema. En primer lugar se presenta la librería matemática elegida y su inclusión, posteriormente se detallan cada uno de los bloques de programación y se explica el algoritmo de causalidad aplicado a la detección de arritmias cardíacas, mostrando progresivamente las señales y los resultados obtenidos así como la interpretación de los mismos. Puesto que el lenguaje C++ y Visual Studio no tienen una herramienta propia de visualización, no se pueden representar las señales directamente. Para la visualización se realizó una función auxiliar de lectura y escritura de archivo de texto, donde se guardaron los resultados para posteriormente representarlos con la herramienta Matlab.

4.1 **Librería GSL-GNU**

4.1.1 *Propiedades de la librería.*

Para la elección de la librería se valoraron múltiples opciones, de las cuales extrajimos las opciones de procesado matemático, la rapidez y la licencia utilizada entre otras características. Finalmente GSL-GNU fue la que mejor se ajustaba a las necesidades de nuestro proyecto.

GSL_GNU es una librería numérica para C y C++. Se trata de un software libre que se encuentra bajo la licencia pública de GNU. Esta licencia es utilizada ampliamente en todo el mundo del software y permite a todos los usuarios finales utilizar, modificar y compartir el código. El propósito es declarar que el software cubierto por la licencia es software libre.

Esta librería crea dos tipos de datos que utilizaremos principalmente, lo que internamente denomina `gsl_vector` y `gsl_matrix`. Ambos tipos de datos deberán hacer una reserva de memoria antes de utilizarse y liberarla una vez que no se vayan a utilizar. Todas funciones que utiliza esta librería para el tratamiento y operaciones con matrices, se realiza por punteros, algo que debemos tener en cuenta y que lleva a una mayor rapidez de procesado.

4.1.2 *Inclusión de la librería.*

Para poder utilizar una librería externa en un proyecto propio había que enlazarla haciendo referencia a la ubicación de sus archivos principales y nombrando cuáles eran los que se iban a referenciar en el código. Este proceso debe seguirse exhaustiva y rigurosamente con el objetivo de evitar posibles errores. De esta manera se recomienda tener bien localizados los directorios de trabajo, tanto de la librería de GSL-GNU como el directorio de la solución. Además, se tuvo en cuenta si la librería iba a ser incluida en un equipo de 64 o 32 bits y en modo Debug o Release.

Asimismo, antes de comenzar la inclusión se comprobó si la librería descargada estaba compilada en el formato que interesaba, es decir en modo de librería estática para un equipo de 64 bits. Otras opciones posibles eran librería dinámica, en modo Debug o Release y para una máquina de 32 o 64 bits. En nuestro caso la librería no estaba compilada, por tanto debimos abrir el proyecto de librería y compilarla manualmente con las propiedades deseadas. (Para un guiado paso a paso véase Anexo I)

Para incluir la librería se editó la página de propiedades del proyecto de Visual Studio especificando dónde se encontraban los archivos de inclusión que iban a ser necesarios, es decir, las cabeceras (.h) de la librería GSL y los directorios de los archivos .lib así como el nombre de

cada uno de ellos. Cabe destacar que en versiones anteriores de Visual Studio no existía interfaz para realizar esta inclusión y había que hacerla en el propio código. (Para detalles de la inclusión y proceso véase Anexo II).

4.2 Estructura C++.

La estructura del programa en C++ tiene formato de librería estática. Se decidió compilarlo de esta forma para llegar a un interfaz fácil de manejar. El programa tiene tres funciones públicas, las únicas a las que el usuario tiene acceso, cada una de estas funciones realiza llamadas a las funciones privadas que calculan el método causal. Tanto la introducción de variables de entrada como la devolución de parámetros a la salida se realizan por referencia en estas tres rutinas, ya que se tratan de vectores de un tamaño considerable. De esta forma se agiliza el proceso, en consecuencia tendremos tres funciones de tipo void con los parámetros de entrada y salida que se observan en la figura 10.

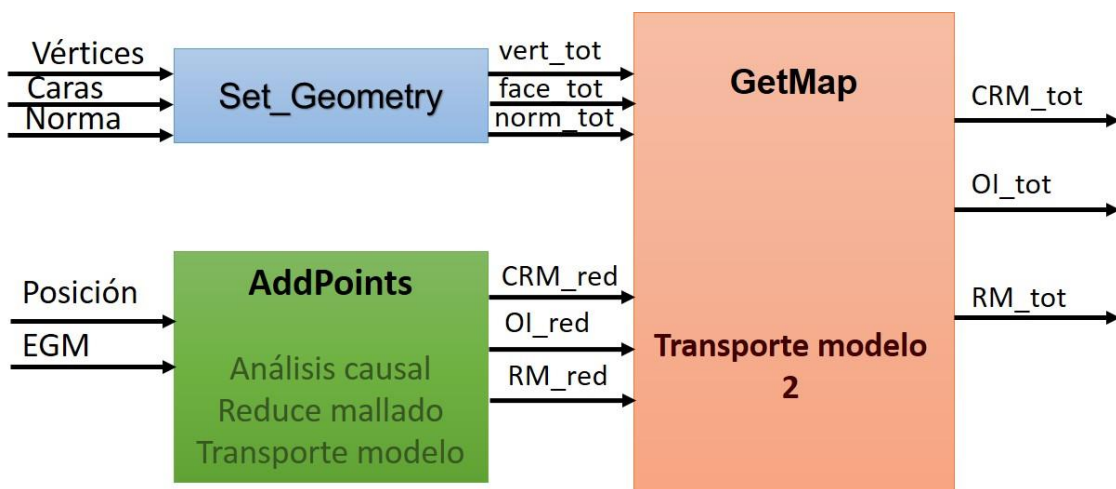


Figura 10. Bloques del programa

Con SetGeometry se define la estructura auricular del modelo. Es decir, se pasan como parámetros los vértices, los triángulos y la norma del mallado total de la aurícula y se guardan en variables globales para su posterior uso.

Con AddPoints se añade un nuevo punto de toma de señal y se comienza el procesado eléctrico y medida de la causalidad. En esta función recae la mayor carga computacional, llegando a sacar el CRM, el OI y el RM en un mallado reducido de la aurícula. En este método público se incluyen las funciones de análisis causal, reduce mallado y transporte modelo, además guardamos los CRM, OI y posiciones locales para su uso en el momento en que se tome un nuevo punto de análisis.

Por último, la función GetMap transporta los valores de CRM, OI y RM reducidos al mallado total de la aurícula que está almacenado en ese momento, obteniendo así valores de direcciones y pesos necesarios para la interpretación de los datos.

En los siguientes capítulos se describe con más detalle cada uno de los procesos seguidos para obtener el resultado final, sin embargo, en este punto ya se puede observar cómo se realizó una separación de la parte eléctrica y la parte estructural del programa. Esta separación se justifica por que no siempre queríamos obtener los valores del CRM y el OI totales, especialmente en los puntos iniciales, en los que no se tenía suficiente información en el mapa como para obtener un

valor de direcciones. Era interesante tomar información de varios puntos y posteriormente evaluar la dirección a seguir. Asimismo, el análisis eléctrico realizado en AddPoints, se separaba de la parte estructural (Set Geometry y Get Map) ya que cuando el catéter se mueve dentro de la aurícula puede que esté recogiendo puntos de la pared, modificando la estructura de la aurícula que tenemos almacenada pero sin necesidad de que se realice el análisis causal en todo momento.

Para la organización de las funciones, se creó un proyecto en el que se definió una clase denominada CausalityMap. Este proyecto contiene dos archivos principales un archivo cabecera denominado CausalityLib.h, en el que está definida la clase y las funciones públicas de la misma y un archivo fuente CausalityLib.cpp en el que estaban descritas todas las funciones tanto públicas como privadas. Para crear un archivo de librería estática se debe especificar en la creación del proyecto y realizar las configuraciones oportunas tal y como se muestra en el Anexo III y posteriormente compilarlo en la versión adecuada para su uso.

```

Proyecto 1: Librería
#include <CausalityLib.h>
class CausalityMap
{
public:
    CausalityMap();
    CausalityMap(int v_min, int v_max, int N_cat);
    void AddPoints(const vector<vector<double>> & pos,
                  const vector<vector<double>> & seg);
    void SetGeometry (const vector<vector<double>> & pts,
                     const vector<vector<int>> & tris,
                     const vector<vector<double>> & norm);
    void GetMap(vector<double> & values,
               vector<vector<double>> & directions);
};

#include <CausalityLib.h>
//Private Variables
...
//Private Constans
...
//Private Methods
int function1(args) {
...}
void function2(args) {
...}
//Public Methods
void AddPoints(...){
    int a = function1(args);
    ...
}
void SetGeometry (...){
    int b = function1(args);
    function2(b);
    ...
}
void GetMap(...) {
}

Proyecto 2: TrainCausality.cpp
#include <CausalityLib.h>
int main () {
    std::CausalityMap a ;
    a.SetGeometry(...);
    a.AddPoints(...);
    a.GetMap(...);
    return(0);
}

```

Figura 11. Estructuras de los proyectos librería y testeo

Para testear la librería se existen dos opciones: crear un nuevo proyecto dentro de la solución en la que se encuentra la librería estática o incluir la librería en una nueva solución . En ambos casos se crearía un proyecto de consola donde tendríamos una función main en la que se declararía una variable de la clase que se acababa de crear y se le aplicarían los métodos públicos para obtener el resultado. En este caso se ha creado una nueva solución independiente en la que se incluyó la librería, la estructura de estos ficheros es visible en la figura 11.

4.3 Gestión de los datos de entrada

Como explicamos anteriormente, las entradas del algoritmo eran por una parte la definición de la geometría de la aurícula y por otra la posición de los electrodos del catéter y la señal registrada por éstos. En el caso del mallado, cuando el catéter se mueve en el interior va registrando todas sus posiciones y poco a poco se amplía la resolución de la aurícula. Para la toma de las señales eléctricas es necesario que el catéter se pose en un punto y registrar la actividad durante unos segundos.

La manera de definir un mallado es generalmente a partir de sus vértices, que se concretan con las tres coordenadas del espacio, en nuestro caso, estas coordenadas corresponderían con puntos de la pared de la aurícula. Posteriormente, para no tener una nube de puntos dispersos se crea una matriz con índices que indican los triángulos que formaban los vértices, de esta manera las caras quedaban definidas.

La figura 12 es un ejemplo en dos dimensiones de la descripción del mallado, como podemos observar en la matriz vértices las coordenadas de los puntos que pertenecen al mallado y por otra parte los índices de las caras. Los vértices 2,3 y 5 forman una cara y corresponden con los vértices de coordenadas (3.2, 4.5), (4.8, 2.8), (4, 5.2).

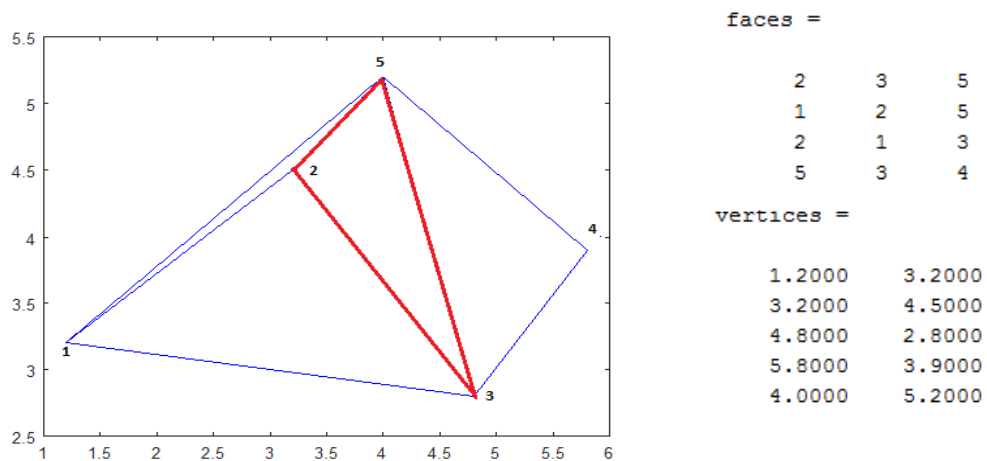


Figura 12. Definición de mallado 2D

En el caso de la aurícula los vértices se sitúan en el espacio 3D y en nuestro caso se trabajó con un mallado de alrededor de 2000 puntos. En la figura 13 se muestra la representación de este mallado.

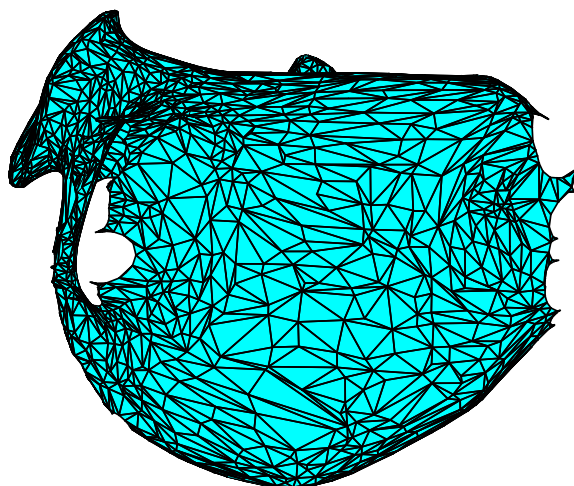


Figura 13. Definición mallado aurícula.

En la señal de entrada del mallado se incluyen también las normales en cada vértice, ya que son necesarias en el proceso de cálculo de causalidad. En la siguiente figura se dibujan los vectores normales en cada uno de los vértices:

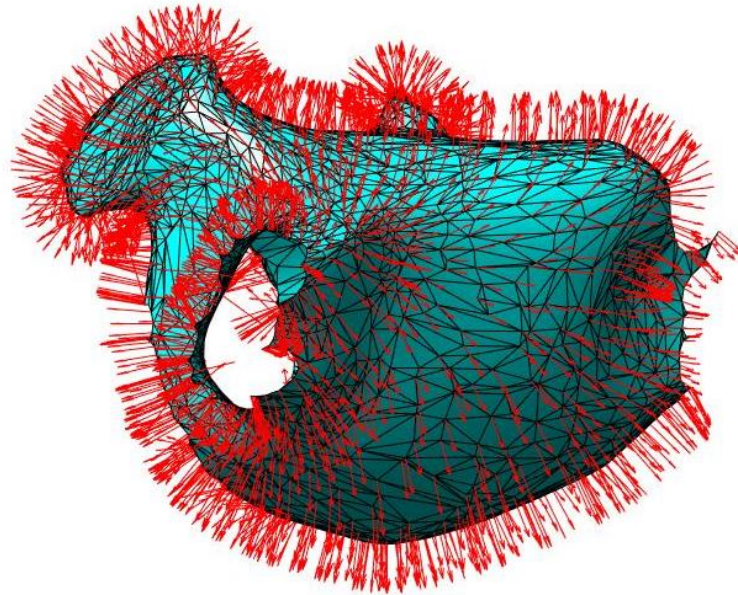


Figura 14. Mallado con normales

En cuanto al registro eléctrico son necesarias las matrices de posición y electrograma. La posición del catéter se define con tres coordenadas por electrodo, en el caso de la aplicación se utilizó un catéter de 4 puntas, aunque el programa se diseñó para que este número variase de manera que se pudiera utilizar con distintos dispositivos según conviniera.

En la figura 15 se muestra un ejemplo con la posición de un catéter dentro de la aurícula con 4 puntos de registro que coinciden con los asteriscos amarillos y las señales que registra cada uno de ellos. En este caso concreto la señal se registró con una frecuencia de muestreo de 2kHz y durante 2.5 segundos, aunque igualmente, estos parámetros podían ser modificados.

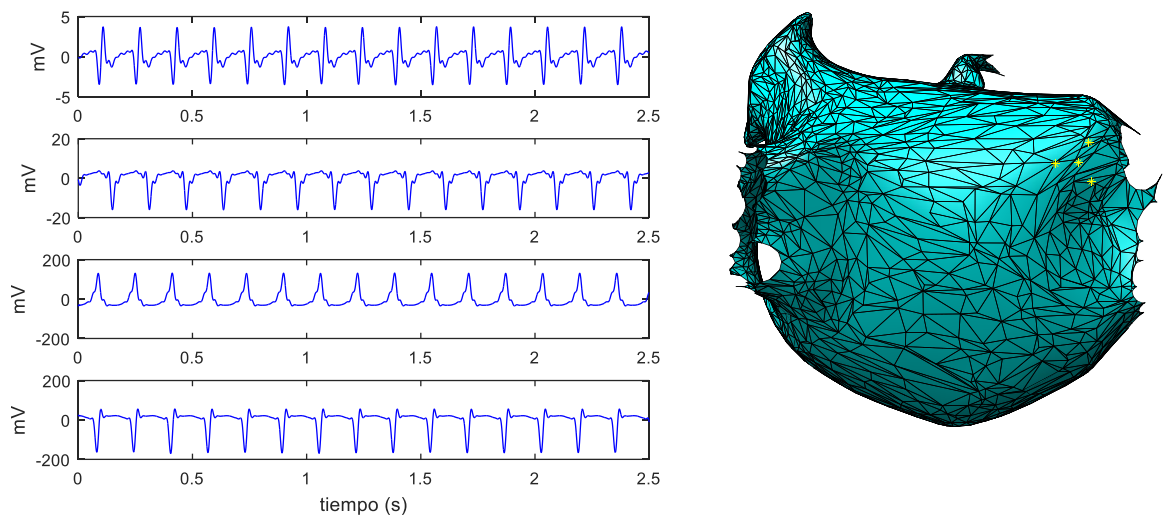


Figura 15. EGM tomado en un punto de la aurícula con un catéter de 4 electrodos, marcados en amarillo en el panel de la derecha.

4.4 Análisis causal.

Análisis causal es la función principal de cálculo de direcciones y valores de causalidad. Para una posición del catéter se proporciona el mapa de relación causal (CRM) y el índice de organización local (OI). En ella se incluyeron las llamadas a tres funciones preproceso, fft y mínimos cuadrados, que realiza cálculo del índice de recurrencia. En la figura 17 se observa un esquema de bloques en el que se especifican las entradas salidas y llamadas de la función análisis causal.

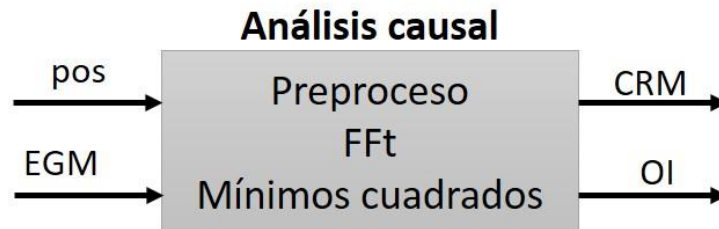


Figura 16. Esquema función análisis causal.

En primer lugar se ejecuta el acondicionamiento de la señal de entrada haciendo una llamada a la función preproceso para posteriormente realizar un análisis espectral del que se obtiene la frecuencia dominante.

La frecuencia dominante ayuda a determinar cuál debe ser la ventana en la que calculamos la relación causal, de manera que esta ventana alberga al menos un periodo de la señal. El objetivo de realizar el análisis en ventanas es que se calcule un valor promedio y se descarten posibles coincidencias espúreas. Este enventanado además se realiza con un solape del 50% de las señales como se muestra en la figura 18.

Habiendo calculado el enventanado de la señal, se procede al cálculo de la relación causal que como ya se apuntaba requeriría de la resolución por mínimos cuadrados.

En las secciones 4.4.1 a 4.4.4 se explican en detalle cada una de estas funciones.

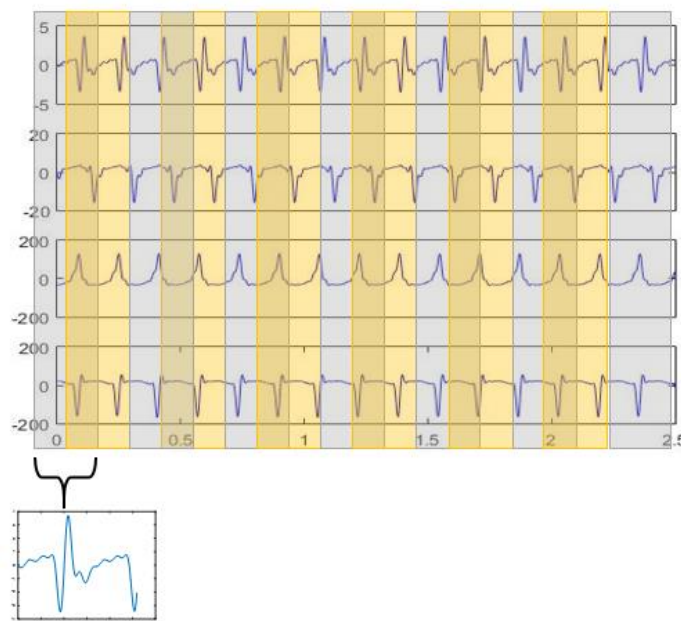


Figura 16. EGM en un punto de la aurícula con 4 electrodos y enventanado con solapamiento.

4.4.1 Preproceso

El preproceso fue una de las primeras funciones programadas, en ella se implementó el preproceso de Botteron y Smith [41]. El objetivo era obtener una señal limpia de cuyo espectro pudiera obtenerse el periodo de la señal cardiaca habiendo eliminado todos los ruidos y componentes que no eran propiamente de la frecuencia fundamental.

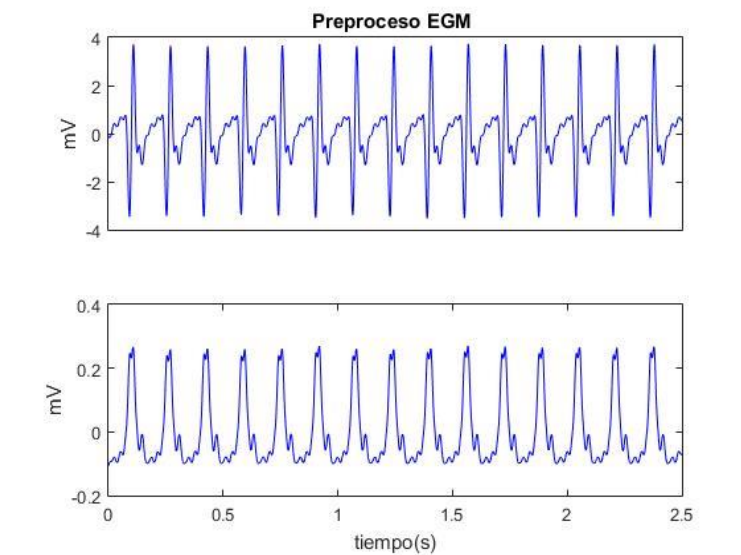
Para implementar el preproceso de Botteron, en primer lugar se elimina la componente continua de la señal, se calcula la media y se resta a la señal original. Posteriormente, la señal es filtrada con un filtro paso banda de 40 a 250Hz. A continuación, se calcula de nuevo la media y se pasa a valores absolutos para aplicar el último filtro paso bajo de 20Hz y obtener la envolvente de la señal.

Para la implementación de los filtros se creó una nueva función denominada `filtfilt` que realiza un filtrado sin distorsión de fase. Tal y como se muestra en la figura 19, se realizan dos llamadas distintas a esta función para distintos coeficientes de filtro.



Figura 17. Bloque preproceso.

El resultado del preproceso de Botteron se expone en la figura 19.



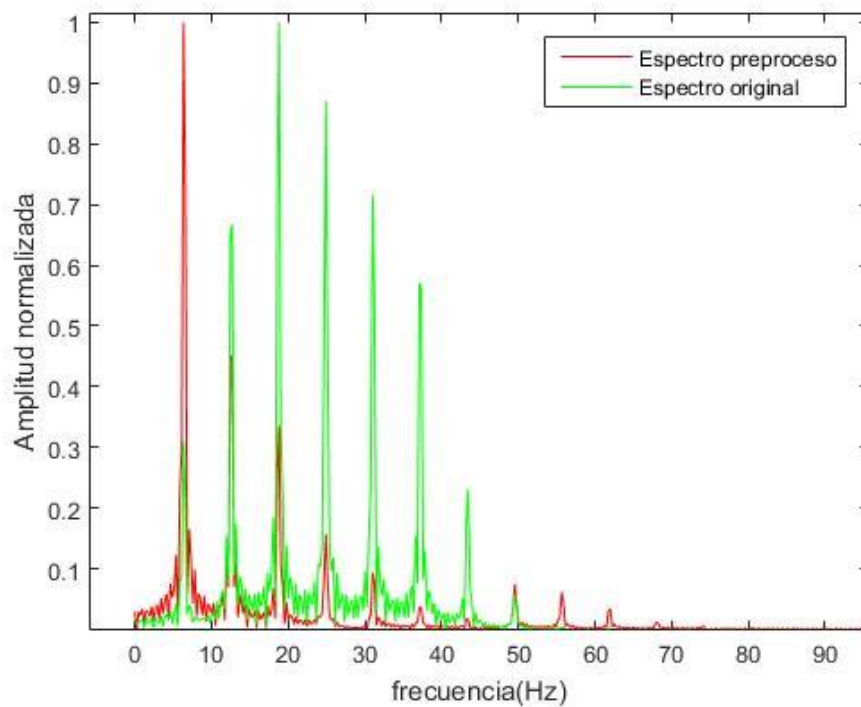


Figura 18. Señal de entrada electrocardiograma y señal preprocesada en tiempo y en frecuencia

Como se observa, la señal sin el filtrado contiene componentes espectrales muy importantes en frecuencias que no corresponden con la frecuencia de activación real, al aplicar el preproceso de Botteron conseguimos que aquellas componentes en las que aparecían picos pero de menor amplitud se ensalcen. Estas componentes marcan el periodo dominante de la señal.

Implementación de filtrado sin distorsión de fase

Con el objetivo de filtrar la señal para que quedasen las componentes espectrales que contenían información relevante se creó un bloque de filtrado. Este filtrado era de tipo fase-cero, es decir un filtrado que no modifica las componentes de fase. Esta desviación en la fase daría lugar a distorsiones de la señal y podría llegar a modificar su forma. En la figura 20 se expone una distorsión de señal que provocaría un filtro normal y la no variación del filtrado fase cero.

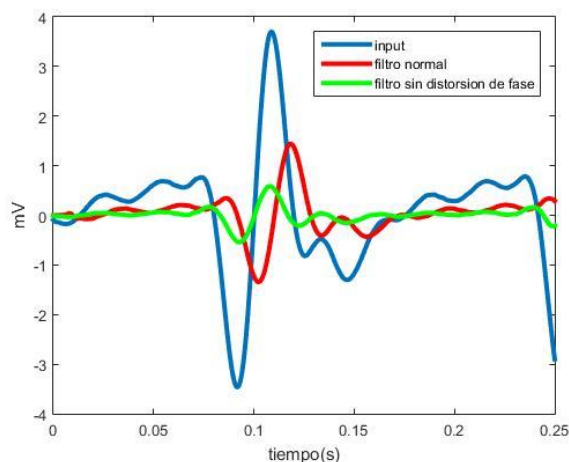


Figura 19. Diferencias entre filtrado con y sin distorsión de fase. Ejemplo con filtro paso banda en el que se produce un desfasado constante de la señal cuando se aplica un filtrado normal.

Para la implementación del filtrado sin distorsión de fase se efectuó un filtrado normal, y posteriormente se pasó la salida de nuevo por el filtro, pero en este caso de manera inversa, dándole la vuelta a la señal.

Además del filtro, se aplicó un enventanado a la señal para filtrarla. Este enventanado hizo que se lograra un espectro más fiel al real. En general, tomar un trozo de señal, es decir, seleccionar unos instantes de tiempo finitos, supone multiplicar la señal original por una ventana cuadrada, traducido a frecuencias, supone multiplicar la señal por una sinc provocando la distorsión del espectro. Al aplicar una ventana distinta a la rectangular se logra que la transformada de la ventana sea lo más parecida a una delta y con ello se modifique en menor medida el espectro de la señal. En la figura 21 y 22 se muestran ejemplos de estos dos hechos.

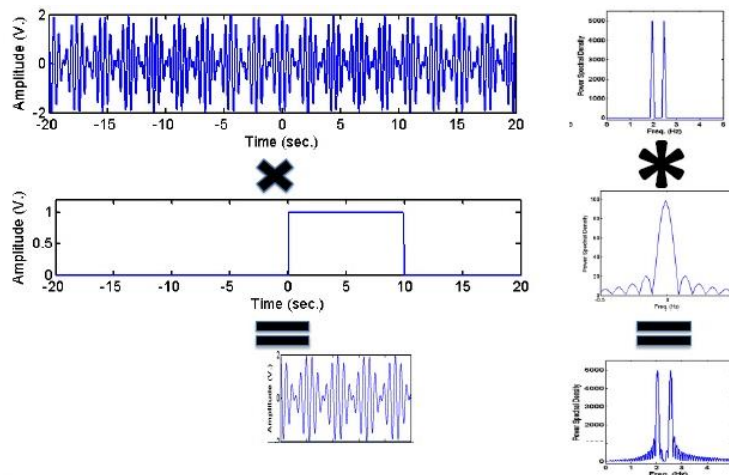


Figura 20. Enventanado rectangular

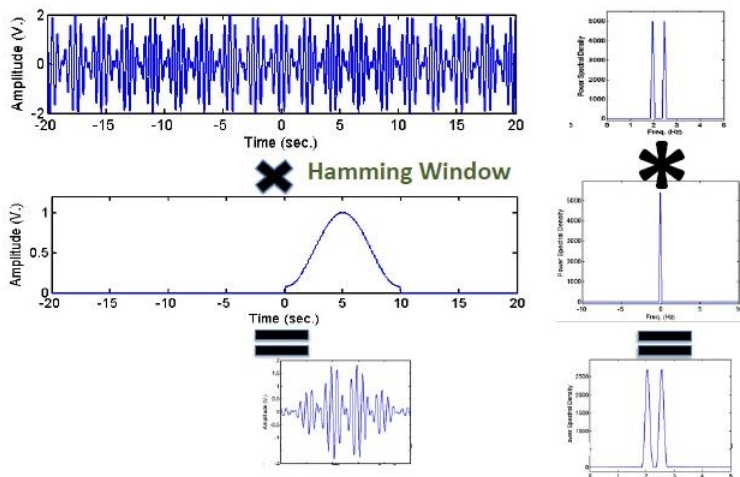


Figura 21. Enventanado de hamming. *Imágenes extraídas apuntes asignatura SCBIO.*

En esta aplicación y tal como se adelantaba anteriormente, la señal fue filtrada con un filtro paso banda entre 40 y 250 Hz y posteriormente con un filtro paso bajo de 20Hz. Con ello delimitamos la parte del espectro que interesa y estrajimos la envolvente. Estos filtros fueron multiplicados por una ventana de Kaiser de orden 40.

Para implementarlo en C++ se almacenaron los coeficientes del filtro creados a partir de la herramienta matemática Matlab, puesto que los filtros serían siempre los mismos. La función que

realizaba el filtro fue denominada `filtfilt`, la cual dada una señal de entrada y unos coeficientes obtenía la señal filtrada.

A continuación se muestran con detalle los filtros que fueron aplicados:

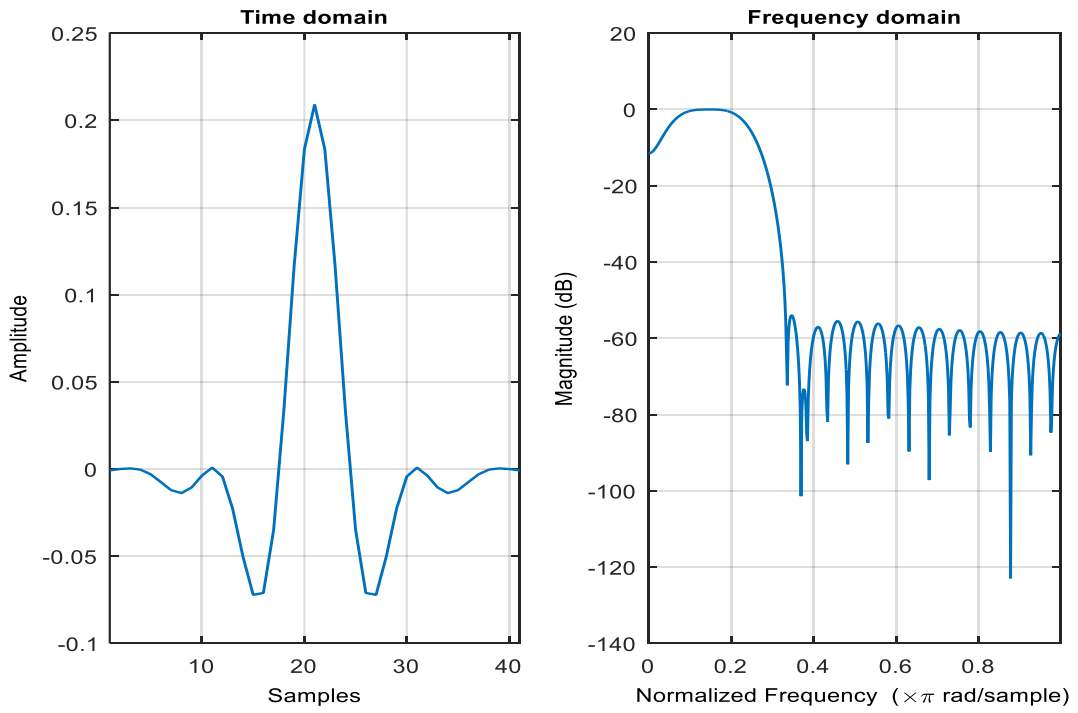


Figura 22. Filtro Paso Banda (40-250Hz) con $F_s=2000$.

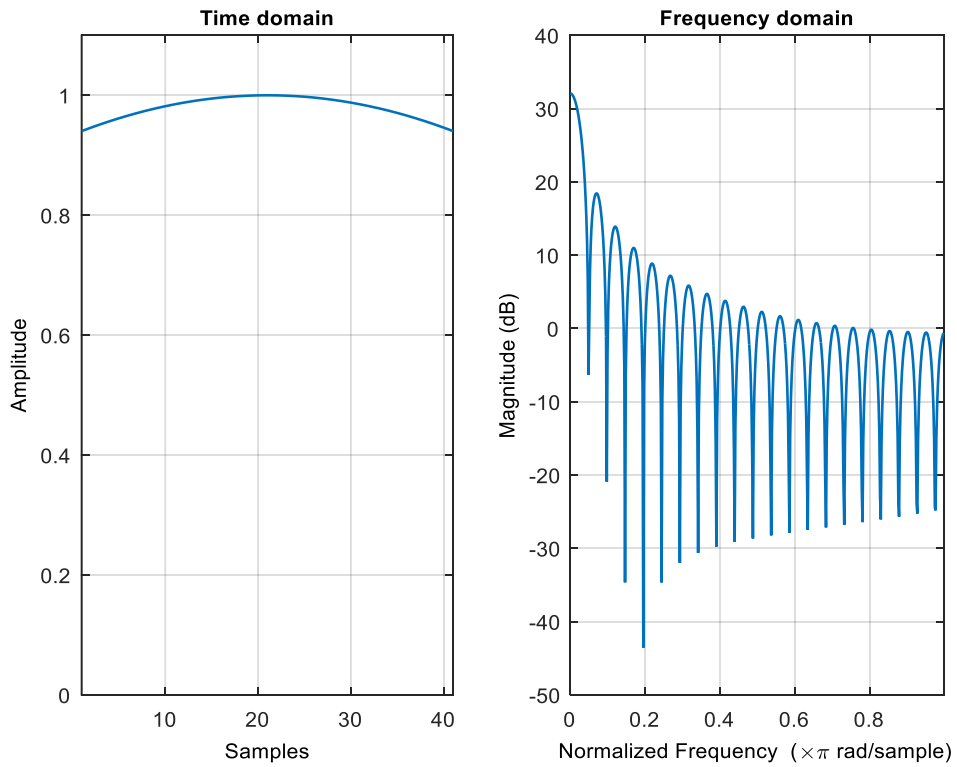


Figura 23. Enventanado Kaiser (Orden 40)

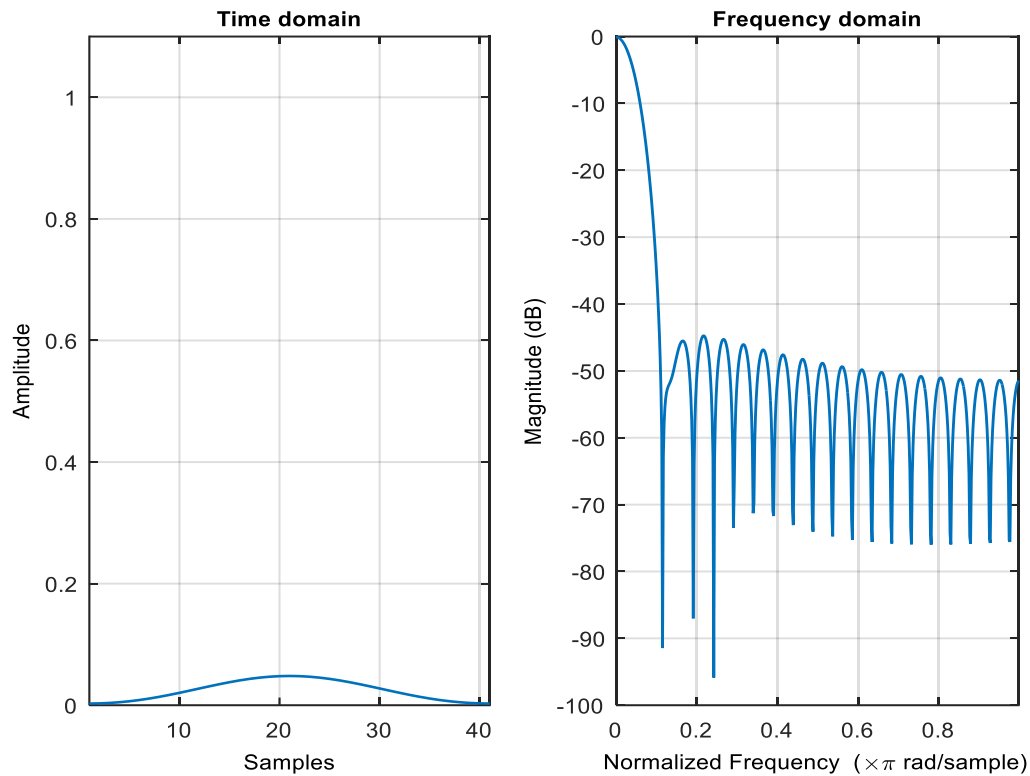


Figura 24. Filtro paso bajo frecuencia 20Hz ($F_s=2000\text{Hz}$)

4.4.2 Cálculo de la frecuencia dominante. (FFT)

Uno de los datos más relevantes para aplicar el método causal es la frecuencia dominante de la señal cardiaca, que como se nombraba al principio de este capítulo marca el tamaño de ventana correcto para el cálculo de la relación causal. Con el objetivo de calcularla fue necesario programar una función que realizase la transformada de Fourier. Dada una señal de entrada muestreada en el tiempo, esta función devuelve el espectro de la señal. Posteriormente se elegía cuál era la frecuencia dominante buscando el máximo en la señal espectral.

Como podemos observar en la figura 27, la función de transformada de Fourier implementada en C++ obtiene los mismos resultados que la fft de Matlab. La función de la transformada de Fourier se extrajo de la implementación propia de la librería GSL.

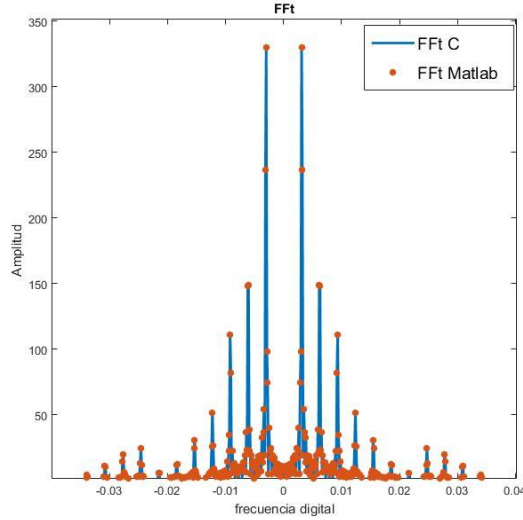


Figura 25. FFT a) calculada con la función de Matlab b) Calculada en c++

4.4.3 *Calculo de la relación causal (Mínimos cuadrados).*

Una vez se trocea la señal, se calcula la relación causal entre ventanas de las señales originales, es decir sin filtrados. Calcular la relación causal supone asumir que una señal X_{dest} es causa de otra señal X_{or} en tiempos anteriores. Por tanto se puede calcular la señal X_{dest} en un tiempo t a partir de lo que sucedió con la señal X_{or} en instantes anteriores.

La señal de destino (X_{dest}) la proporciona un electrodo, y la señal original (X_{or}) otro electrodo del mismo catéter situados en una posición fija. En primera instancia se supone que una señal es causa de la otra, así se puede calcular cuál es la matriz a que contiene los coeficientes del modelo autorregresivo. Esta matriz permite dado cualquier conjunto de muestras de la señal X_{or} en una ventana específica (de $t_{max}-t_{min}$ muestras) calcular cuál es la señal en el otro electrodo (X_{dest}).

$$x_{dest}(t) = \sum_{\tau=t_{min}}^{t_{max}} a_{\tau} \cdot x_{or}(t - \tau)$$

$$[X_{dest\ n1} \ \dots \ X_{dest\ n2}] = [a_1 \ \dots \ a_{t_{max}-t_{min}}] \begin{bmatrix} X_{or(n1-t_{min})} & \dots & X_{or(n2-t_{min})} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{or(n1-t_{max})} & \dots & X_{or(n2-t_{max})} \end{bmatrix} \quad (12)$$

$$Y_{(1 \times N)} = A_{1 \times (t_{max}-t_{min})} * X_{(t_{max}-t_{min} \times N)}$$

La incógnita es por tanto la matriz A , que se calcula a través de la resolución de un sistema por mínimos cuadrados. Para la realización de este proceso matemático existen distintos métodos de resolución, basados en la descomposición de las matrices. Las factorizaciones más relevantes en este ámbito son la factorización LU y QR. La elección fue la factorización LU, ya que ofrecía mejores resultados numéricamente y computacionalmente resultaban iguales.

Dado un sistema de ecuaciones $Ax=b$ la descomposición LU trata de reescribir la expresión como $LUx=b$. Las matrices L y U son matrices triangulares inferior y superior respectivamente que se calculan por el método de eliminación gaussiana. Para resolver el sistema se plantea aplicar

un algoritmo de sustitución progresiva $Lz=b$ para calcular la matriz z y posteriormente un algoritmo de sustitución regresiva para obtener x de la ecuación $Ux=z$.

En la implementación de este método, la librería GSL-GNU nos sirve de gran ayuda, ya que tiene implementada dicha factorización.

Recordamos que para plasmar cómo de importante es la relación causal se definió el ratio de recurrencia que se exponía como la relación entre la varianza del error al calcular una señal a partir de otra y calcularla a partir de sí misma. De esta forma se calcula la diferencia que existe entre la señal original y la señal destino calculada a partir de la relación causal.

$$RI_{ij} = \frac{\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2}{\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2} \quad (3)$$

$$\varepsilon = Y - A * X = X_{dest} - A * X_{or}$$

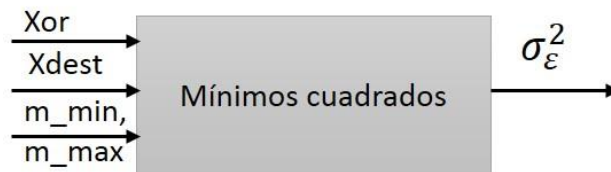


Figura 26. Esquema función ventana variable

Con el objetivo de obtener el ratio de recurrencia debemos calcular esta relación causal tanto para dos señales provenientes de electrodos distintos como para un mismo electrodo.

Para realizar el análisis completo de la señal obtenida de un catéter mutipolar se obtiene el índice de recurrencia en cada electrodo para cada uno de sus vecinos y en todos los instantes de tiempo. Además el índice de recurrencia se calcula desde el electrodo origen al vecino y desde el vecino al origen. De esta forma realizamos la resolución por mínimos cuadrados 960 veces para un catéter de 4 polos y con 20 ventanas temporales:

$$n^{\circ} \text{ electrodos } (4) * n^{\circ} \text{ vecinos } (3) * n^{\circ} \text{ ventanas } (20) * 2 (\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2, \sigma_{\varepsilon_{ij}}^2) * 2 (\sigma_{\varepsilon_{ii}}^2, \sigma_{\varepsilon_{ji}}^2) = 960$$

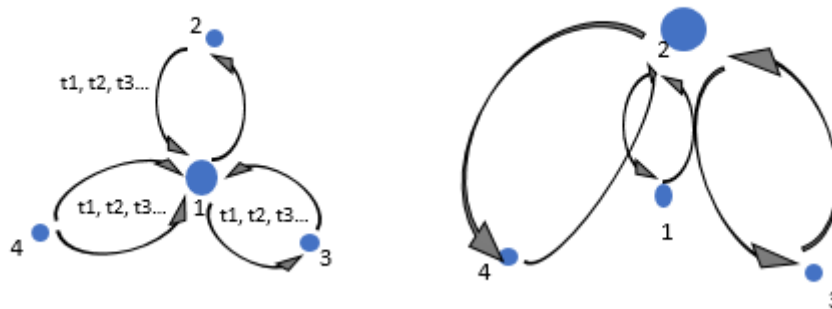


Figura 27. Concepto espacial análisis de causalidad

Todos los índices de recurrencia se almacenan en una matriz. Una vez se completaran las iteraciones se calcula el índice de organización y el mapa de relación causal.

4.4.4 Obtención de indicadores locales: mapa de relación causal e índice de organización.

El CRM se calcula multiplicando los vectores que unen los electrodos por el índice de recurrencia que le pertenece. Finalmente se obtiene la media para todos los instantes de tiempo. Como consecuencia se adquiere un vector que indica la dirección principal de propagación de la

onda para cada uno de los electrodos analizados. En la figura 29 se muestra una explicación gráfica de estos conceptos.

$$\overline{CRM} = \frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} \vec{s}_{i,k} \quad (4)$$

$$\vec{s}_{i,k} = \sum_{j=1}^{J_n} RI_{ij,k} \cdot \hat{u}_{ij} \quad (5)$$

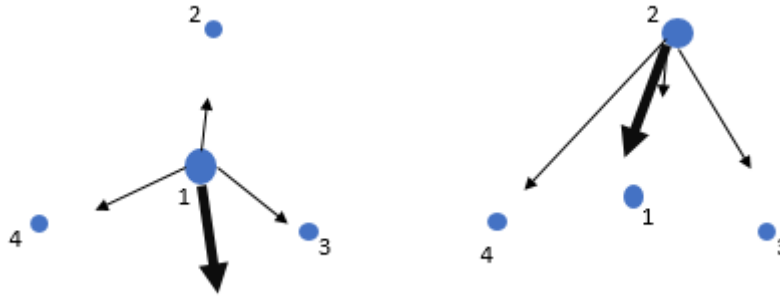


Figura 28. Concepto espacial CRM

Por último, a nivel local, resta calcular el índice de organización local, que informa sobre la estabilidad del CRM, es decir, cuantifica cómo de disperso es este valor. Para el cálculo del OI se realiza la normalización de cada valor del CRM de manera que todos tengan el mismo peso, quedándonos únicamente con la dirección. Igualmente, este proceso se realizaba en cada una de las ventanas temporales y se obtiene la media. El módulo del vector total es lo que indicaba esta organización de manera que cuanto más dirigidos estén los vectores en todos los instantes temporales, el módulo de la suma estará más cercana a 1. Por el contrario, si cada vector tiene una dirección muy distinta el módulo de la suma daría lugar a un vector cuyo módulo sería mucho más cercano a 0, este concepto se expresa gráficamente en la figura 31.

Para este parámetro se guarda un valor entre 0 y 1 para cada electrodo analizado.

$$OI_i = \left| \frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{K_n} \frac{\vec{s}_{i,k}}{|\vec{s}_{i,k}|} \right| \rightarrow OI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N OI_i$$

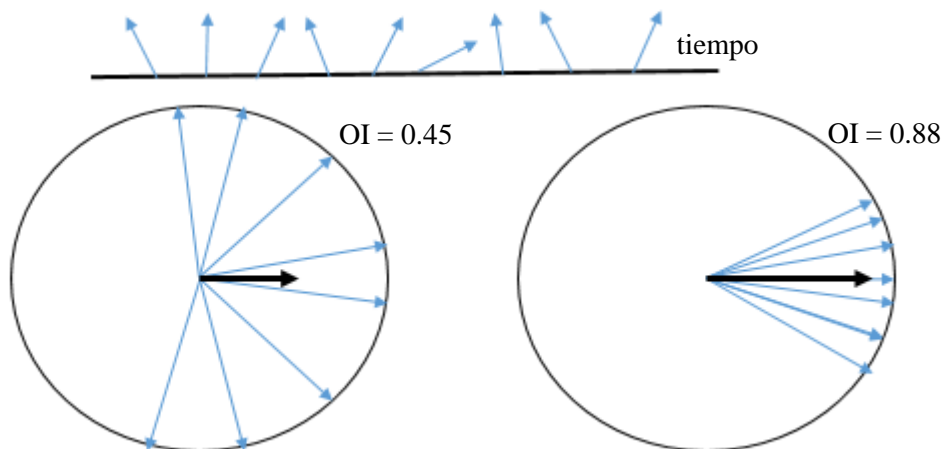


Figura 29. Concepto espacio-temporal OI y ejemplos con índice de organización conjunto y disperso.

Resumiendo todo el proceso de análisis causal, dadas unas señales eléctricas cuando se sitúa el catéter en un punto de la aurícula se obtiene un vector en cada electrodo que nos indica de dónde procede la onda eléctrica (CRM) y su estabilidad (OI), habiendo realizado un promedio temporal. La representación gráfica se muestra en la figura 32.

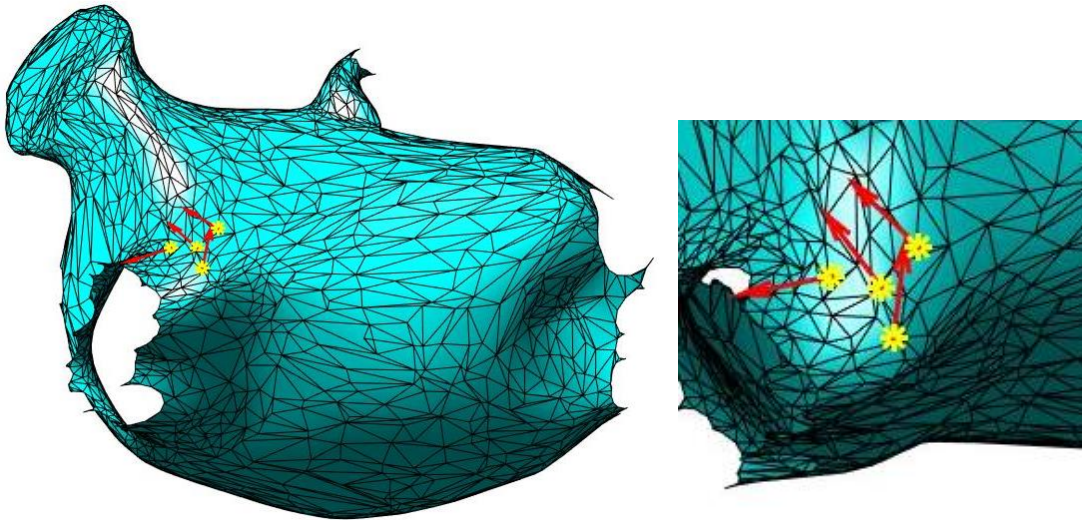


Figura 30. CRM local.

4.5 Transporte de los resultados de ámbito local al mallado.

Para cada punto en el que se posa el catéter, se toma información eléctrica y se aplica el análisis causal, el algoritmo guarda todas las posiciones en coordenadas, y sus correspondientes mapas de relación causal e índices de organización. Sin embargo, los puntos no siempre coinciden con vértices del mallado y, además, estos datos únicamente aportan información de esa región. El objetivo era un mapa de la aurícula completa, donde cada vértice tuviese la posible dirección de propagación y para ello debíamos transportar los valores locales al ámbito de toda la aurícula.

Para tal fin se creó una función que se denominó transporte modelo, en ella se introducen la posición, el CRM local y el OI local y haciendo uso del mallado que se tiene almacenado en ese momento se obtienen los valores de CRM, OI y mapa de recurrencia (RM) para el mallado correspondiente tal y como se muestra en la figura 33. El transporte de los indicadores que se adquieren a nivel local se realiza de manera directa, para el cálculo del mapa de recurrencia es necesario la resolución de un proceso de Markov que se explica en el apartado siguiente.

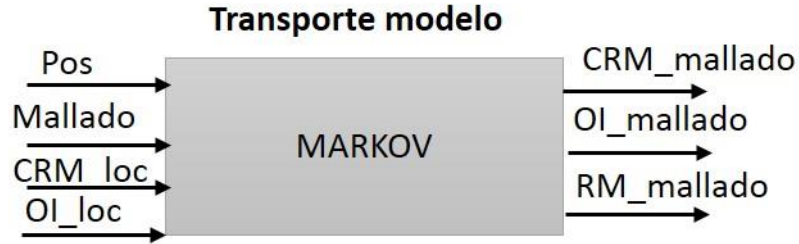


Figura 31. Esquema función transporte modelo

El método para hacer el transporte de estos valores a los vértices de la aurícula se basa en la distancia que hay desde cada posición en la que tenemos información a todos los puntos de la aurícula, haciendo una ponderación con la inversa de la distancia al cuadrado. Para ello se calcula la distancia euclídea en cada caso. A continuación, multiplicando el vector de distancias por los mapas de recurrencia e índices de organización puntuales, se consigue transportar a cada punto un valor de CRM y OI teniendo en cuenta todos los valores que se habían obtenido hasta el momento, igualmente, como se utilizan las distancias a cada vértice, se tiene en cuenta qué electrodo ha sido más influyente en cada punto de la aurícula.

Para una mejor comprensión de este sistema se realiza un ejemplo en dos dimensiones en la figura 34.

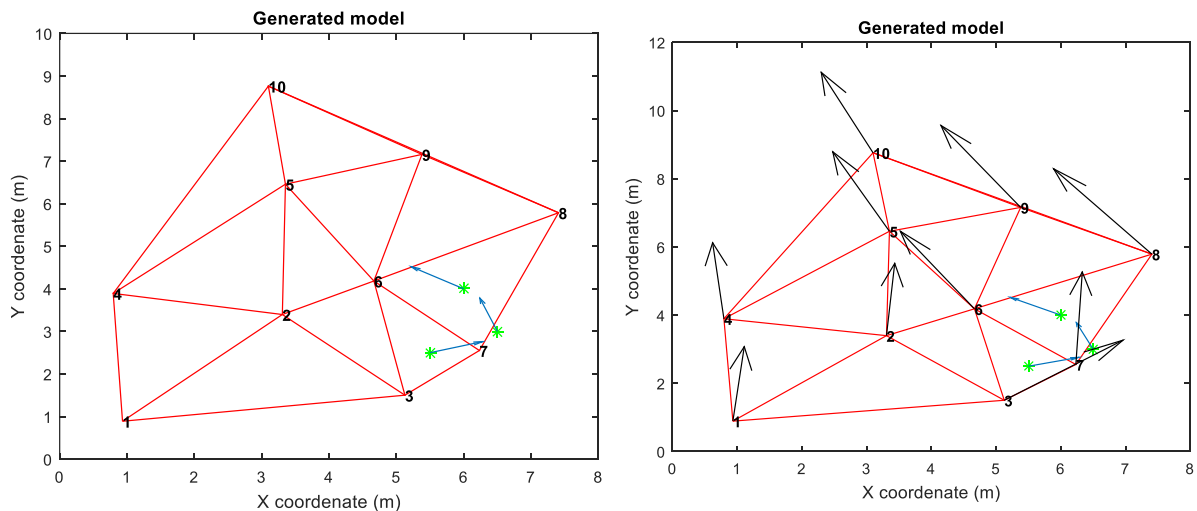


Figura 32. Transporte modelo simplificado en 2D. Se pasa de A) unas medidas de CRM locales (en los puntos del catéter) a B) unas medidas globales (todos los vértices del mallado)

Calculado el CRM en toda la superficie aparecían algunas incoherencias a solventar. Cuando se realizaba el transporte quedaban vectores de CRM que tenían componente normal respecto a la pared auricular, esto resultaría imposible ya que la propagación auricular es siempre a través de esta y no puede proceder del exterior, por lo tanto su componente debe ser únicamente tangencial. Para eliminar esta componente, se añadió un proceso de cálculo y resta de la componente normal. En este proceso se expresa el CRM como la suma de dos vectores, un vector normal, y un vector tangencial a la superficie de la aurícula. Con este objetivo, se realiza la proyección del vector CRM en la normal y esta proyección se resta al vector inicial.

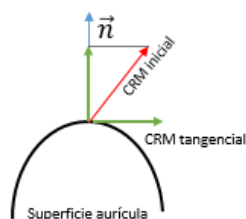


Figura 33. Componente tangencial y normal del CRM

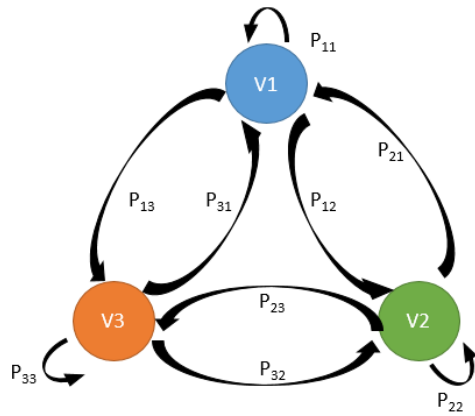
4.5.1 *Generación de mapa de recurrencia (Sistema de Markov)*

A partir del CRM y el OI se obtiene una visión puntual de la relación causal en la superficie de la aurícula, no obstante para representar de forma continua en la superficie cuán de probable es que un punto sea origen de la propagación de la onda se utiliza un nuevo indicador, el mapa de recurrencia. Es decir, con el cálculo del RM se pretende averiguar desde dónde surgían todos esos vectores de mapa de relación causal y poder representarlo gráficamente. Para realizarlo, intuitivamente podíamos situarnos en un vértice del mallado e ir en la dirección indicada por cada vector de CRM. No obstante, el cálculo del mapa de recurrencia (RM) permite obtener de manera automática el origen de dichas activaciones a partir de la resolución de un sistema de Markov.

El sistema de Markov se interpreta de la manera siguiente: fijados en un punto, se analiza cuál es la probabilidad de que ese punto sea el origen del frente de propagación y cuál es la probabilidad de que la onda provenga de los nodos vecinos. Para saber esta probabilidad, se multiplica el vector que une el punto en el que me sitúo y el vértice del vecino por el mapa de relación causal en ese punto. De esta forma, se considera cuál era el peso de relación causal en esa dirección. Con la realización de esta multiplicación conseguimos crear un nuevo mapa de distribución de probabilidades.

La distribución de probabilidad inicial es homogénea, es decir, en principio cualquier vértice podría ser foco de la señal, por ello, la probabilidad inicial de cada vértice era $1/n^{\circ}$ vértices.

Este proceso es iterativo y se debe repetir hasta que la distribución de probabilidades no varíe mucho de una iteración a la siguiente, en este momento se puede decir que la distribución de probabilidad ha llegado al estado estacionario. Para medir el cambio de probabilidades de una iteración a la siguiente, se calcula la varianza de la diferencia de probabilidades y se fija un umbral de manera que si la varianza es menor que ese umbral las probabilidades ya están distribuidas estacionariamente. En nuestro caso este umbral se fijó en 10^{-10} . En la figura 36 se muestra un esquema de proceso de Markov junto con las ecuaciones que serían necesarias para dicho proceso. En este ejemplo se tendría un mallado de únicamente tres puntos.



$$\begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} & P_{13} \\ P_{21} & P_{22} & P_{23} \\ P_{31} & P_{32} & P_{33} \end{bmatrix} = M \rightarrow \text{Matriz de Marcov}$$

$$P_o = \begin{bmatrix} P_{V1} \\ P_{V2} \\ P_{V3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1/N \\ 1/N \\ 1/N \end{bmatrix} \rightarrow \text{Probabilidad inicial}$$

$$P' = M * P_o$$

$$P'' = M * P' = M * M * P_o$$

$$P_N = M^N * P_o \quad (12)$$

Figura 34. Proceso de Marcov

El proceso de Markov da como resultado el Mapa de Recurrencia que consiste en un número entre 0 y 1 que puede ser interpretado como la probabilidad de cada punto del mallado de ser el foco de la arritmia.

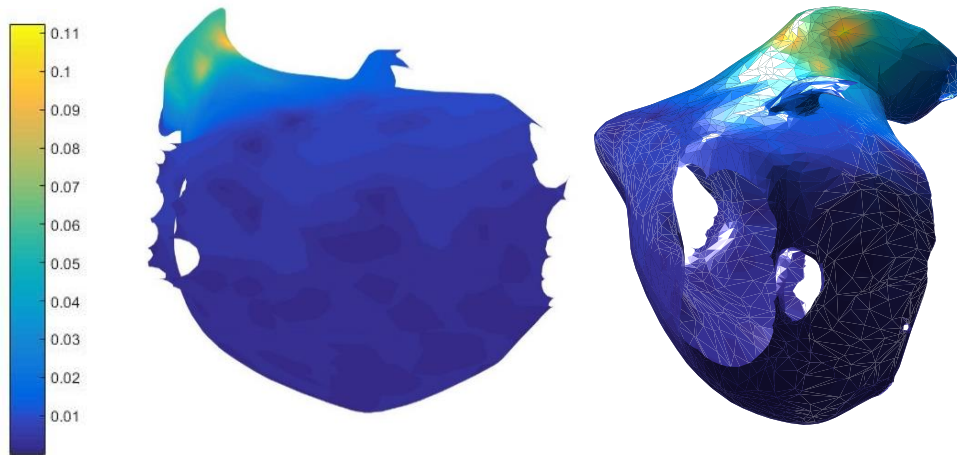


Figura 35. Mapa de recurrencia (Valores de 0 a 1 según la escala 1=amarillo)

4.5.2 Reducción modelo de aurícula

El mallado de la aurícula se compone por muchísimos puntos, en nuestro caso los mallados que se utilizaron de prueba constaban de alrededor de 2000, igualmente este mallado se amplía conforme el catéter viaja por el interior de la aurícula. El cálculo del proceso de Markov en una matriz tan grande resultaba demasiado costoso, por tanto, realizamos en primer lugar un transporte hacia un mallado que constaría de unos 200 o 300 puntos sobre el que se resolverá el sistema de Markov para posteriormente transportarlo al modelo total con una matriz de transformación como se ha explicado para el CRM y el OI. Para la elección de un número de puntos determinado se hizo un balance de cuánto se podía reducir el tiempo de procesado y cuál era el número mínimo de manera que posteriormente quedase un resultado fiable.

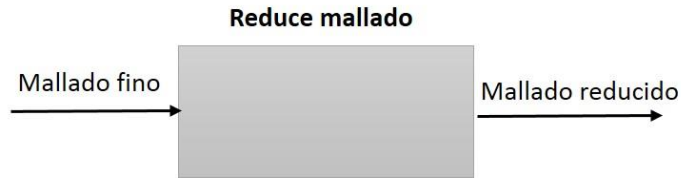


Figura 36. Esquema función reduce mallado.

Para crear el mallado reducido, se eligen 300 puntos del mallado total. Si esto se eligiera de manera totalmente aleatoria, podría suceder que se eligiesen todos los puntos de una zona de la aurícula y ésta no quedase bien definida. Con objetivo de evitarlo, se calculan las distancias de todos los vértices del mallado fino entre sí se van eliminando aquellos vértices que se encuentran más cercanos entre sí. Con esto aseguramos que siempre se tengan puntos dispersos por toda la aurícula. En la figura 39 se representan los valores de CRM en los vértices seleccionados para el mallado reducido.

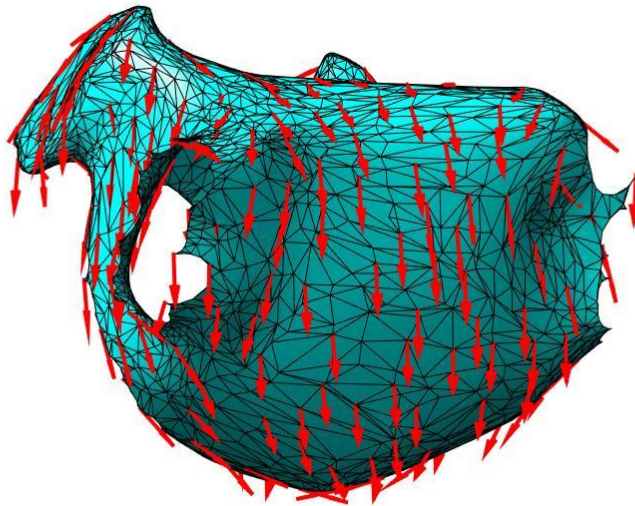


Figura 37. CRM en mallado reducido.

4.5.3 *Interpolación de resultados a la geometría de salida*

Una vez se obtienen los tres indicadores necesarios en el modelo reducido, queda transportar todos los datos al mallado final. Para realizar esta conversión se sigue el mismo procedimiento que para transformar los valores locales a valores globales, sin embargo, el proceso de Markov no se vuelve a repetir, se realiza la traslación a partir de la matriz calculada para el CRM y el OI en función de las distancias, pero en este caso entre los vértices del mallado reducido y el mallado final.

Se realizó una nueva función en la que introduciendo el mallado fino y los valores del CRM, OI y RM calculados anteriormente se devuelven estos parámetros para todo el mallado. Esta es la última función aplicada en nuestro algoritmo y proporciona ya los valores de interés que pueden ser interpretados por el clínico para seguir el guiado de la operación de ablación, el diagrama de bloques de la función se muestra en la figura 40.

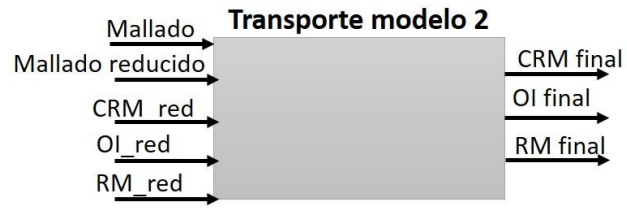


Figura 39. Esquema función transporte modelo2

Con el objetivo de aclarar la secuencia seguida para la extrapolación de los datos de nivel local a toda la aurícula con todas las llamadas a las funciones se representa el gráfico de la figura 41. A continuación en la figura 42 se muestra un resultado de valores de CRM y RM en la superficie auricular.

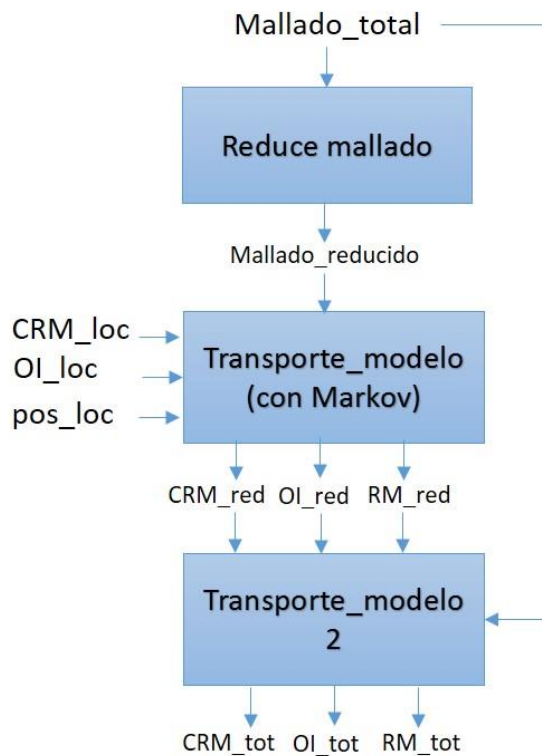


Figura 40. Secuencia proceso de extrapolación de los valores locales al mallado total de la aurícula.

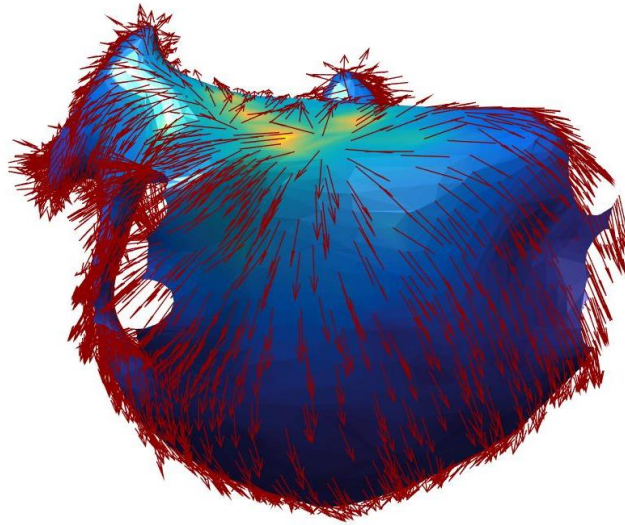


Figura 41. RM y CRM globales.

4.6 Ejemplo de secuencia completa de guiado de ablación.

El proceso completo para la intervención requiere de la toma de varios puntos hasta definir el área afectada. Generalmente el catéter se introduce por la vena femoral y se conduce por los vasos sanguíneos hasta llegar al corazón. A continuación se realiza una secuencia completa del análisis causal para el guiado del navegador. Para realizar esta secuencia se utilizó un modelo matemático de fibrilación en la aurícula izquierda y su actividad eléctrica. Se generó un rotor en la pared superior que se puede apreciar fácilmente en la figura 42 en la que se representa el potencial de acción en la aurícula.

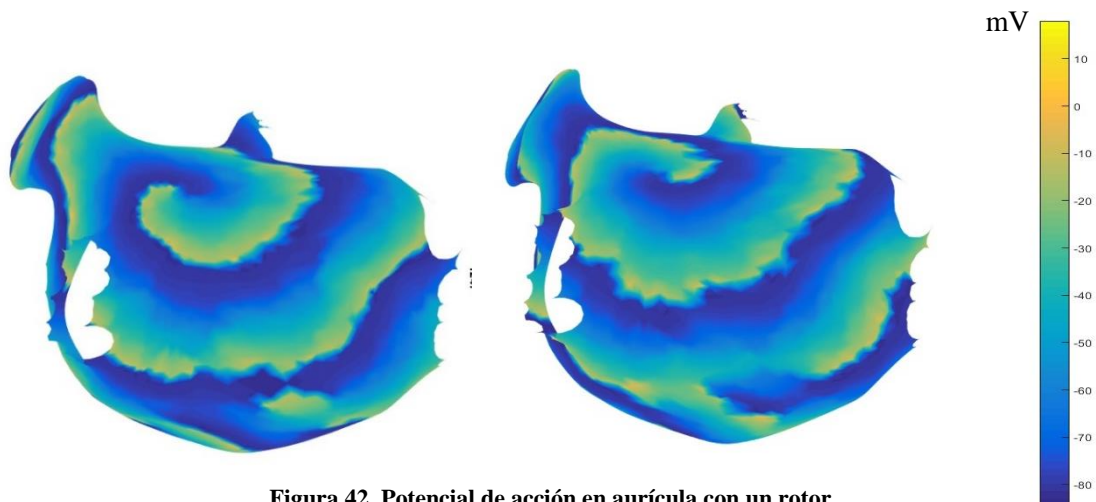


Figura 42. Potencial de acción en aurícula con un rotor

Como se muestra en la figura hay una propagación uniforme en toda la aurícula desde la parte superior hacia abajo excepto en la zona afectada en la que vemos como el potencial de acción dibuja una espiral que gira sobre sí misma.

Un catéter compuesto por un electrodo central y tres brazos laterales se situaba en la aurícula cerca de la vena pulmonar superior izquierda y se tomaba el primer punto a la entrada, donde se realizaba el análisis y guardaban los resultados. En las figuras de la secuencia se mostrarán el CRM con vectores cuyo color dependerá del índice de organización. La variación del índice de organización es mínima, es por eso que no se aprecia a simple vista la diferencia de color. Por otro lado en la superficie de la aurícula se dibuja un mapa de color con el mapa de recurrencia que va desde cero en color azul oscuro hasta el amarillo con valor cercano a 1. Al igual que en las comprobaciones anteriores las figuras se representaron con Matlab, aunque los datos extraían de un archivo de texto generado por el programa en C++.

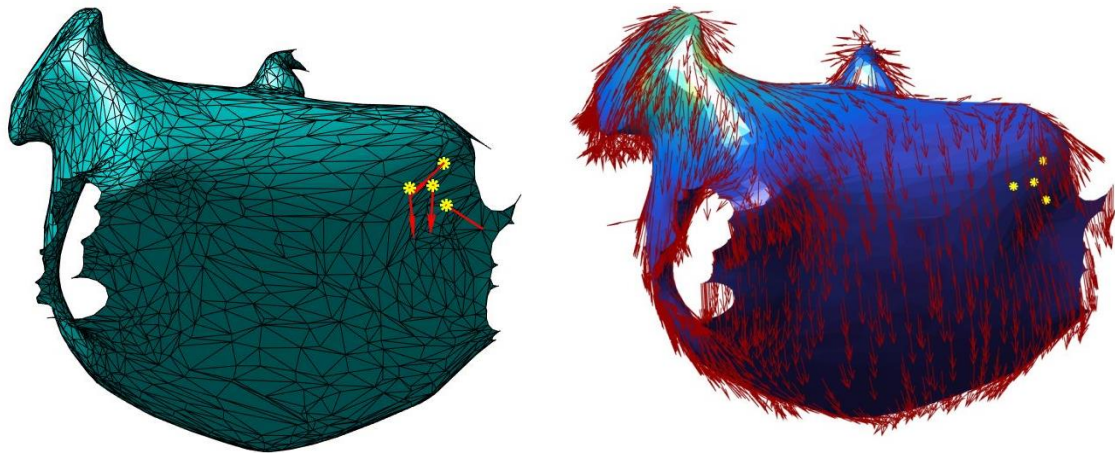


Figura 38. 1ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales

Según indican las direcciones del CRM el catéter debía desplazarse hacia la izquierda y hacia arriba. En nuestro programa en C++ guardábamos las posiciones del catéter y el CRM local de manera que cuando se calculaba el CRM global en la segunda iteración se tenían en cuenta ambas medidas.

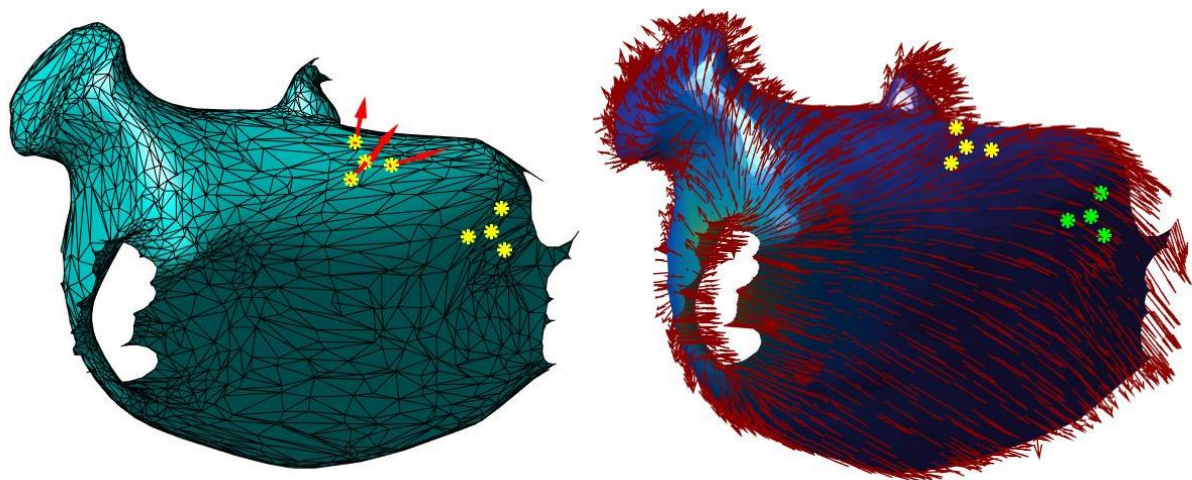


Figura 39. 2ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales

En la tercera iteración el catéter se desplazaba hacia la vena pulmonar tal y como indicaba el mapa de relación causal global.

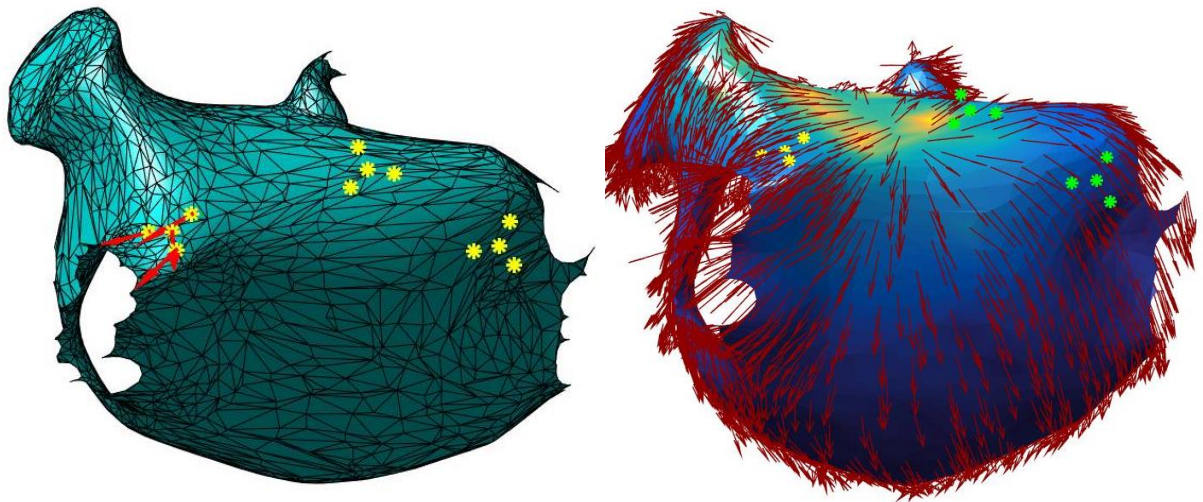


Figura 40. 3ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales

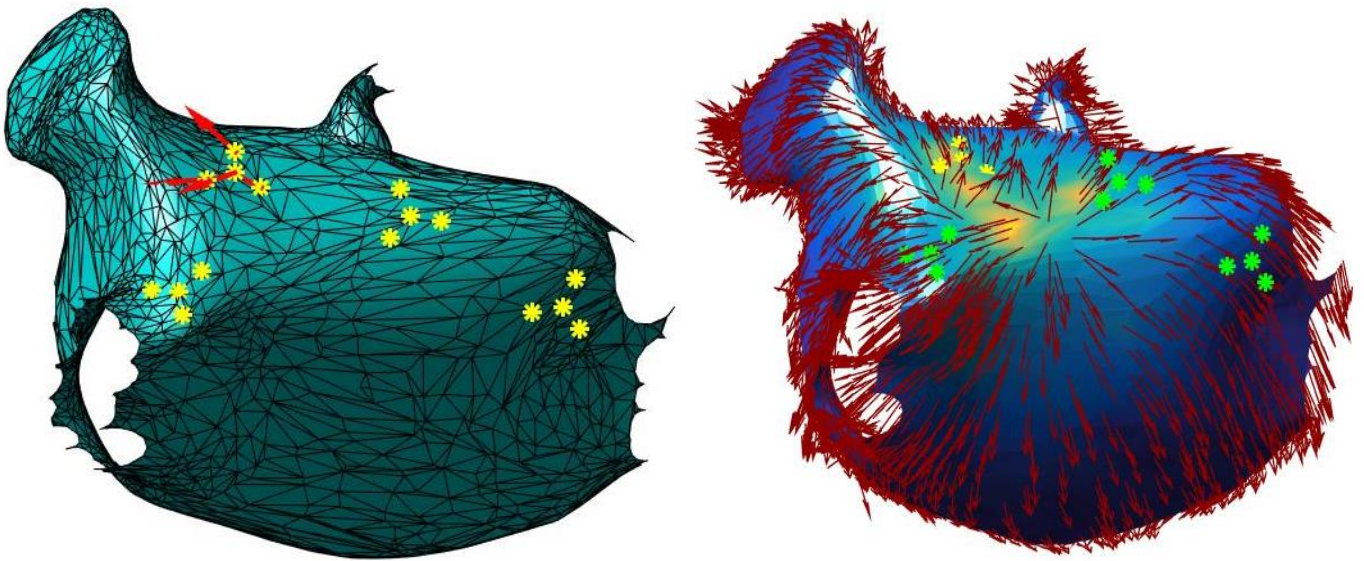


Figura 41. 4ª iteración secuencia guiado para ablación. A) CRM y OI locales. B) CRM, OI, RM globales

En esta última secuencia, observamos que la dirección era el retornar al punto 3, es en este espacio donde se localizaba la zona afectada, y si se compara con el rotor que aparecía en el potencial de acción coincide con el foco. Una vez conocida la superficie que provoca anomalías, se procedería a la ablación de la misma.

4.7 Análisis de tiempos.

En este apartado se realiza un estudio de la duración de las funciones programadas para poder conocer cuáles son las funciones más costosas y ajustar los valores necesarios.

Para el análisis de tiempos se utilizó un ordenador Windows 7 de 64 bits con 16 GigaBytes de memoria RAM y trabajando a una velocidad de 2.9 Gigahercios. Las señales utilizadas fueron las mismas que en la simulación anterior, de manera que fueron lo más reales posibles y que dieron unos resultados válidos. Para realizar el análisis, se ejecutaron repetidas veces las funciones para sacar un promedio. El mallado estuvo compuesto por un total de 1730 puntos y la señal tenía 5000 muestras con una frecuencia de muestreo de 2000Hz (con lo que analizamos 2.5 segundos de señal cada vez que posamos el catéter). Por otro lado, el enventanado de la señal se produjo en bloques de 520 muestras y se realizaron un total de 20 ventanas a la señal (cada enventanado abarca 260ms de la señal inicial).

En la tabla observamos cómo cada análisis causal para sacar los valores locales supone un tiempo de 1s y si se realiza la suma de todas las funciones multiplicada por el número de veces que se ejecuta cada función se llega al resultado final.

Función analizada	Tiempo procesado
Preproceso (5000)	5 ms
FFT (5000)	0.75ms
Mínimos cuadrados(28)	0.7ms
Análisis 1 electrodo	185 ms
Análisis causal	784ms

Finalmente, se examinó el comportamiento de las funciones transporte modelo tanto reducido como el total y el reduce mallado que permitía transportar los valores locales a todo el mallado.

En la gráfica mostrada a continuación (Figura 43) se puede observar la evolución de los tiempos de procesado dependiendo del número de muestras que tiene el modelo reducido, pasando siempre al modelo de 1730 puntos que tenemos almacenado. En azul mostramos el tiempo de procesado para reducir el mallado, que como era de esperar, cuanto más tenemos que reducir, mayor tiempo de procesado conlleva. En rojo el tiempo de procesado de transporte modelo y finalmente en verde el tiempo de procesado de la reducción del modelo, el transporte al modelo reducido y el transporte al modelo total.

Se puede observar como cuantos más puntos añadimos al modelo reducido mayor es el tiempo que se consume total, siendo 300 muestras el nivel óptimo. Además observamos como la mayor carga temporal está en la reducción del mallado, provocando una descarga temporal en el transporte del modelo.

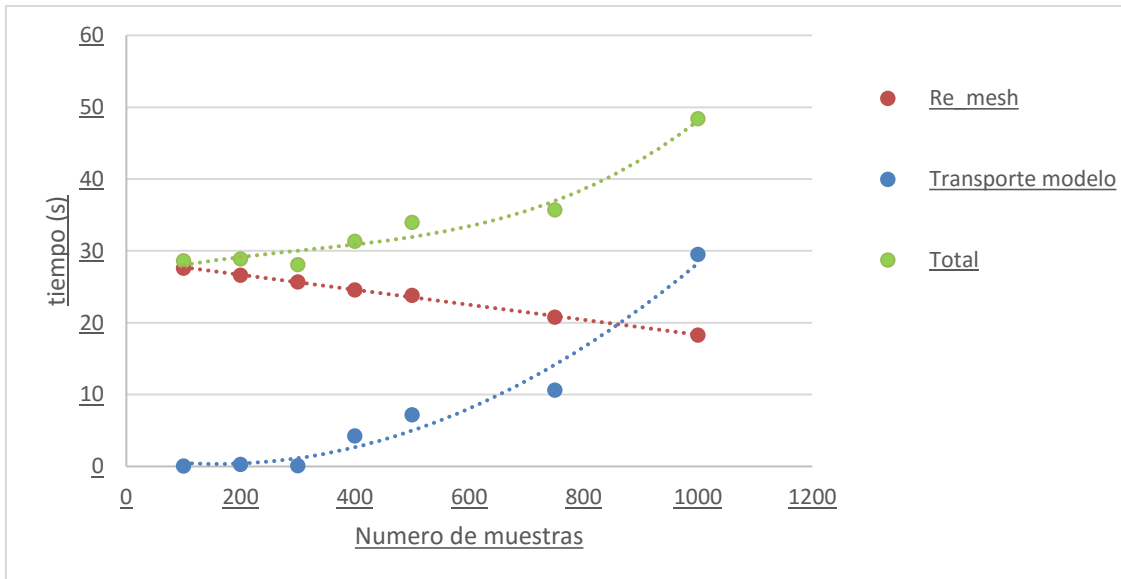


Figura 47. Gráfica de tiempos en función del número de muestras.

El tiempo total de ejecución del programa para un punto era de 30 segundos más los 2.5 segundos en los que había que tomar las muestras necesarias. Pese a no ser una gran velocidad, esto supondría una reducción bastante considerable del tiempo de operación, ya que actualmente es de unas 2 a 4 horas debido a que tienen que recorrer toda la aurícula ‘a ciegas’ para registrar su actividad eléctrica, reconstruirla y posteriormente realizar la ablación. En nuestro caso con un registro de 50-100 señales podríamos llegar a un punto concreto, esto supondría una hora de intervención, que ya se reduciría el tiempo de la operación total.

Capítulo 5. Pliego de condiciones y presupuesto

La librería se ha programado en un lenguaje multiplataforma como es C++, de manera que para ejecutar el programa no es necesario ningún software específico, sin embargo, para el desarrollo del mismo se ha utilizado el programa visual Studio 2012. Para la comunidad universitaria es gratuito y tiene sus propios requisitos del sistema.

Requerimientos de Visual Studio (CausalityMap)

Sistema operativo compatible

- Windows 7 Service Pack 1; Windows 8; Windows Server 2008 R2 SP1; Windows Server 2012
- Windows 7 SP1 (x86 y x64)
- Windows 8 (x86 y x64)
- Windows Server 2008 R2 SP1 (x64)
- Windows Server 2012 (x64)

Requisitos de hardware:

- Procesador a 1,6 GHz o más rápido
- 1 GB de RAM (1,5 GB si se ejecuta en una máquina virtual)
- 10 GB de espacio disponible en el disco duro
- Unidad de disco duro de 5400 rpm
- Tarjeta de vídeo compatible con DirectX 9 con una resolución de pantalla de 1024 x 768 o superior.

La librería creada está configurada para un ordenador con sistema operativo Windows, tanto para 32 como 64 bits, ya que se han compilado para ambas configuraciones. No obstante, se debe tener en cuenta y utilizar siempre la que corresponde con el fin de evitar múltiples errores de compatibilidad.

La librería auxiliar que se utiliza (GSL_GNU) es de libre distribución por lo que no requiere ninguna licencia, además está compilada en el interior de la librería que se ha diseñado por tanto no se requiere de ningún archivo añadido.

Algunas propiedades configuradas en este proyecto pueden cambiarse en el archivo de cabecera, estos pueden ser la velocidad de conducción o el número de electrodos que contiene el catéter mediante una función extra utilizada para cambiar estos valores, que ya están definidos por defecto.

La frecuencia de muestreo podría ser variable, sin embargo, no lo está como un parámetro de configuración externo, ya que una vez se cambia la frecuencia de muestreo es necesario modificar los coeficientes del filtro. Esta tarea es muy sencilla, sin embargo se ha decidido que sea una constante privada y que para cambiarla haya que tener el código fuente en propiedad.

La memoria RAM del equipo debe ser de al menos 4GB, y el espacio ocupado por la librería en el disco duro es de 13MB.

Requerimientos de la librería propia (CausalityMap)

Sistema operativo:

- Windows (x64 , x86)

Requisitos hardware:

- 4GB de memoria RAM
- 13MB de disco duro.

Presupuesto

El presupuesto por tanto, se reduce a las horas de trabajo dedicadas a la programación. Según el centro de apoyo a la innovación, la investigación y la transferencia de tecnología se establece que un ayudante de universidad tiene un coste de 23.70€/ hora:

Nº horas	Total
400	9480€

Capítulo 6. Conclusiones y propuestas futuras

En primer lugar hacemos un balance de los objetivos marcados al principio del documento, habiendo cumplido y mostrado cada uno de ellos:

1. Llegar al estado del arte en materia de arritmias cardíacas. Incluyendo en este apartado desde el estudio del aparato circulatorio y el concepto de arritmia hasta las hipótesis de inicio y mantenimiento de la arritmia y sus posibles soluciones. Se centrará especialmente en el proceso de ablación y en el método de detección de la zona que provoca la arritmia.

En el apartado 3.1 Antecedentes se explica el funcionamiento del sistema cardiaco, la actividad eléctrica del corazón, se presenta el problema de las arritmias cardiacas y los diferentes tipos que se desarrollan, el método de ablación como posible tratamiento y los navegadores utilizados para dicha intervención. Esto permite abarcar el proyecto al que nos enfrentamos conociéndolo en profundidad.

2. Comprensión y exposición del método de causalidad aplicado a la detección de arritmias cardíacas. Se explicará cuál es la teoría de la causalidad y su modelo matemático, asimismo se explicará cómo podemos extender dicho método al ámbito de la propagación cardíaca para la detección de patrones. Se crearán unos indicadores que permitan medir dicha relación de causalidad para que sea interpretada por un clínico.

En primer lugar, en el apartado 3.1.4 hemos estudiado el problema de manera teórica, definiendo los indicadores que son relevantes y su fórmula matemática. Posteriormente en el apartado de desarrollo y especialmente en el capítulo 4.4 se ha extendido dicha explicación detallando el proceso para la detección del foco de la arritmia.

3. Subdivisión en tareas de la técnica de causalidad para su organización y jerarquización en la programación. Una vez comprendido el modelo de causalidad es necesario saber cuáles van a ser los datos de entrada y salida y cómo se van a organizar los distintos procesados que se deben aplicar a la señal de entrada, de manera que haya una jerarquización de funciones con el objetivo de hacer el código más comprensible y práctico para el usuario final.

Para la programación del método se ha dividido en distintos bloques de programación que han sido descritos a lo largo del documento de manera que se especifican sus entradas, sus salidas, las subtareas que involucran y la función que realiza cada una de ellas.

4. Programación del método en lenguaje multiplataforma C++ y obtención de una librería para su comercialización. Se desarrollarán todas las funciones definidas en la estructura y se realizarán las llamadas necesarias entre ellas. Para archivar y transportar el programa se creará una librería estática que hará el código invisible para el usuario, que sólo necesitará conocer una interfaz.

Finalmente se ha conseguido un código que nos proporciona los indicadores del método causal en la geometría de la aurícula y se ha creado una librería distributable en la que poder ejecutar dicho método. Se ha conseguido un interfaz con el usuario muy sencillo y fácil de utilizar.

5. Validación del programa con modelos matemáticos. Se introducirán señales procedentes de modelos matemáticos de la aurícula en episodios de fibrilación y se comprobarán los

resultados paso a paso mediante su visualización. Se realizarán medidas de tiempos y espacio en memoria para establecer las características.

En el apartado 4.6 se mostraba una aplicación del programa a un caso de fibrilación auricular provocada en un modelo matemático. Además, en el capítulo 4.11 se han presentado las características temporales de dicha librería.

Esta librería se encuentra actualmente en fase de prueba en una empresa proveedora de soluciones médicas. Esta aplicación es objeto de ser mejorada en algunos aspectos, para lo cual se requeriría de más tiempo y que sería muy interesante trabajar en líneas futuras.

Uno de los aspectos que es susceptible de mejora es el tiempo de cálculo. Como hemos observado en las comprobaciones el análisis causal tiene un tiempo asumible, por el contrario, el transporte del modelo de local a global es el proceso más costoso. Para esta solución además de optimizar el código, se podrían pensar en otras alternativas, como por ejemplo utilizar la tarjeta gráfica, que descargaría la CPU. Esto se podría realizar ya que se trata de un sistema únicamente de transporte a modelo global y no de cálculo. Para reducir el tiempo en el análisis causal podríamos pensar en la supresión de algunos procesados que posiblemente no nos aporten relevancia suficiente, como por ejemplo podríamos dejar únicamente el análisis del nodo central con el resto de nodos pero no los nodos periféricos del catéter multipolar, sin embargo, esto debería de ser testeado profundamente para asegurar que los datos son válidos.

Además, para reducir el consumo de memoria RAM podríamos examinar exhaustivamente cómo se alojan todos los vectores que utilizamos en memoria, cómo y cuánto se leen y cuáles podemos reservar en la memoria caché para tener una mejor y más rápida accesibilidad.

Por último se podría investigar en la utilización de dicho método y adaptación del código a otras enfermedades cardíacas, como podría ser el flutter auricular, que se trata también de una actividad desordenada en la aurícula y que en muchas ocasiones desemboca en una arritmia auricular.

Capítulo 7. **Bibliografía**

- [1] J Pérez-Villacastín, N Pérez-Castellanos, J Moreno-Planas. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66:561-565.
- [2] M Rodrigo, AM Climent, MS Guillem, F Atienza, O Berenfeld. Catheter and method for detecting electrical activity in an organ. WO2016/038237, 2015.
- [3] Wikipedia Commons. Corazón. 2016. www.wikipedia.com
- [4] E Dehesa. Generalidades y mecanismo de excitación-contracción del músculo cardiaco. 2016. www.cardiologiabasica.com
- [5] M Rodrigo, J Pedrón-Torecilla, I Hernández, A Liberos, AM Climent, MS. Guillem, Data analysis in cardiac arrhythmias. En C Fernández-Llatas , JM García-Gomez, Data Mining in Clinical Medicine 2015.
- [6] Manual Ifeses de especialidad de enfermería 1ª edición: Marzo 2015.
- [7] Ms Guillem, Activation patterns in atrial fibrillation contributions of body surface potential mappint, 2008. (Tesis)
- [8] D Thai Nguyen, WH Sauer. D “Durable Pulmonary Vein Isolation: The Holy Grail of Atrial Fibrillation Ablation”. *JAFIB* 2013; 6(3):2-3
- [9] JA Tamargo, E Delpón. La fibrilación auricular.
- [10] GK Moe, JA Abildskov, JM Davidenko, PF Kent, DR Chialvo, DC Michaels, J Jalife. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
- [11] GK Moe, WC Rheinboldt, JA Abildskov, and all. A computer model of atrial fibrillation. mechanisms of cardiac atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67:200-220.
- [12] MA Allesie, JK Konings, M Wijffels. Atrial arrhythmias: State of the art, Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. J. P. DiMarco and E. N. Prytowsky 1995; 155-161.
- [13] SA Chen, MH Hsieh, CT Tai, CF Tsai, VS Prakash, WC Yu, TL Hsu, Y A Ding, and MS Chang. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100:1879-1886.
- [14] CF Tsai, CT Tai, and MH Hsieh. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000; 102:67-74.
- [15] WS Lin, CT Tai, and MH Hsieh. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107:3176-3183.
- [16] MS Guillem, AM Climent, M Rodrigo, F Fernández-Avilés, F Atienza, O Berenfeld. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovascular Research* 2016; 109:480-492.
- [17] A De Simone, G Stabile, DF Vitale, P Turco, M Di Stasio, F Petrazzuoli, M Gasparini, C De Matteis, R Rotunno, T Di Napoli. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810-814.
- [18] Medical Publishing Internet. Fibrilación Auricular. Clinical Sciences 2009. <https://clinicalsciences.wordpress.com/article/fibrilacion-auricular-231vr9hhdbqmt-57/>.

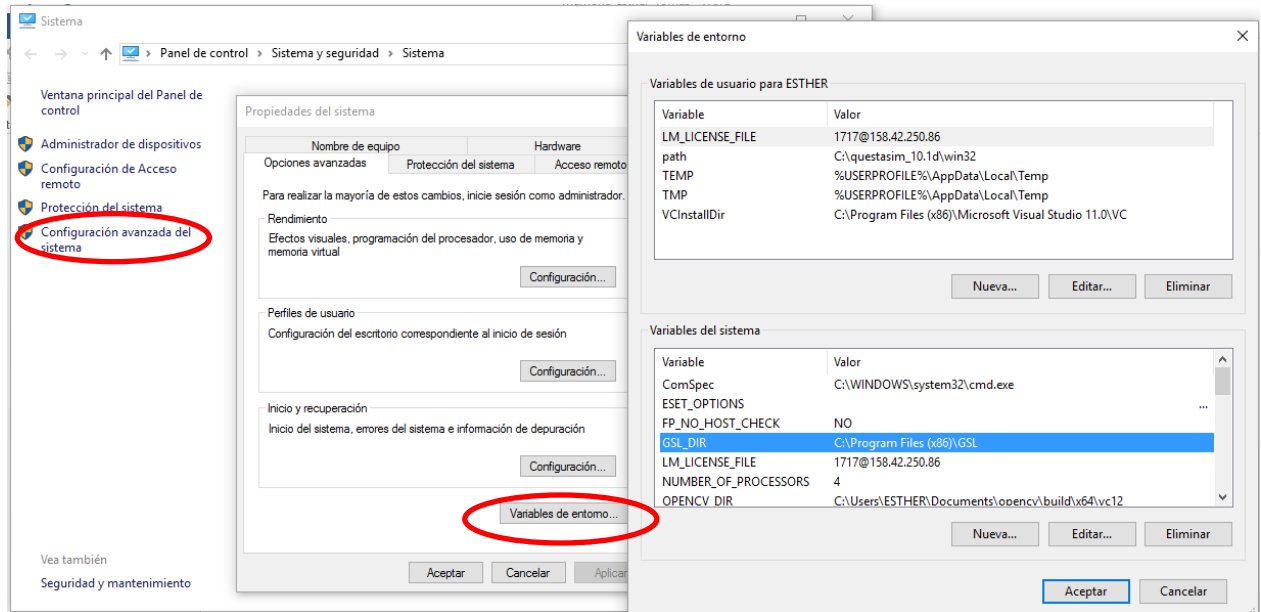
- [19] L Gepstein, G Hayam, SA Ben-Haim. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping off the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997; 95: 1611-1622.
- [20] M Haïssaguerre, P Jaïs, DC Shah, A Takahashi, M Hocini, G Quiniou, S Garrigue, A Le Mouroux, P Le Métayer, J Clémenty. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*,1998; 339: 659-666.
- [21] P Sanders, O Berenfeld, M Hocini, P Jaïs, R Vaidyanathan, LF Hsu, S Garrigue, Y Takahashi, M. Rotter, F Sacher, C Scavée, R Ploutz-Snyder, J Jalife, M Haïssaguerre. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005; 112:789-797.
- [22] F Atienza, J Almendral, J Jalife, S Zlochiver, R Ploutz-Snyder, EG Torrecilla, A Arenal, J Kalifa, F Fernández-Avilés, O Berenfeld. 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. *HR* 2009; 6: 33-40.
- [23] L Di Biase, Y Wang, R Horton, GJ Gallingshouse, P Mohanty, J Sanchez, D Patel, M Dare, R Canby, LD Price, JD Zagrodzky, S Bailey, JD Burkhardt, A Natale. Ablation of Atrial Fibrillation Utilizing Robotic Catheter Navigation in Comparison to Manual Navigation and Ablation: Single-Center Experience. *JCE* 2009; 20: 1328–1335.
- [24] F Carpi, C Pappone. Stereotaxis Niobe magnetic navigation system for endocardial catheter ablation and gastrointestinal capsule endoscopy. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6:487-98.
- [25] C Pappone, G Vicedomini, F Manguso, F Gugliotta, P Mazzone, S Gulletta, L Livolsi. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *JACC* 2006; 47:1390-1400.
- [26] K Nademanee, J McKenzie, E Kosar, M Schwab, B Sunsaneewitayakul, T Vasavakul, C Khunnawat, T Ngarmukos. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2044 –2053.
- [27] E González-Torrecilla, A Arenal, J Quilesa, F Atienza, J Jiménez-Candil, S del Castillo, J Almendral. La cartografía electroanatómica no fluoroscópica (sistema CARTO) en la ablación de las taquicardias auriculares. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:37-44
- [28] CWJ Granger. Testing for causality – A personal viewpoint. *J Econ Dyn Control*, 1980; 2: 329-352.
- [29] A Müller, JF Kraemer, T Penzel, H Bonnemeier, J Kurths, N Wessel. Causality in physiological signals 2016. *Physiol Meas*; 37:46-72.
- [30] AK Seth, AB Barrett, L Barnett. Granger Causality Analysis in Neuroscience and Neuroimaging. *The Journal of Neuroscience* 2015; 35:3293-3297.
- [31] U Richter, L Faes, A Cristoforetti, M Masè, F Ravelli, M Stridh, L Sörnmo. A novel approach to propagation pattern analysis in intracardiac atrial fibrillation signals. *Ann Biomed Eng* 2011; 39(1):310-323.
- [32] U Richter, L Faes, F Ravelli, L Sörnmo. Propagation pattern analysis during atrial fibrillation based on sparse modeling. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59:1319-1328.
- [33] U Richter, L Faes, F Ravelli, L Sörnmo. Propagation pattern analysis during atrial fibrillation based on the adaptive group LASSO. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011:5535-5538.
- [34] U Richter, L Faes, F Ravelli, L Sörnmo. Propagation pattern analysis during atrial fibrillation based on sparse modeling. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2012; 59: 1319-1328.
- [35] M Rodrigo, A Liberos, MS Guillem, J Millet, AM Climent. Causality Relation Map: A Novel Methodology for the Identification of Hierarchical Fibrillatory Processes. *Computing in Cardiology Conference*, 2011

- [36] M Rodrigo, MS Guillem, A Liberos, J Millet, O Berenfeld, AM Climent. Identification of Fibrillatory Sources by Measuring Causal Relationships. Computing in Cardiology Conference, 2012.
- [37] M Rodrigo Bort, MS Guillem, A Liberos Mascarell, J Millet1, O Berenfeld, F Atienza, AM Climent. Identificación de Fuentes Fibrilatorias mediante la Medida de Relaciones Causales. Caseib 2012.
- [38] M Rodrigo, AM Climent, A Liberos, D Calvo, F Fernandez-Aviles, O Berenfeld, F Atienza, MS Guillem. Identification of Dominant Excitation Patterns and Sources of Atrial Fibrillation by Causality Analysis.
- [39] WA Freiwald, P Valdes, J Bosch, R Biscay, JC Jimenez, LM Rodriguez, V Rodriguez, AK Kreiter, mW Singer. Testing non-linearity and directedness of interactions between neural groups in the macaque inferotemporal cortex. J Neurosci Methods 1999; 94:105-119.
- [40] WA Freiwald, P Valdes, J Bosch, R Biscay, JC Jimenez, LM Rodriguez, V Rodriguez, AK Kreiter, W Singer. Testing non-linearity and directedness of interactions between neural groups in the macaque inferotemporal cortex. J Neurosci Methods, 1999; 94: 105-119.
- [41] G Botteron, J Smith. A technique for measurement of the extent of spatial-organization of atrial activation during atrial fibrillation in the intact human heart. IEEE Trans Biomed Eng 1995; 42:579–586.

ANEXO I: Inclusión de una librería externa en un proyecto de Visual Studio.

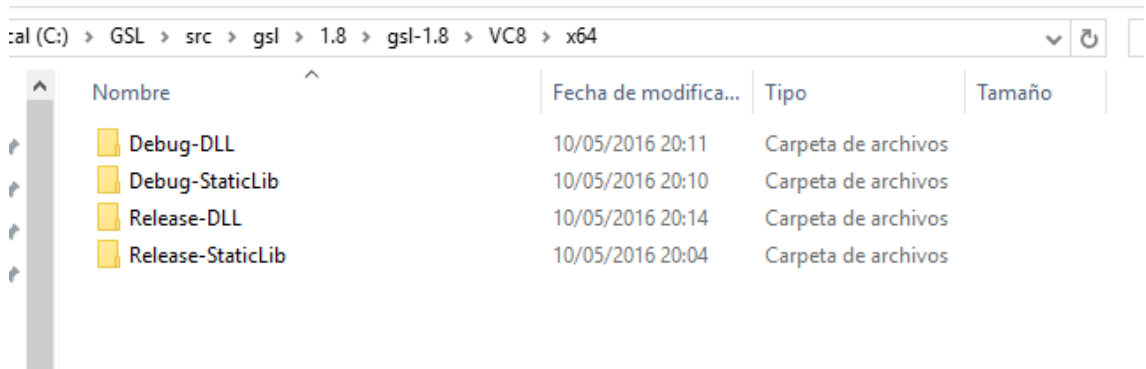
En este caso vamos a añadir la librería de GNU-GSL en un proyecto. En primer lugar debemos descargar la librería en un path conocido. Es aconsejable crear una variable del path de la librería de modo que podamos transportar el proyecto sin necesidad de cambiar la página de propiedades. Para ello clicamos botón derecho en equipo y propiedades > configuración avanzada del sistema > variables de entorno y creamos una nueva variable que denominaremos GSL_DIR. Para que esta variable se cargue debemos reiniciar el ordenador.

Path de librería: C:\Program Files (x86)\GSL



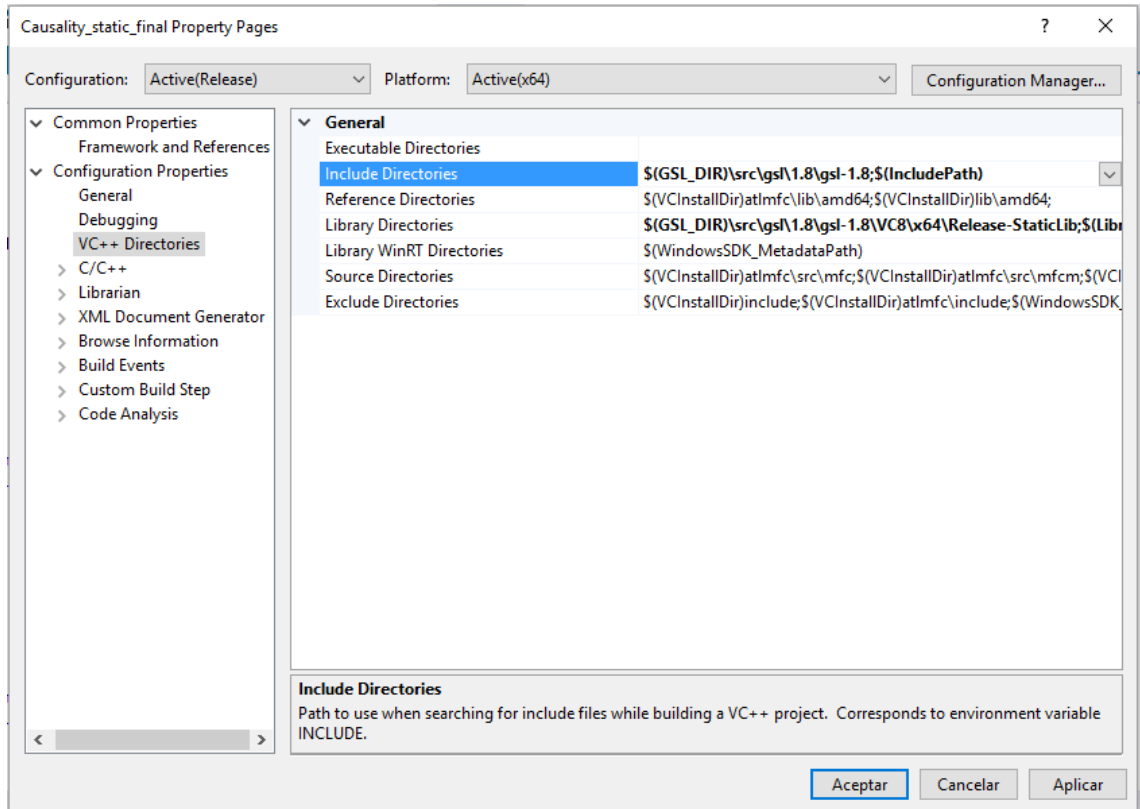
A continuación debemos asegurarnos de que está compilada para la plataforma que vamos a utilizar. (Win32 o x64 , Debug o Release) Si no es así, debemos abrir el proyecto de librería y compilarla según la plataforma a utilizar. Para configurar la plataforma ir a Anexo III.

En nuestro proyecto nos interesa la librería estática en modo Release y para un PC de 64 bits. Para comprobarlo debemos ir a la carpeta src/.../VC8/x64 y comprobar que se encuentran todas las carpetas siguientes, siendo Release_StaticLib la que a nosotros nos interesa.



Una vez tenemos bien localizados todos los archivos necesarios de la librería procedemos a incluirla en nuestro proyecto a través de la página de propiedades. En Visual Studio Proyecto propiedades > configuración general especificaremos los paths de las librerías y los archivos de cabecera a utilizar.

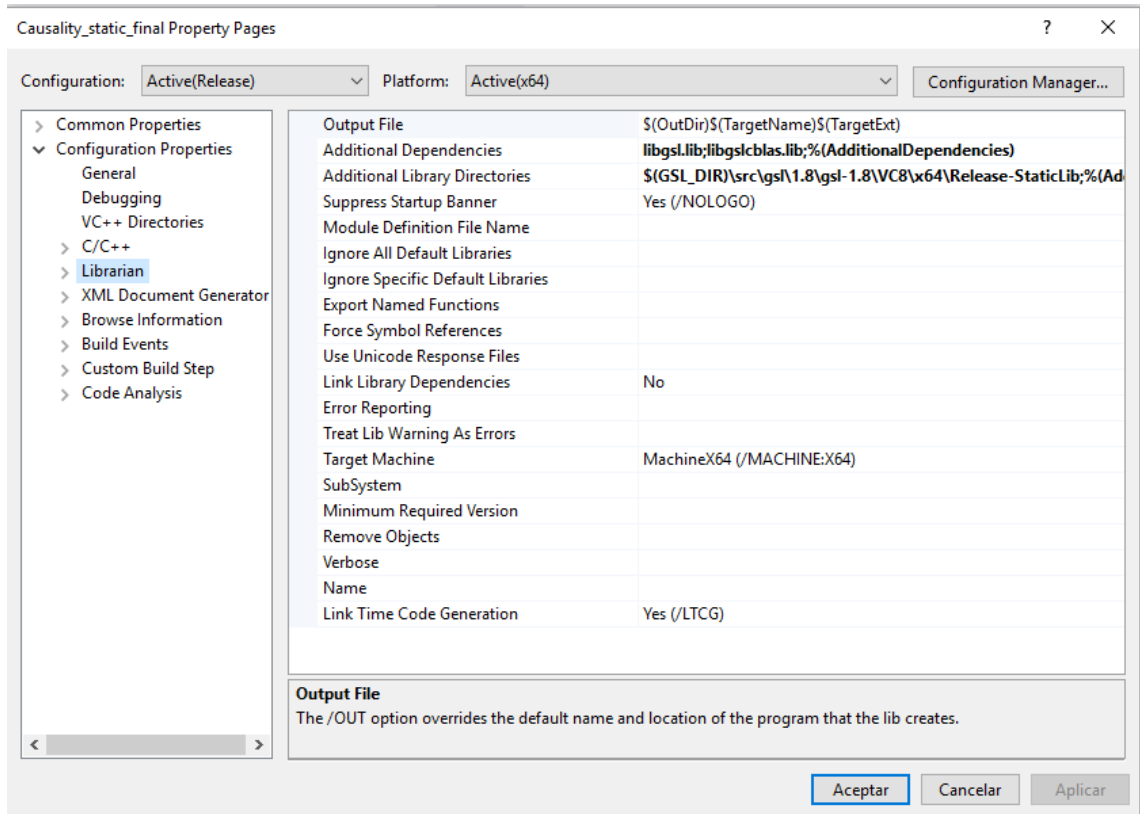
Los archivos de cabecera están ordenados por subcarpetas de funciones diferentes, en este caso podemos especificar en este campo todos los paths de los .h que vayamos a utilizar (cblas,blas, matrix, complex...) o podemos especificar el path general y posteriormente en el código añadir los archivos de cabecera necesarios. Puesto que al inicio de la programación no sabemos cuáles serán las funciones que utilicemos, optamos por incluir el path general y posteriormente añadir los paths relativos en el propio código:



```
#include <gsl/gsl_matrix.h>
#include <gsl/gsl_blas.h>
#include <gsl/gsl_linalg.h>

#include <gsl/gsl_statistics.h>
#include <gsl/gsl_fft_real.h>
#include <gsl/gsl_fft_halfcomplex.h>
#include <gsl/gsl_complex.h>
#include <gsl/gsl_complex_math.h>
#include <gsl/gsl_fft_complex.h>
#include <gsl/gsl_sort_double.h>
#include <gsl/gsl_vector.h>
```

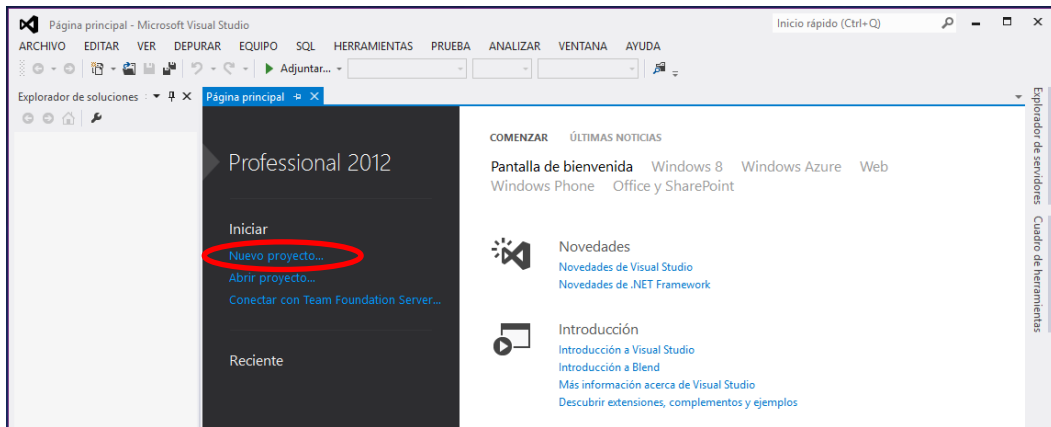
En cuanto a los archivos de librería, los encontraremos en sus respectivas carpetas según configuración. Éste será el path a utilizar, además añadimos en Vinculador Input el nombre de la librería que utilizamos. (Si estamos en un proyecto de tipo librería estática, la hoja de propiedades será distinta y en lugar de aparecer vinculador, tendremos Librería, que servirá para lo mismo tal y como se muestra en la figura siguiente)



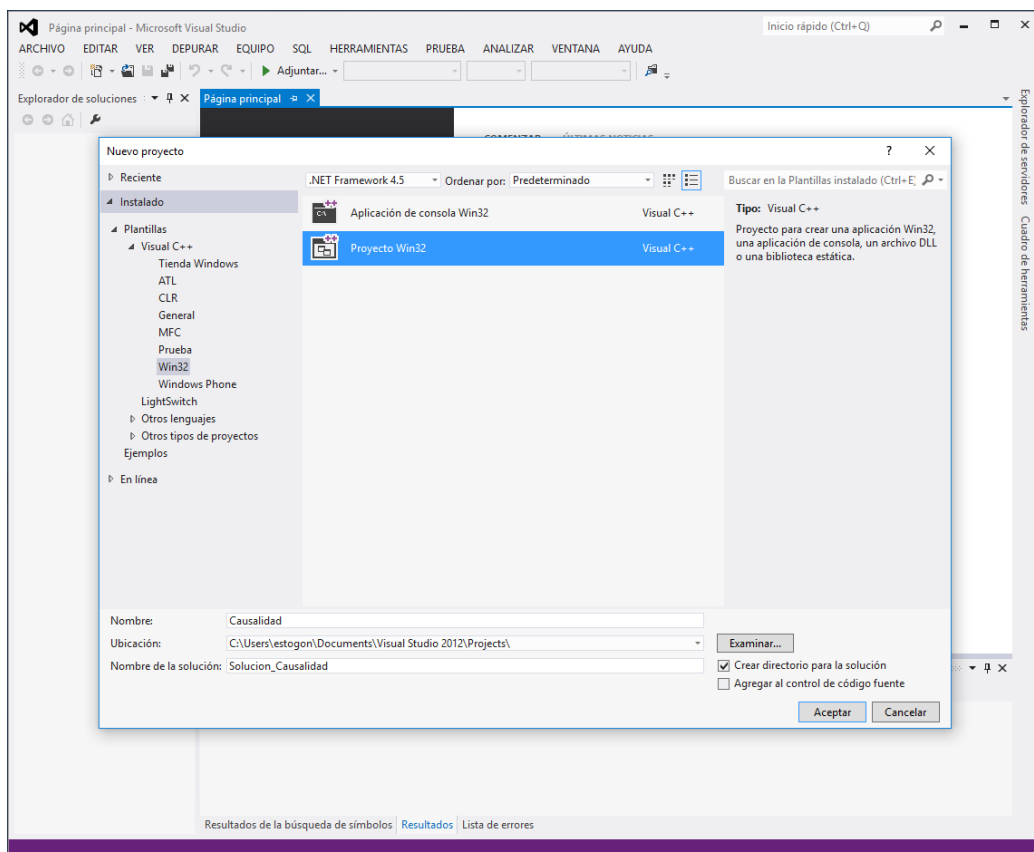
ANEXO II : Creación de proyecto tipo librería estática Visual Studio.

En este anexo explicaremos cómo crear una solución que contenga un proyecto de tipo librería estática y un proyecto de consola en el que incluyamos la librería creada en el entorno de Visual Studio

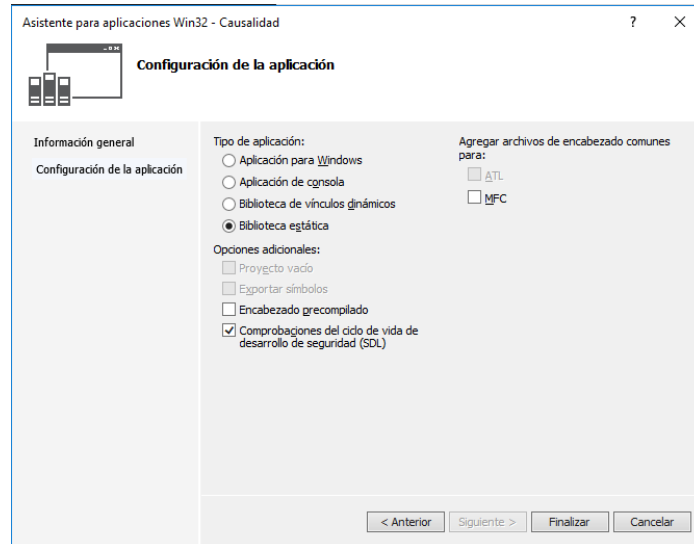
En el menú de inicio de Visual Studio seleccionamos crear un nuevo proyecto.



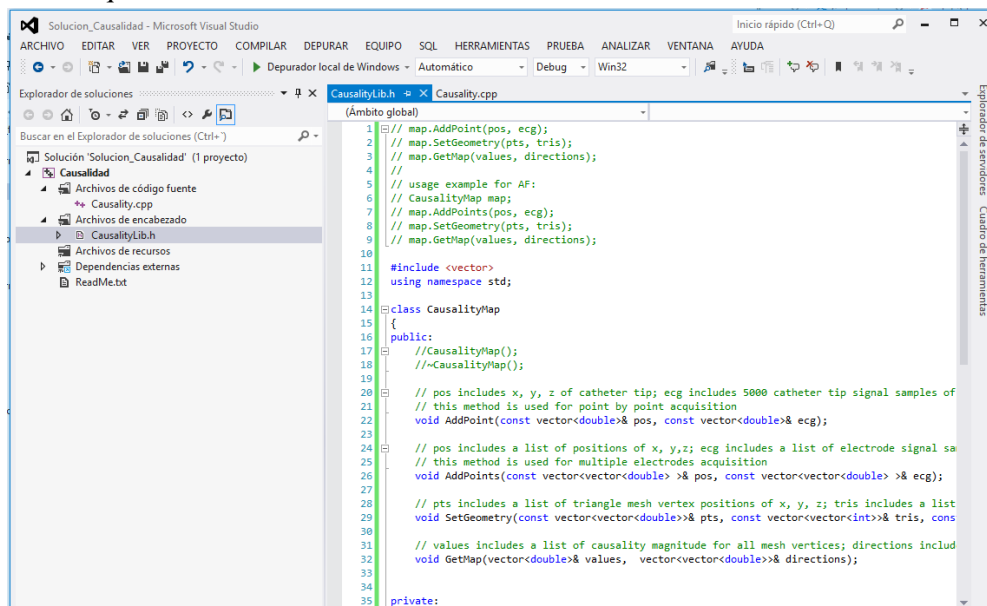
En la ventana de inicio Seleccionamos proyecto de tipo Visual C++ y Win32, ponemos un nombre a la solución, que será la carpeta donde se guarden los proyectos en este caso Solución_causalidad. Ponemos también un nombre al proyecto por ejemplo Causalidad



Pulsamos Aceptar y nos aparece una ventana de configuración. Donde elegimos el tipo de aplicación que vamos a realizar. En este caso Biblioteca estática. Desmarcamos la casilla de encabezado precompilado y pulsamos Finalizar.



Creamos ahora los archivos de inclusión y de código. En el panel izquierdo clicamos botón derecho y agregar nuevo elemento. El archivo de cabecera lo denominaremos CausalityLib.h. En este archivo incluiremos la cabecera de todas las funciones públicas del programa tal, un ejemplo sería el que se muestra a continuación:

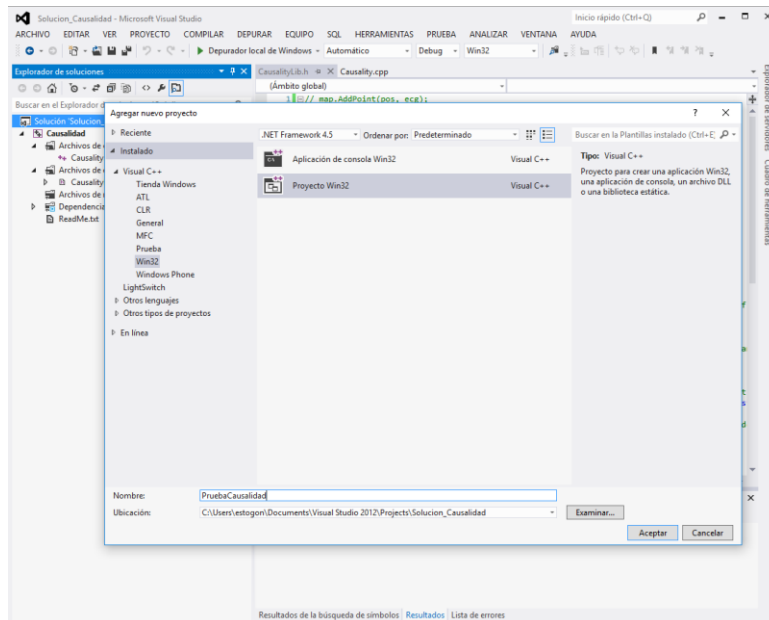


Creamos el archivo de código fuente. Agregar>Nuevo elemento>Causality.cpp. En este archivo desarrollaremos todas las funciones declaradas en el .h y cualquiera privada que nos hiciese falta.

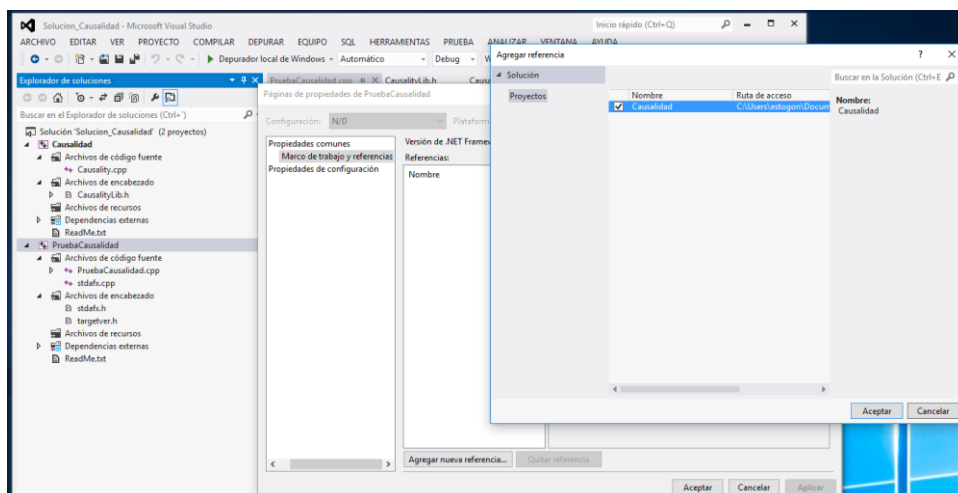
Para compilar el proyecto , clicamos botón derecho en el nombre del proyecto y Generar. Aparecerá un mensaje en la ventana inferior que debe poner: Compilado: 1 correcto. Para

asegurarnos de que se ha creado la librería, dentro de la carpeta del proyecto debe haber un archivo denominado Causalidad.lib.

Una vez tenemos la librería compilada queremos utilizarla en un proyecto cualquiera, para ello desde la solución abrimos la ventana de tareas y seleccionamos Agregar>Nuevo proyecto. De la misma manera asignamos un nombre al proyecto. Por ejemplo: Prueba_causalidad y lo hacemos de tipo Win32 y aplicación de consola.



En este proyecto se creará por defecto un .cpp que contendrá la función main. En todo caso, si no se creara procederíamos de la misma manera que anteriormente. En este nuevo proyecto debemos hacer referencia a la librería que queremos agregar. Botón derecho, propiedades>Propiedades comunes > marco de trabajo y referencias > Agregar referencia y marcamos el proyecto de Causalidad.

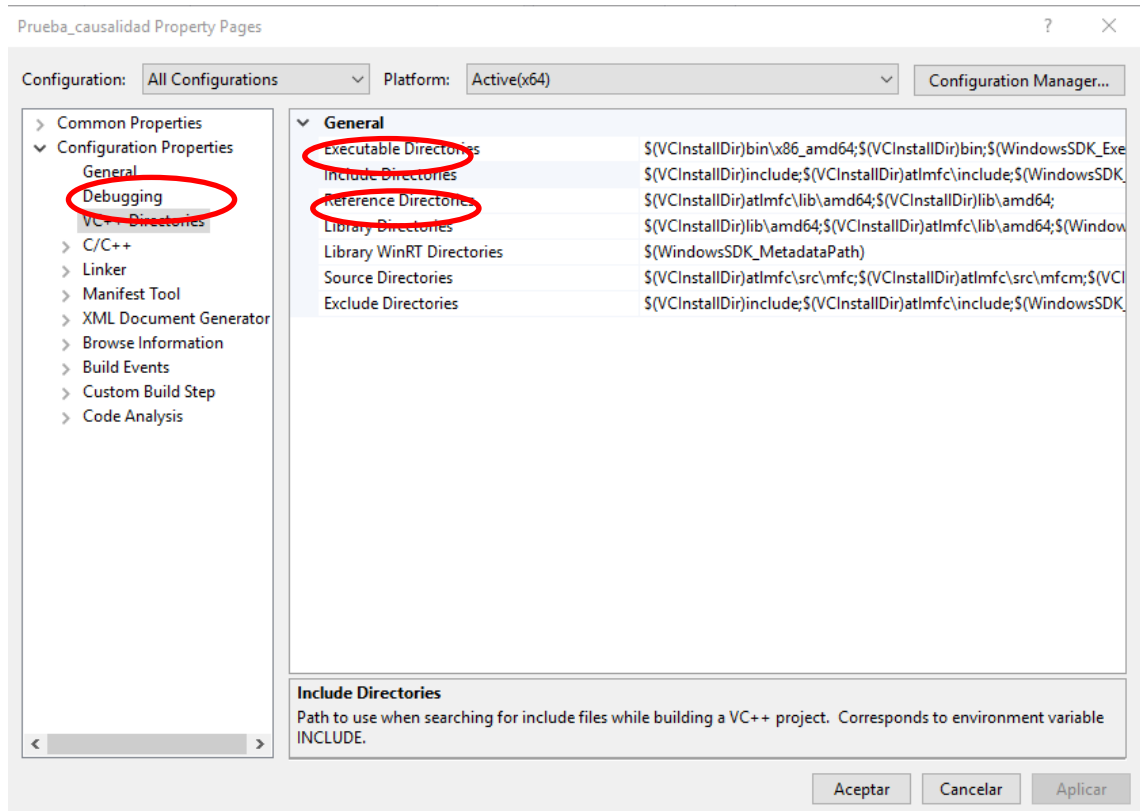


Una vez llegado a este punto ya hemos sincronizado ambos proyectos en la solución, nos quedaría agregar la librería al proyecto Prueba Causalidad.

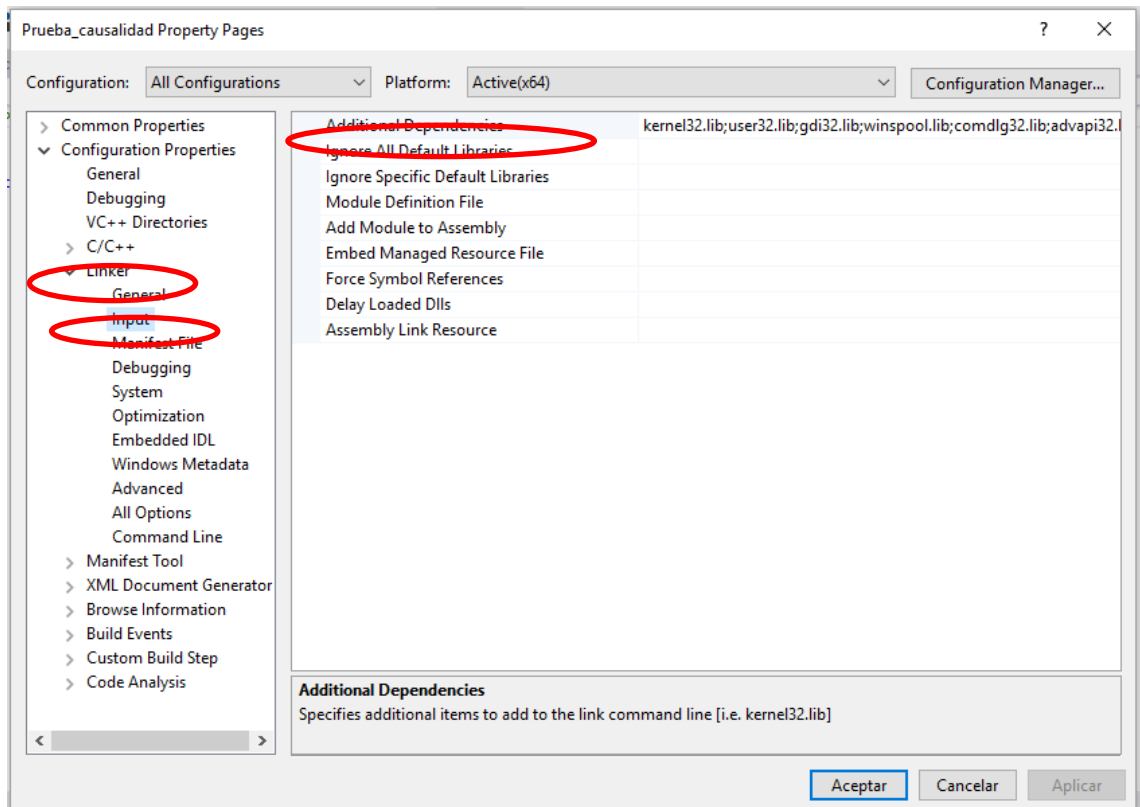
Abrimos de nuevo la ventana de propiedades Configuración de propiedades > Directorios de VC++ > Directorios de inclusión. Incluimos el path de la localización del archivo cabecera de la librería. En nuestro caso podremos poner ../Causalidad o bien el directorio completo. (Con los

dos puntos salimos a la carpeta de la solución y con la barra nos metemos en el proyecto de causalidad)

Posteriormente en directorios de librería introducimos el path hasta el archivo Causalidad.lib. Este archivo se encontrará en la carpeta del proyecto en x64 > Debug o Release, dependiendo de cómo hayamos compilado la librería.



Finalmente en Vinculación > entrada > Dependencias Adicionales escribimos el nombre de la librería a incluir Causalidad.lib



Debemos de tener siempre en cuenta la plataforma en la que nos encontramos para realizar la configuración. Esto aparece en la página de propiedades en la parte superior. Para configurarlo mirar Anexo III.

Anexo III: Configuración de la plataforma

Es muy importante saber cuál es la plataforma en la que vamos a trabajar y el modo de compilación utilizado, ya que las características de los archivos creados son muy distintas y tienen incompatibilidades, por lo que nos provocará errores difíciles de detectar.

En visual Studio la plataforma x64 no está creada por defecto y tendremos que crearla y seleccionarla a mano.

Seleccionando el proyecto o la solución en cuestión abrimos el menú build > Configuration Manager. Seleccionamos soluciones de plataforma activa y escogemos nueva.

