



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Análisis de regularidad morfológica de
activaciones en señales EGM intracardiacas de
pacientes con fibrilación auricular

Autor

Javier Milagro Serrano

Director

Alejandro Alcaine Otín

Ponente

Juan Pablo Martínez Cortés

Escuela de Ingeniería y Arquitectura
Septiembre 2014

Análisis de regularidad morfológica de activaciones en señales EGM intracardiacas de pacientes con fibrilación auricular

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es una de las enfermedades cardiovasculares más extendidas, así como la arritmia más común, ya que es la causa de aproximadamente un tercio de los ingresos debidos a trastornos del ritmo cardíaco. Concretamente, la FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una contracción descoordinada de las aurículas que provoca un deterioro de la función mecánica de las mismas, ocasionando un bombeo ineficiente de sangre por parte del corazón. Aunque la FA no es mortal en sí misma, su evolución aumenta la probabilidad de que se produzcan trombos, aumentando a su vez el riesgo de accidente cerebro-vascular.

A pesar de que la FA parece tener un comportamiento caótico, estudios recientes sugieren la existencia de mecanismos subyacentes que siguen ciertos patrones de regularidad. Debido a que no existe una forma estándar de medir la regularidad de estos mecanismos, se han propuesto diferentes índices para intentar obtener una medida cuantitativa de la misma, ya sea basándose en las componentes frecuenciales o en la morfología de las señales intracardiacas o electrogramas (EGM), a partir de las cuales puede obtenerse información sobre los mecanismos de activación y mantenimiento de la FA.

Por otro lado, uno de los principales problemas en el ámbito clínico es la clasificación de la FA en diferentes categorías, debido a la diversidad de criterios existente. Una de las clasificaciones más extendidas es la que separa la FA en paroxística, persistente o permanente, en función de la duración de los episodios y de la cadencia de aparición de los mismos. Sin embargo, observando directamente la señal EGM sin disponer de la información anterior, resulta difícil decidir en cuál de las tres categorías anteriores incluir un episodio concreto, ya que no existe un procedimiento estándar para ello. El principal objetivo de este TFG radica en intentar clasificar la FA en dos grupos, paroxística y persistente/permanente, a través de un análisis morfológico de las señales EGM propuesto por *Faes et al.* Sobre la versión existente se realizarán ciertas modificaciones, destacando la inclusión de una fase de realineamiento de las activaciones detectadas y la selección del intervalo óptimo de análisis. Además, se compararán los resultados con otros índices clásicos de regularidad.

Los resultados indican que la morfología de la señal EGM no es suficiente para diferenciar la FA en los dos grupos propuestos, aunque un estudio en el dominio frecuencial sí que es capaz de lograrlo. Sin embargo, el estudio basado en el índice de regularidad morfológico se ha revelado más eficaz para seleccionar el mejor intervalo de señal a analizar, mejorando así los resultados cuando se estudian otros índices de regularidad.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis tutores Alejandro Alcaine y Juan Pablo Martínez la oportunidad de realizar este TFG, así como su constante disponibilidad, su ayuda y su entrega.

También quisiera expresar mi gratitud a la Unidad de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Tudela, por su atención y su inestimable ayuda.

Por último, no quisiera olvidarme de mis compañeros y amigos, que a lo largo de estos cuatro años se han convertido en un pilar fundamental sobre el que apoyarme. A todos vosotros, gracias.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Milagro', with a long horizontal stroke extending to the right.

Javier Milagro Serrano

ÍNDICE

RESUMEN	3
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	7
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABLAS	11
LISTA DE ACRÓNIMOS	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Motivación	15
1.2. Anatomía cardíaca	16
1.3. Electrofisiología cardíaca	17
1.4. Alteraciones del ritmo cardíaco	18
1.4.1. Arritmias	18
1.4.2. Fibrilación auricular	19
1.5. Objetivos e hipótesis	21
2. MATERIALES	23
2.1. Base de datos	23
2.1.1. Adquisición de los EGM	23
2.1.2. Características de los pacientes	24
3. MÉTODOS	27
3.1. Preprocesado	27
3.2. Estado del arte: medida de la regularidad en el dominio frecuencial	28
3.2.1. Índices clásicos	29
3.2.2. ¿Por qué trabajar en el dominio temporal?	30

3.3. Índice de regularidad morfológica (IRM)	31
3.3.1. Detección de activaciones	32
3.3.2. Cálculo del IRM	33
3.4. Mejora del algoritmo: alineamiento de activaciones	35
3.5. Análisis de la base de datos y estadísticos utilizados	38
3.5.1. Selección del mejor intervalo	38
3.5.2. Modificación del umbral	41
3.5.3. Análisis estadístico	42
4. RESULTADOS	43
4.1. IRM como criterio de selección	43
4.2. IO como criterio de selección	44
4.3. Relación entre índices	45
5. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS	53
5.1 Discusión y conclusión	53
5.2. Líneas futuras	55
6. BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	59
ANEXO 1/1	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Circuitos de circulación mayor y menor del aparato circulatorio.....	16
Figura 1.2: Anatomía del corazón (reproducida de [11]).	17
Figura 1.3: En a) se muestra el esquema de conducción eléctrica del corazón (reproducida y modificada de [11]), mientras que en b) puede apreciarse el potencial de acción cardíaco y los intercambios iónicos que lo generan.	17
Figura 1.4: Comportamiento eléctrico del corazón durante a) ritmo sinusal y b) FA.	20
Figura 1.5: Relación y evolución de los diferentes tipos de FA.	20
Figura 2.1: a) Catéter circular Lasso®. En b) se muestra el empleo de un catéter Lasso para mapear la inserción de una vena pulmonar durante un procedimiento de ablación por radiofrecuencia.	23
Figura 2.2: Registros obtenidos para un paciente durante la intervención. Este registro contiene las derivaciones ECG I, II, V1 y V5; derivaciones procedentes de un catéter Lasso®; derivaciones EGM procedentes de catéteres colocados en el haz de His (HisD) y en el seno coronario (CS) así como derivaciones EGM del catéter de mapeo y ablación (AbID y AbIP). Las siglas D y P hacen referencia al electrodo distal y proximal del catéter, respectivamente.	25
Figura 3.1: Etapas del preprocesado de la señal EGM: a) señal original, b) filtrado paso-banda, c) rectificado y d) filtrado paso-bajo.....	28
Figura 3.2: Cálculo del espectrograma de una señal EGM mediante el método de Welch para periodogramas modificados. La FD aparece marcada con una línea punteada.	30
Figura 3.3: Cálculo de los índices espectrales a partir de la DEP estimada de un segmento n_k como la división del área con rayado rojo entre el área con rayado azul: a) cálculo del IR y b) cálculo del IO. La FD y sus armónicos están señalados mediante flechas.	30
Figura 3.4: Módulo del espectro de dos secuencias de activaciones, una periódica (en negro) y una irregular (en gris). La banda f_L - f_U analizada está marcada en negrita (reproducida de [5]).	31
Figura 3.5: Módulo del espectro de dos secuencias de activaciones diferentes. En A se aprecia una señal periódica, con poca potencia entre picos, por lo que presenta un IO más elevado que en B, donde aparecen niveles altos de potencia entre picos, por lo que se trata de una secuencia menos organizada (reproducida de [24]).	31
Figura 3.6: Ejemplo de detección de los instantes de activación tras el preprocesado utilizando el algoritmo basado en wavelet [26]: a) señal EGM original, b) señal preprocesada y c) instantes de activación detectados.	32
Figura 3.7: Ventana de 90 ms, centrada en el instante de activación detectado, con la que se define una LAW en este TFG.	33
Figura 3.8: Distancia de una LAW (línea azul) con otras dos (línea punteada roja). En a) se observa una distancia pequeña, ya que las 2 LAWs son similares, mientras que en b) la distancia es elevada, ya que las LAWs comparadas son muy diferentes morfológicamente.	34
Figura 3.9: Evolución temporal del IRM (abajo) obtenido para una fragmento de EGM concreto (arriba). Cada círculo representa un valor del IRM, que esta asociado a la activación que tiene lugar en el instante temporal en que aparece. Para obtener este valor, la activación se compara con las 9 activaciones anteriores.	35
Figura 3.10: En a) se muestra un ejemplo de desalineamiento entre dos activaciones de morfología similar debido a la diferencia morfológica que presenta el preprocesado de Botteron para dichas activaciones, que provoca que se detecten diferentes instantes de activación, como se observa en b).	36

Figura 3.11: En a) se muestran dos activaciones muy similares morfológicamente, aunque desalineadas. Como se observa en b), la covarianza presenta un pico en el intervalo ± 10 ms, por lo que en c) se corrige la posición de la segunda activación (negro) obteniéndose así una distancia mucho menor. En d) se observa que la elevada distancia que se obtiene es debida a la diferencia morfológica de las activaciones, por lo que en e) no aparece un pico de la covarianza en ± 10 ms y no es necesario alinear en f).....	37
Figura 3.12: Evolución temporal del IRM (panel inferior) después de corregir el alineamiento de las activaciones (rojo) frente al IRM antes de corregir el alineamiento (negro), ambos obtenidos para el mismo fragmento de EGM (panel superior).	38
Figura 3.13: A pesar de que aparecen dos grupos de activaciones muy similares, el IRM desciende de forma brusca, ya que la morfología de los dos grupos de activaciones es diferente entre sí.....	39
Figura 3.14: Representación de la evolución temporal del IRM suavizado (rojo) superpuesta a la del IRM (negro), para un fragmento de señal dado. Puede observarse como se eliminan los cambios bruscos del IRM.....	40
Figura 3.15: Ejemplo de selección del mejor intervalo como el punto en el que se maximiza el RMS de alguno de los índices de regularidad en todos los registros de un paciente de forma simultánea. Recordemos que cada muestra corresponde a un valor calculado en un intervalo de 10 segundos.....	41
Figura 3.16: Evolución temporal del IRM en función del umbral empleado.....	42
Figura 4.1: IRM vs IO cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.	45
Figura 4.2: IRM vs IQR cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.....	46
Figura 4.3: IO vs IQR cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.	47
Figura 4.4: De arriba a abajo: IRM vs IO, IRM vs IQR e IO vs IQR cuando se utiliza el IO para seleccionar el mejor intervalo.	49
Figura 4.5: Gráficos de Bland-Altman enfrentando cada índice consigo mismo cuando el criterio de selección es el IRM y cuando es el IO. De arriba abajo: IRM, IO e IQR.	50
Figura 4.6: Gráficos de Bland-Altman enfrentando el IRM con el IO a) cuando el criterio de selección es el IRM y b) cuando el criterio de selección es el IO.	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1: Características de los pacientes pertenecientes a la base de datos estudiada. VPI y VPD hacen referencia a venas pulmonares izquierdas y derechas, respectivamente.	24
---	----

Tabla 4.1: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IRM utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo.....	43
---	----

Tabla 4.2: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IO y para el IQR del ACL utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.....	44
--	----

Tabla 4.3: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IRM, la mediana del IO y para el IQR del ACL utilizando el IO para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *. N/A indica No Aplicable.....	44
--	----

Tabla 4.4: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IO, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.....	46
---	----

Tabla 4.5: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IQR, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.....	46
---	----

Tabla 4.6: Resultados estadísticos de la regresión entre el IO y el IQR, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.....	47
---	----

Tabla 4.7: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IO, el IRM y el IQR y el IO y el IQR, utilizando el IO para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *. N/A indica No Aplicable.	48
--	----

Tabla 4.8: Índice de concordancia de Lin para los diferentes índices estudiados cuando se compara cada índice consigo mismo utilizando los dos criterios para seleccionar el mejor intervalo.....	51
---	----

Tabla 4.9: Índice de concordancia de Lin de la comparación del IRM con el IO cuando se usan los diferentes criterios para seleccionar el mejor intervalo.	51
--	----

Tabla A.1: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IRM para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....	61
---	----

Tabla A.2: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IO para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....	62
--	----

Tabla A.3: Resultados del test de Wilcoxon del IQR del ACL para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....	63
---	----

Tabla A.4: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IRM para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.....	64
--	----

Tabla A.5: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IO y del IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO. En este caso los resultados no se modifican con ninguno de los umbrales estudiados, ya que el mejor intervalo se selecciona utilizando el IO y no el IRM.....	64
---	----

Tabla A.6: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IO cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....	65
--	----

Tabla A.7: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IO cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.....	66
---	----

<i>Tabla A.8: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla A.9: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla A.10: Valores resultantes de la regresión entre el IO y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla A.11: Valores resultantes de la regresión entre el IO y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.....</i>	<i>69</i>

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACL	Activation Cycle Length (Longitud del ciclo de activación)
DEP	Densidad espectral de potencia
ECG	Electrocardiograma
EGM	Electrograma
FA	Fibrilación auricular
FD	Frecuencia dominante
IC	Intervalo de confianza
IO	Índice de organización
IQR	Interquartile range (Rango intercuartílico)
IR	Índice de regularidad
IRM	Índice de regularidad morfológica
LAW	Local activation wave (Onda de activación local)
NAV	Nodo aurículoventricular
NS	Nodo sinusal
TFG	Trabajo fin de grado
VPD	Vena pulmonar derecha
VPI	Vena pulmonar izquierda

1. INTRODUCCIÓN

El corazón humano es el órgano principal del aparato circulatorio, actuando a modo de bomba para distribuir la sangre por todo el organismo a través de los vasos sanguíneos. Por este motivo, un mal funcionamiento del mismo podría tener consecuencias fatales, por lo que el estudio de su fisiología es necesario para entender los mecanismos de las diferentes cardiopatías.

Es posible obtener información sobre el funcionamiento electrofisiológico del corazón adquiriendo señales mediante electrodos, bien en la superficie del cuerpo o bien directamente en contacto con el músculo cardíaco. Si bien un cardiólogo entrenado es capaz de extraer información de estas señales, la aplicación de técnicas de procesamiento de señal puede ayudar a la interpretación de los mecanismos en funcionamiento subyacentes a las diferentes cardiopatías.

A lo largo de este apartado, se introducirán brevemente la anatomía y la electrofisiología cardíacas, así como los mecanismos de generación y mantenimiento de las taquicardias supraventriculares en general y de la fibrilación auricular (FA) en particular, siendo esta última el objeto de estudio en este trabajo fin de grado (TFG).

1.1. Motivación

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Sólo en EE.UU., un 33.6% de las muertes que tuvieron lugar en el año 2007 fueron debidas a enfermedades cardiovasculares [1]. La FA es una de las enfermedades cardiovasculares más extendidas, así como la arritmia más común, ya que es la causa de aproximadamente un tercio de los ingresos debidos a trastornos del ritmo cardíaco. Además, se ha estimado que el número de ingresos debidos a la FA ha aumentado un 60% en las últimas dos décadas, lo que principalmente se debe al envejecimiento de la población, ya que las personas mayores constituyen uno de los grupos de riesgo mayoritarios de las enfermedades cardiovasculares en general, y de la FA en particular [1, 2]. Se ha estimado que más de 2.3 millones de personas en América del Norte y más de 4.5 millones de personas en la Unión Europea padecen algún tipo de FA [3], y por lo tanto constituye un importante problema tanto en el ámbito sanitario como en el económico.

Es por ello que en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para comprender mejor el funcionamiento de la FA así como las causas que la provocan. En estos estudios, se han propuesto una gran variedad de algoritmos que, aplicando técnicas de procesamiento de señal, han tratado de alcanzar estos objetivos mediante el análisis de señales intracardíacas o electrogramas (EGM) durante episodios de FA en el dominio de la

frecuencia [4, 5], en el dominio temporal [6], o empleando medidas basadas en correlaciones [7].

A pesar de que se concibe la FA como una arritmia totalmente caótica y desordenada [8], otros estudios indican que podrían existir ciertos patrones de regularidad subyacentes [9], y la mayoría de los estudios mencionados más arriba se han centrado en medir la organización de los episodios de FA, ya sea de manera global en toda la superficie auricular o de forma localizada. Uno de los principales objetivos de estos estudios es tratar de mejorar los procedimientos de ablación, tratamiento principal para eliminar los focos que producen la FA [10], o aumentar la eficacia de la cardioversión [4].

1.2. Anatomía cardíaca

El corazón es un órgano de forma piramidal situado en la cavidad torácica y compuesto principalmente por tejido muscular, además de por tejido conectivo y fibroso [11]. Constituye el órgano más importante del sistema circulatorio, el cuál presenta dos circuitos independientes, como se muestra en la Figura 1.1. Se conoce como circulación mayor al circuito que recorre la sangre cargada de oxígeno para distribuirse por la totalidad del organismo. Este circuito tiene su origen en el ventrículo izquierdo y finaliza en la aurícula derecha, donde la sangre que llega es pobre en oxígeno. Por otro lado, la circulación menor es el circuito que recorre la sangre desde el corazón a los pulmones, donde la sangre pobre en oxígeno intercambia CO_2 por oxígeno, para volver después al corazón. La circulación menor comienza en el ventrículo derecho y finaliza en la aurícula izquierda.

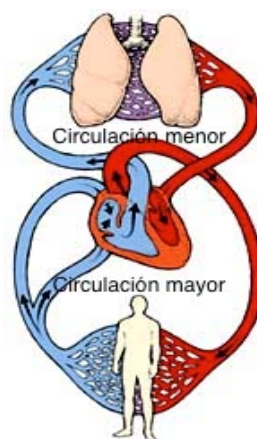


Figura 1.1: Circuitos de circulación mayor y menor del aparato circulatorio.

El corazón se divide en cuatro cavidades, dos izquierdas y dos derechas, separadas por un tabique medial: las dos cavidades superiores se conocen como aurículas, mientras que las inferiores se denominan ventrículos. En la Figura 1.2, se muestra una visión anatómica más completa del corazón.

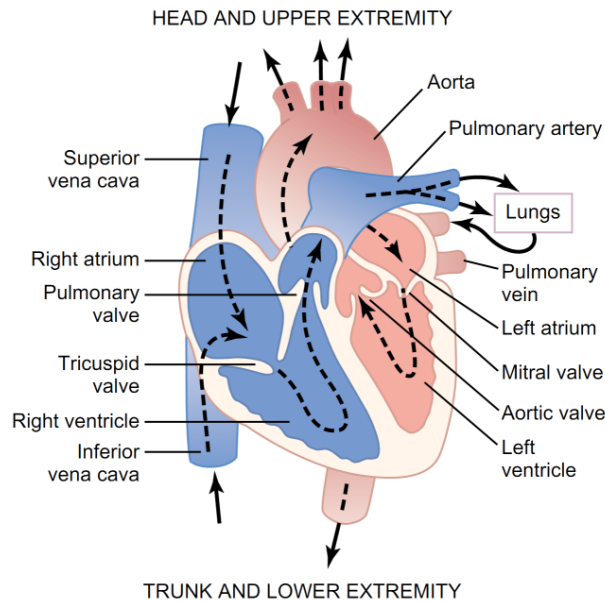


Figura 1.2: Anatomía del corazón (reproducida de [11]).

El funcionamiento mecánico del corazón consta de dos fases: diástole y sístole. Durante la diástole, las aurículas se contraen para llenar los ventrículos de sangre. Una vez finalizada la diástole, comienza la sístole, en la que los ventrículos se contraen para bombear la sangre al resto del organismo.

1.3. Electrofisiología cardíaca

El funcionamiento eléctrico del corazón es un mecanismo muy complejo, siendo el responsable de la actividad mecánica del mismo. En la Figura 1.3 (a) se muestran de manera esquemática las estructuras anatómicas que intervienen en este proceso.

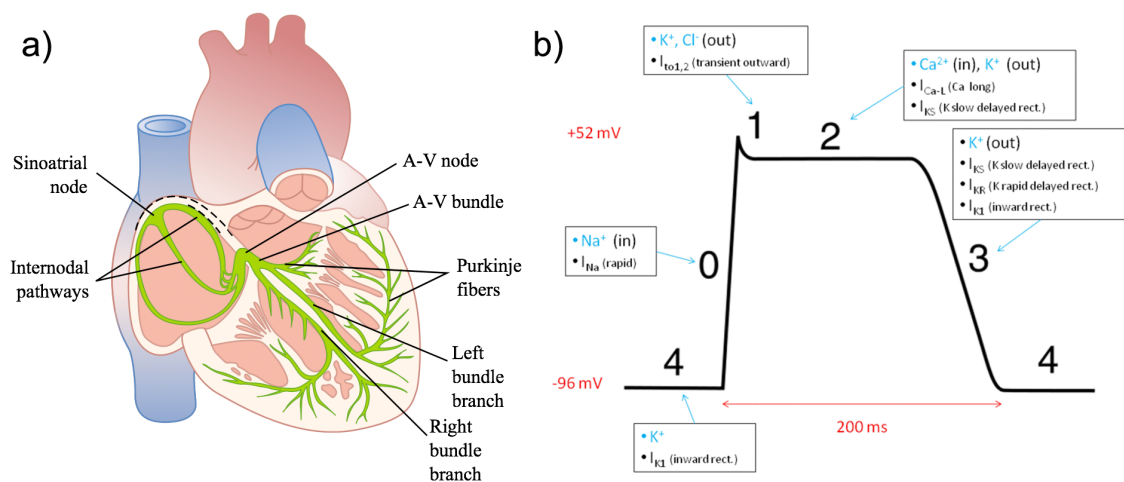


Figura 1.3: En a) se muestra el esquema de conducción eléctrica del corazón (reproducida y modificada de [11]), mientras que en b) puede apreciarse el potencial de acción cardíaco y los intercambios iónicos que lo generan.

El corazón tiene diferentes tipos de células, algunas de las cuales están especializadas en la conducción de impulsos eléctricos o potenciales de acción: un potencial de acción ocurre debido a cambios en la concentración de los iones fuera y dentro de las células, provocando cambios en el potencial de membrana celular. Cada potencial de acción (véase Figura 1.3 (b)) comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana negativo en estado de reposo hasta un potencial positivo (despolarización), seguido por un período de tiempo en el que el potencial se mantiene prácticamente constante (fase de “plateau” o meseta) y finaliza con una transición más suave hacia el potencial de reposo (repolarización) [11]. Es en el nodo sinusal o sinoauricular (NS) donde se generan estos impulsos eléctricos que se propagan por las paredes auriculares, actuando como marcapasos natural del corazón. A la propagación de estos impulsos se la conoce también como frente de activación, ya que su función es la de despolarizar todas las células cardíacas provocando su contracción durante un latido cardíaco.

Cuando todas las células de las aurículas se encuentran despolarizadas, las aurículas se contraen, llenando así los ventrículos de sangre, y acto seguido tiene lugar una fase de repolarización en la que las células cardíacas se preparan para poder volver a conducir un nuevo impulso eléctrico. Al tiempo transcurrido entre que una célula está despolarizada y puede volver a estarlo se le denomina período refractario.

El impulso eléctrico producido por el NS no puede alcanzar los ventrículos, ya que la pared que los separa de las aurículas actúa como aislante eléctrico. Sin embargo, este impulso alcanza el nodo aurículoventricular (NAV), que será el encargado de propagarlo a los ventrículos. Esta propagación se realiza mediante unos canales de conducción rápida (haz de His y fibras de Purkinje) que distribuyen el impulso eléctrico de forma homogénea a todas las células del ventrículo, provocando su contracción sincrónica y el bombeo de la sangre al resto del cuerpo.

1.4. Alteraciones del ritmo cardíaco

El ritmo cardíaco durante el funcionamiento normal del corazón se conoce como ritmo sinusal. Cuando el corazón está funcionando a un ritmo distinto del sinusal, decimos que se produce una arritmia.

1.4.1. Arritmias

Las desviaciones sobre el ritmo sinusal pueden ser en dos sentidos: si el ritmo cardíaco es inferior al sinusal (por debajo de 50 latidos/minuto) se denomina bradiarritmia, mientras que si es superior a este (por encima de 100 latidos/minuto) se denomina taquiarritmia. A su vez, las taquiarritmias pueden clasificarse en supraventriculares y

ventriculares, dependiendo de si se producen en las aurículas o en los ventrículos respectivamente.

También pueden diferenciarse tipos de taquiarritmias en función de los mecanismos de mantenimiento de las mismas: si se han producido por un aumento de la automaticidad de las células especializadas para la generación de impulsos cardíacos hablaremos de taquicardia, mientras que si el mecanismo de mantenimiento consiste en uno o varios circuitos eléctricos de reentrada hablaremos de flutter o fibrilación respectivamente [11].

1.4.2. Fibrilación auricular

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una contracción descoordinada de las aurículas y una respuesta irregular de los ventrículos como se muestra Figura 1.4 (b). La contracción desordenada de las aurículas provoca un deterioro de la función mecánica de las mismas [12], lo que termina por ocasionar un bombeo ineficiente de sangre por parte del corazón. Durante la FA, las aurículas se contraen de forma caótica a una frecuencia de 400-700 latidos/minuto.

A pesar de que la FA no es mortal en sí misma, provoca que los ventrículos sólo se llenen de forma parcial, lo que resulta en un latido ineficiente [11], aumentando así la probabilidad de que se produzcan trombos por estancamiento de la sangre en las cavidades cardíacas, lo que podría desembocar en casos de accidente cerebro-vascular [13].

Los mecanismos que originan la fibrilación auricular se encuentran en continua investigación, ya que se cree que esta puede estar ocasionada por uno o varios focos ectópicos y circuitos de reentrada [14-16]. En la Figura 1.4 se muestra el comportamiento eléctrico del corazón durante FA frente al comportamiento durante ritmo sinusal.

Aunque existen diferentes clasificaciones de la FA [10, 12, 17], una de las clasificaciones más extendidas en el ámbito clínico atiende a la frecuencia de duración y recaída de casos de FA en el paciente [12], a saber:

- FA Paroxística: normalmente se trata de la primera fase de la FA y suele revertir en un intervalo de 24 horas a una semana.
- FA Persistente: no termina en un plazo de una semana, por lo que requiere de tratamiento farmacológico o cardioversión para devolver el ritmo sinusal. Puede generarse como un episodio aislado de FA o haberse desarrollado a partir de una FA paroxística.
- FA Permanente: se trata de un estado avanzado de la FA, no puede corregirse con tratamiento farmacológico y vuelve a producirse en un período corto de tiempo tras practicar una cardioversión.

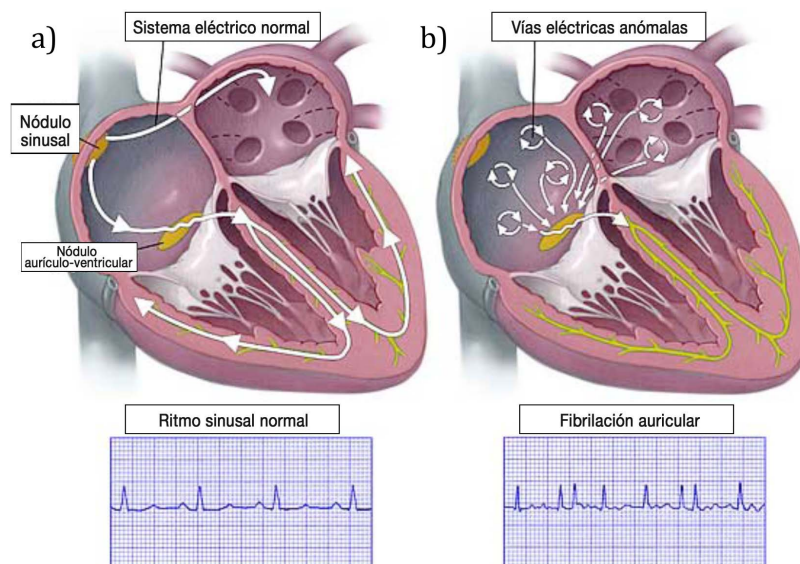


Figura 1.4: Comportamiento eléctrico del corazón durante a) ritmo sinusal y b) FA.

Se ha podido observar que la FA paroxística presenta tasas de fibrilación más bajas y es más estable que la FA persistente o permanente, por lo que parece tener una mayor organización espacial que estas [18]. La evolución de las diferentes fases de una FA puede observarse en la Figura 1.5.

En caso de que la FA no pueda ser revertida mediante tratamiento farmacológico o cardioversión, será necesario aplicar tratamientos de ablación, cuyo objetivo es eliminar el/los foco/s que producen la FA mediante radiofrecuencia o crioterapia [10]. La ablación cardíaca es una intervención clínica que consiste en quemar ciertas zonas del corazón utilizando para ello un catéter introducido por vía venosa (normalmente a través de la vena femoral), y que se utiliza para aplicar energía en los puntos del corazón identificados como problemáticos. Actualmente, la estrategia de ablación más común es el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, consideradas uno de los principales focos que podrían provocar la FA [10].

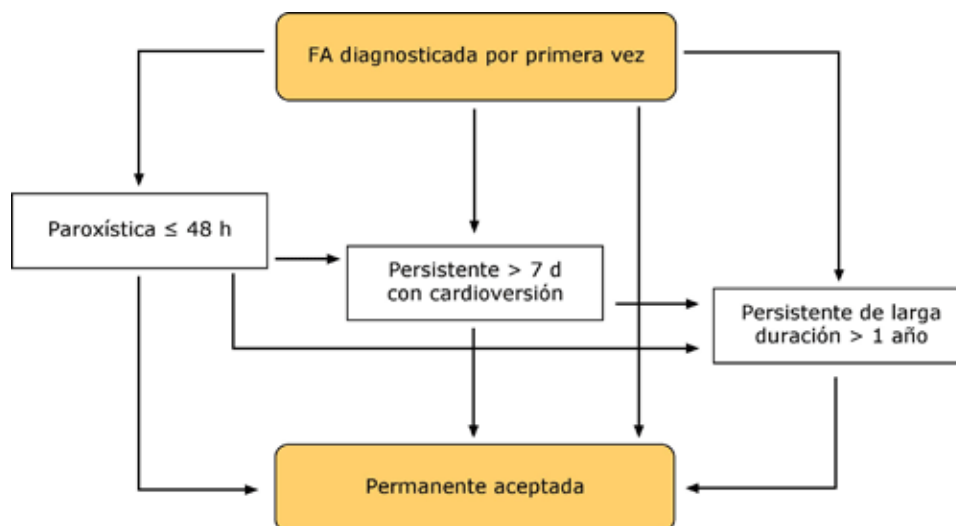


Figura 1.5: Relación y evolución de los diferentes tipos de FA.

1.5. Objetivos e hipótesis

El objetivo principal de este TFG es caracterizar las diferencias entre la FA paroxística y la FA persistente/permanente mediante el análisis de la morfología de las señales EGM en la base de datos de la que se dispone.

La hipótesis de partida que nos lleva a plantearnos esta posibilidad es que la FA paroxística, debido a su naturaleza espontánea y su menor duración que los otros tipos de FA, debería presentar actividad focal o circuitos de reentrada más regulares, mientras que los mecanismos de mantenimiento de una FA persistente o permanente presentarán un comportamiento más caótico, y con una menor organización espacial [18].

Actualmente, la mayoría de los análisis de las señales EGM cuyo objetivo es estudiar su regularidad se centran en el dominio de la frecuencia, aunque estos métodos tienen sus limitaciones. Sin embargo, *Faes et al.* proponen en [19] un método para analizar la regularidad morfológica de señales EGM en pacientes que presentan FA, con el objetivo de clasificar la FA en una serie de subcategorías siguiendo la clasificación de *Wells et al.* [17], quienes distinguen entre 4 tipos de FA en función de la morfología de las activaciones EGM. La hipótesis de partida propuesta en [19] es que diferentes morfologías representan diferentes mecanismos que generan una actividad eléctrica anómala, por lo que un análisis morfológico podría ser de utilidad para establecer una clasificación de la FA.

Es lógico suponer que un frente de activación ocasionado por un foco o un circuito de reentrada regular, presentará una morfología igualmente regular, mientras que un frente de activación caótico o que se ve alterado por la presencia de otros circuitos de reentrada también caóticos presentará una morfología poco regular.

Uniendo la hipótesis presentada en [19] con nuestra hipótesis de partida, en este TFG se propone implementar el método planteado en [19] y su posible adaptación y aplicación para comprobar su validez a la hora de diferenciar los casos de FA paroxística de los casos de FA permanente/persistente.

2. MATERIALES

A lo largo de este apartado se presenta la base de datos utilizada en el transcurso del TFG, así como la metodología de adquisición de los registros que componen dicha base de datos.

2.1. Base de datos

La base de datos que se utiliza en este TFG corresponde a pacientes diagnosticados con diferentes tipos de FA, a los que se les practicó un procedimiento de ablación y aislamiento de las venas pulmonares en la Unidad de Cardiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

2.1.1. Adquisición de los EGM

Las adquisiciones realizadas constan tanto de electrocardiograma (ECG) superficial como de diferentes señales EGM bipolares obtenidas mediante diferentes catéteres durante el procedimiento de ablación, a una frecuencia de muestreo de 977 Hz.

El análisis realizado en este TFG se centrará exclusivamente en las señales EGM obtenidas con un catéter circular Lasso® (Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) como el que se muestra en la Figura 2.1(a), y en concreto en las señales obtenidas en las inserciones de las venas pulmonares de la aurícula izquierda como se muestra en la Figura 2.1(b).

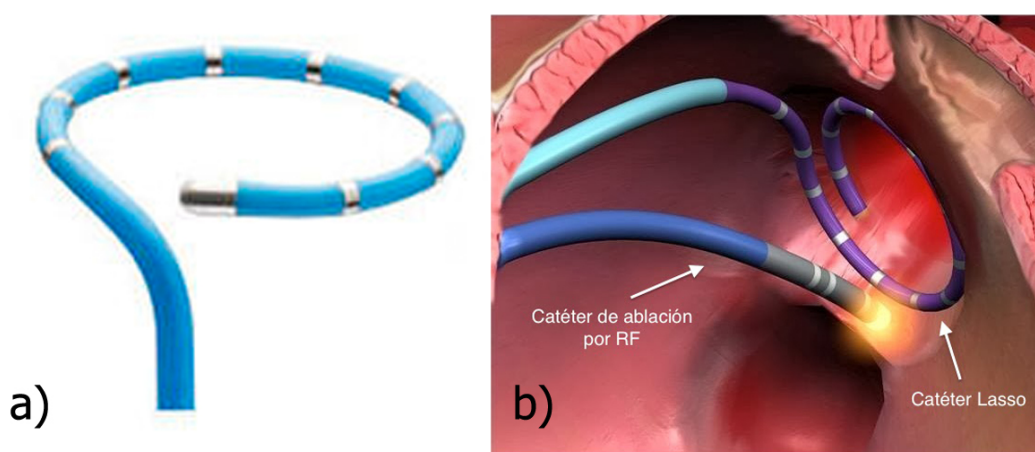


Figura 2.1: a) Catéter circular Lasso®. En b) se muestra el empleo de un catéter Lasso para mapear la inserción de una vena pulmonar durante un procedimiento de ablación por radiofrecuencia.

2.1.2. Características de los pacientes

En la Tabla 2.1 se muestran resumidas las características de los pacientes estudiados en este TFG. Los pacientes están clasificados en dos grandes grupos: pacientes con FA paroxística y pacientes con FA persistente o permanente.

	FA Paroxística	FA Persistente/Permanente
Número de pacientes	38	32
Longitud media registro (s)	73.50 ± 44.35	90.13 ± 53.40
Localización del Lasso:		
• VPI	41	43
• VPD	39	33
Total	80	76

Tabla 2.1: Características de los pacientes pertenecientes a la base de datos estudiada. VPI y VPD hacen referencia a venas pulmonares izquierdas y derechas, respectivamente.

En la Figura 2.2 se muestra un ejemplo de las señales obtenidas de los pacientes de la base de datos a estudio durante la intervención.

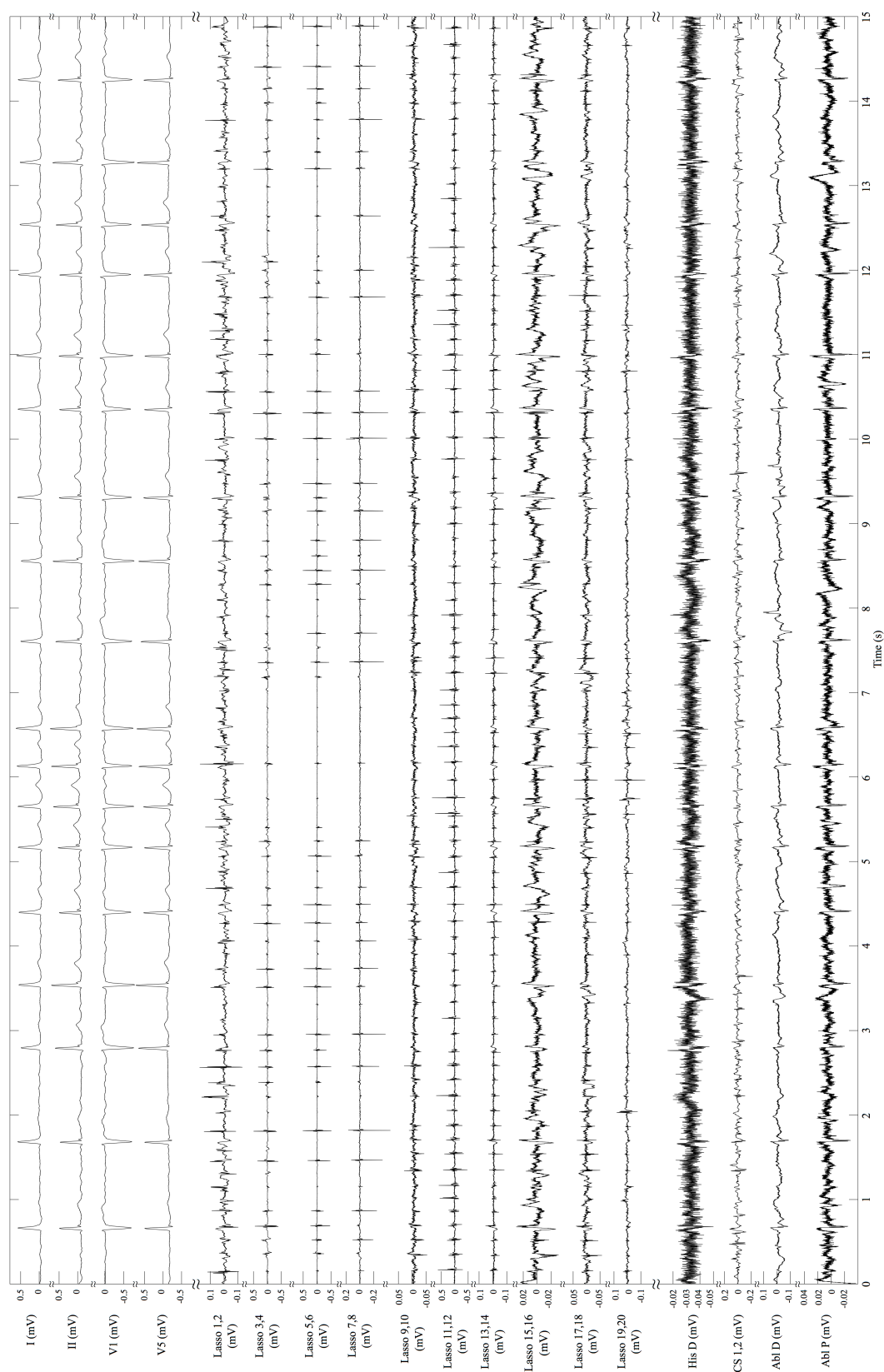


Figura 2.2: Registros obtenidos para un paciente durante la intervención. Este registro contiene las derivaciones ECG I, II, V1 y V5; derivaciones procedentes de un catéter Lasso®; derivaciones EGM procedentes de catéteres colocados en el haz de His (HisD) y en el seno coronario (CS) así como derivaciones EGM del catéter de mapeo y ablación (AblD y AblP). Las siglas D y P hacen referencia al electrodo distal y proximal del catéter, respectivamente.

3. MÉTODOS

En este apartado se detalla el proceso que se ha seguido en la elaboración del TFG, así como los diferentes elementos estudiados.

En primer lugar, fue necesario un estudio bibliográfico, tanto de la anatomía como de la electrofisiología del corazón, con el objetivo de comprender mejor el funcionamiento del mismo en ritmo sinusal y estudiar las diferentes hipótesis formuladas acerca de los mecanismos de generación y mantenimiento de la FA. A continuación, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica, esta vez para comprobar el estado del arte y las técnicas empleadas para evaluar la regularidad de las activaciones auriculares.

Por último, se implementó el algoritmo propuesto en [19], para comprobar su funcionamiento y, posteriormente, introducir las modificaciones necesarias para adaptarlo al caso de estudio del presente TFG. Después de estudiar y analizar estadísticamente los resultados obtenidos, también se realizó una comparación con otros métodos encontrados en la bibliografía [4, 5].

En lo referente a los requisitos de software y hardware utilizados, toda la programación del algoritmo de análisis de regularidad morfológica, así como la obtención y evaluación de resultados numéricos se ha llevado a cabo utilizando el software informático MatLab. Por otro lado, también se ha utilizado el cluster “Hermes” del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), con el objetivo de paralelizar el código generado para reducir el tiempo de ejecución (muy elevado en algunos de los cálculos realizados) en la medida de lo posible.

3.1. Preprocesado

Debido a que la adquisición de los EGM se realiza mediante catéteres intracardíacos en contacto directo con el miocardio, las señales obtenidas pueden estar contaminadas por diferentes tipos de ruido y de procedencia muy diversa (ruido eléctrico del propio miocardio al contraerse, ruido procedente de las contracciones ventriculares, etc.) [20]. Además, debido a que la aurícula se mantiene en constante movimiento, resulta muy difícil mantener los catéteres fijos en un mismo sitio, por lo que es posible que las señales registradas por algunos de los electrodos sean especialmente ruidosas o incluso que dejen de estar en contacto con la pared auricular, lo que provocaría que los fragmentos de señal obtenidos en estas circunstancias fueran inservibles.

Es por estos motivos por lo que resulta necesario realizar un preprocesado de la señal, para eliminar, en la medida de lo posible, el ruido, y posibilitar la detección de las activaciones auriculares. Un procedimiento de preprocesado de las señales EGM muy

extendido es el propuesto por Botteron y Smith [7]. Los pasos que sigue este procedimiento son:

1. Filtrado paso banda usando un filtro Butterworth de cuarto orden con frecuencias de corte a 40 y 250 Hz.
2. Rectificación de la señal filtrada.
3. Filtrado paso bajo de la señal rectificada utilizando un filtro Butterworth de cuarto orden con frecuencia de corte a 20 Hz.

Este preprocesado tiene un doble objetivo: 1) simplificar la representación de la señal EGM a la vez que realzar su naturaleza paso-banda y 2) eliminar tanto la línea de base como el ruido de alta frecuencia, conservando las componentes frecuenciales relacionadas con la activación cardíaca. El efecto de las diferentes etapas de este método en una señal EGM se muestra en la Figura 3.1.

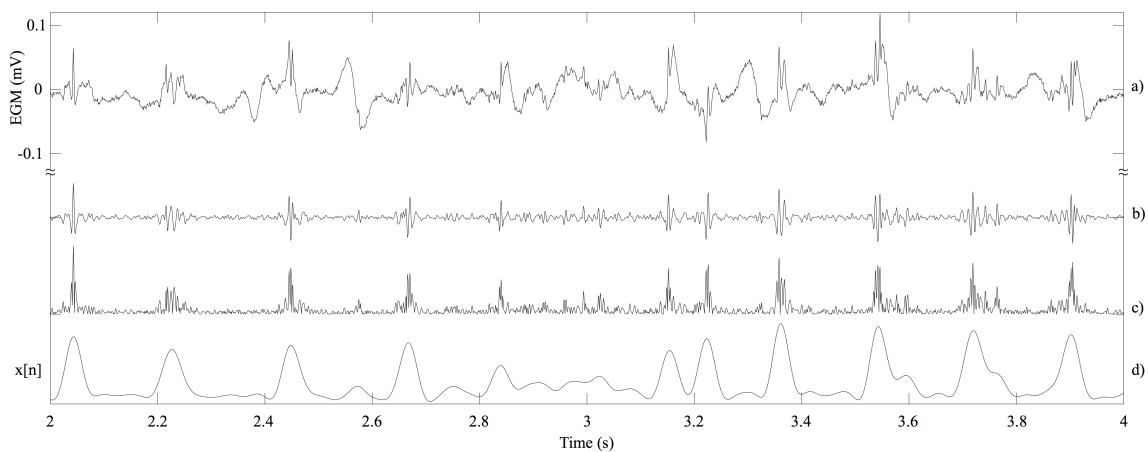


Figura 3.1: Etapas del preprocesado de la señal EGM: a) señal original, b) filtrado paso-banda, c) rectificado y d) filtrado paso-bajo.

3.2. Estado del arte: medida de la regularidad en el dominio frecuencial

Debido a que no existen definiciones estrictas de regularidad y organización de la FA, se han propuesto numerosas estrategias para su caracterización, incluyendo análisis frecuenciales tanto monovariantes como bivariantes, así como técnicas basadas en correlación, predicción lineal o análisis no lineal [18, 19, 21].

En concreto, las técnicas más utilizadas en la definición y estudio de la regularidad y organización de la señal EGM son las que se basan en su análisis en el dominio frecuencial. Para motivar el hecho de que este TFG se centre en el dominio temporal, se procede a describir y comentar los índices de regularidad más utilizados en la bibliografía [4, 5].

3.2.1. Índices clásicos

Estudios recientes en el campo de la electrofisiología han demostrado que la FA está causada por uno o varios frentes de onda principales de alta frecuencia [5]. Es por esta razón por la que el estudio de la FA se ha enfocado tradicionalmente desde el dominio de la frecuencia, basándose en lo que se conoce como Frecuencia Dominante (FD). Esta FD representa la frecuencia cardíaca local [5], por lo que su estudio puede ser utilizado para localizar focos ectópicos de la FA, facilitando así los procedimientos de ablación [22].

La FD se puede obtener a partir de la densidad espectral de potencia (DEP) estimada, para lo cual se utiliza el método de Welch para periodogramas modificados [23]. Cada señal EGM se divide en N segmentos, cada uno de los cuales vuelve a dividirse en M subsegmentos de L muestras, con un desplazamiento D entre ellos. Se define la DEP estimada del segmento k -ésimo de longitud N de una señal $x[n]$ como:

$$\hat{S}_{x,k}(e^{j\omega}) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \hat{S}_k^{(i)}(e^{j\omega}), \quad (1)$$

donde $\hat{S}_k^{(i)}(e^{j\omega})$ es el i -ésimo periodograma modificado, definido como:

$$\hat{S}_k^{(i)}(e^{j\omega}) = \frac{1}{LU} \left| \sum_{n=0}^{L-1} w[n] x_k[n + iD] e^{-j\omega n} \right|^2, \quad (2)$$

donde L es la longitud del subsegmento i -ésimo del k -ésimo segmento $x_k[n]$ y la ventana $w[n]$ utilizada ($L < N$), D es el desplazamiento entre subsegmentos consecutivos, y U es la potencia de la ventana utilizada. Este proceso se repite para cada segmento k obteniendo una representación tiempo-frecuencia que nos permite analizar la evolución de las componentes frecuenciales con el tiempo.

A partir de la ecuación (1), se define la FD como:

$$FD(k) = \frac{f_s}{2\pi} \cdot \arg \max_{\omega} \left[\hat{S}_{x,k}(e^{j\omega}) \right]_{\omega \in (\omega_L, \omega_U)}, \quad (3)$$

donde $\omega_L = 2Hz \cdot 2\pi/f_s$ y $\omega_U = \pi$ con f_s la frecuencia de muestreo de $x[n]$. En la Figura 3.2 se muestra un ejemplo de estimación de la DEP tiempo-frecuencia y obtención de la FD.

Dado que se considera que los mecanismos subyacentes a la FA parecen seguir ciertos patrones de regularidad [4], se han definido diferentes índices que persiguen medir esta regularidad a partir de la DEP y la FD, como es el caso del Índice de Regularidad (IR) o el Índice de Organización (IO).

El IR se define como la división de la potencia total en $FD \pm 0.75$ Hz y la potencia total entre $f_L = \omega_L \cdot f_s/2\pi$ y $f_U = f_s/2$ [5] (véase Figura 3.3(a)). Por otro lado, se define el IO como la división de la potencia total en torno a la FD y sus armónicos y la potencia total de la banda de interés [4] (véase Figura 3.3(b)). Debido a que, como se muestra en la

ecuación (3), la FD se define para el segmento k-ésimo, el IR y el IO también se definen para cada segmento k.

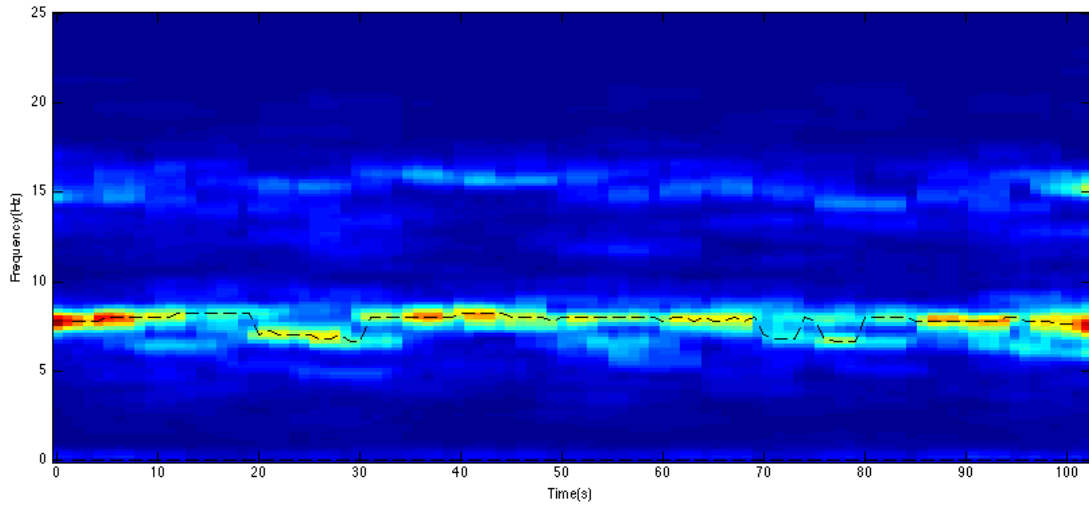


Figura 3.2: Cálculo del espectrograma de una señal EGM mediante el método de Welch para periodogramas modificados. La FD aparece marcada con una línea punteada.

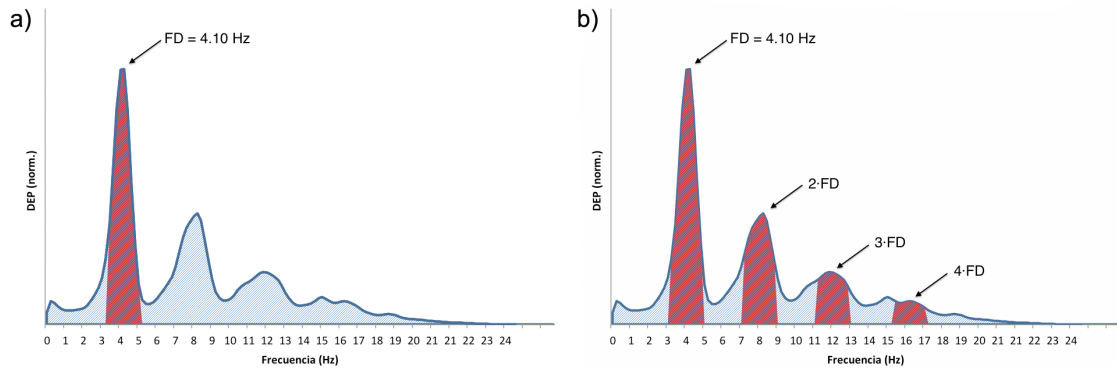


Figura 3.3: Cálculo de los índices espectrales a partir de la DEP estimada de un segmento n_k como la división del área con rayado rojo entre el área con rayado azul: a) cálculo del IR y b) cálculo del IO. La FD y sus armónicos están señalados mediante flechas.

3.2.2. ¿Por qué trabajar en el dominio temporal?

Los índices presentados anteriormente presentan una importante dependencia con las componentes frecuenciales existentes, que no dependen exclusivamente de la evolución de la FA, sino también de muchas otras circunstancias.

El IR es un índice que mide la regularidad de las señales en términos de su periodicidad, por lo que decrece a medida que la FD disminuye, debido a la aparición de sucesivos armónicos en el espectro (ver Figura 3.4). Es por ello por lo que se define el IO, que tiene en cuenta los armónicos. En este caso, se ha demostrado una dependencia entre el valor del IO y el número de circuitos de reentrada existente [5]. En concreto, si el número de

circuitos de reentrada aumenta, existirán un mayor número de componentes frecuenciales en el espectro de la señal, lo que implicará una disminución del IO (ver Figura 3.5).

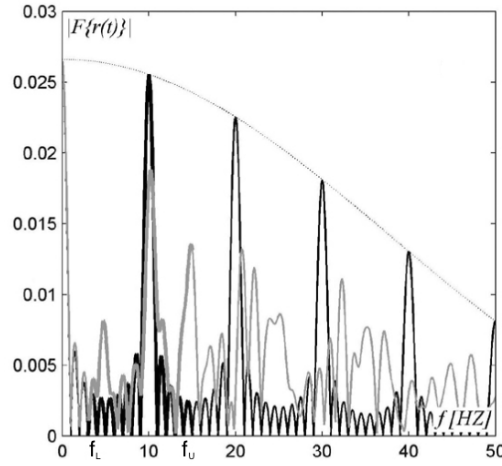


Figura 3.4: Módulo del espectro de dos secuencias de activaciones, una periódica (en negro) y una irregular (en gris). La banda f_L - f_U analizada está marcada en negrita (reproducida de [5]).

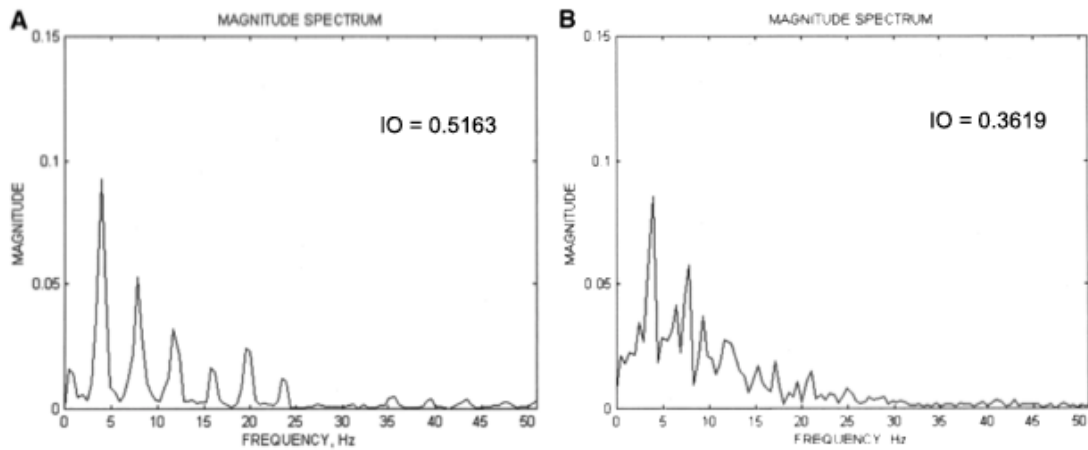


Figura 3.5: Módulo del espectro de dos secuencias de activaciones diferentes. En A se aprecia una señal periódica, con poca potencia entre picos, por lo que presenta un IO más elevado que en B, donde aparecen niveles altos de potencia entre picos, por lo que se trata de una secuencia menos organizada (reproducida de [24]).

Además, en el preprocesado que se aplica a las señales en estos estudios se introduce un filtrado, por lo que estamos modificando el espectro de la señal y, al no evaluar directamente la morfología de las activaciones, se limita la capacidad de análisis de estos métodos [25]. Es por estos motivos por los que en [19] se propone un método independiente de las medidas basadas en el dominio frecuencial.

3.3. Índice de regularidad morfológica (IRM)

Faes et al. [19] proponen una medida de la regularidad de una señal EGM basándose exclusivamente en la morfología de las activaciones bipolares. A pesar de que en [19] se usa

una clasificación en tipos de FA diferente de la que se dispone en este TFG, es imprescindible entender el funcionamiento del algoritmo para aplicarlo correctamente a la base de datos disponible, y proponer los ajustes y modificaciones necesarios para adaptarlo a las particularidades de esta.

3.3.1. Detección de activaciones

Después de realizar el preprocesado de los EGM, será necesario determinar los instantes en los que se activa el miocardio, ya que estos instantes constituyen un elemento básico para analizar la regularidad morfológica de las señales EGM en [19]. Para ello, en este TFG, se usará un detector de activaciones EGM basado en la transformación wavelet y desarrollado por el grupo BSICoS de la Universidad de Zaragoza [26]. Un ejemplo de detección de los instantes de activación puede apreciarse en la Figura 3.6.

Una vez determinado el instante temporal en que se produce cada activación, se define una onda de activación local (LAW, Local Activation Wave) como una ventana de N muestras, centrada en el instante en que ocurre una activación. En este TFG, se escoge una ventana temporal de 90 ms, como se muestra en la Figura 3.7, la cual se considera suficiente para abarcar por completo una activación y también adecuado para que no se incluyan dos activaciones diferentes en la misma ventana, ya que los miocitos auriculares no pueden activarse a una frecuencia suficiente como para que la distancia entre activaciones fuera menor que esta ventana [12].

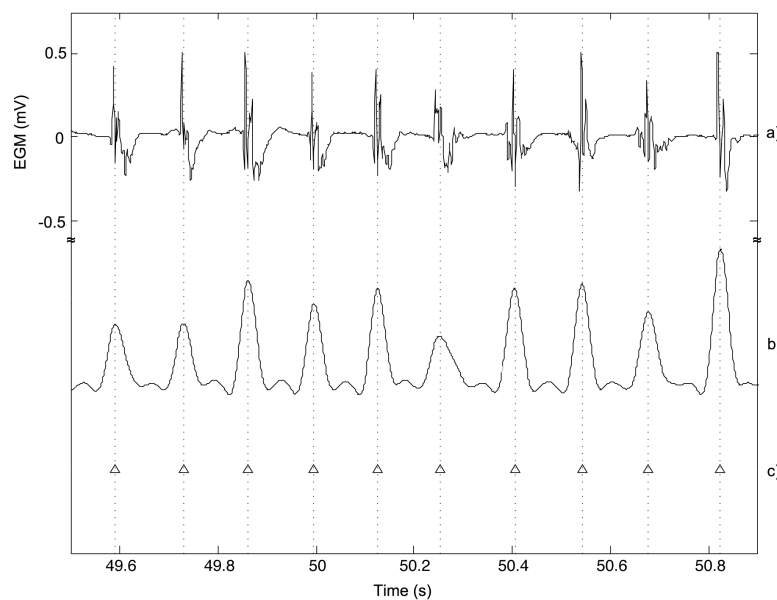


Figura 3.6: Ejemplo de detección de los instantes de activación tras el preprocesado utilizando el algoritmo basado en wavelet [26]: a) señal EGM original, b) señal preprocesada y c) instantes de activación detectados.

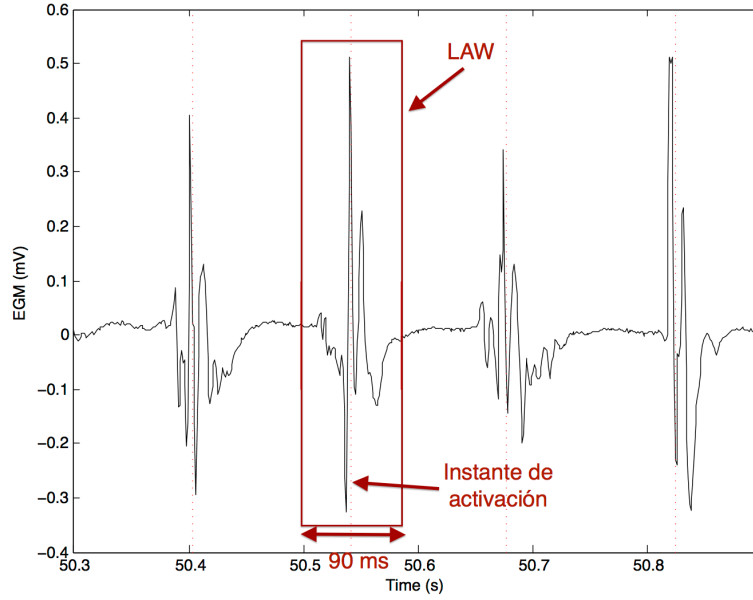


Figura 3.7: Ventana de 90 ms, centrada en el instante de activación detectado, con la que se define una LAW en este TFG.

Para evitar que la amplitud de las diferentes LAWs pueda condicionar la medida de la regularidad, se normaliza cada LAW con la norma euclídea en un espacio N-dimensional, i.e., se normalizan de forma que tengan energía unidad, siguiendo:

$$\mathbf{s}_i = \frac{\mathbf{x}_i}{\|\mathbf{x}_i\|}, \quad (4)$$

donde \mathbf{x}_i representa el vector de N muestras de la i-ésima LAW en consideración, y $\|\cdot\|$ hace referencia a la norma euclídea. Cada LAW normalizada se representa como un vector columna \mathbf{s}_i , de longitud N muestras.

3.3.2. Cálculo del IRM

Una vez definidas las unidades mínimas a considerar para estudiar la regularidad morfológica (i.e., las LAWs), es importante establecer una métrica de distancia apropiada, que permita obtener una medida de la regularidad de las activaciones EGM.

Cada LAW puede interpretarse como un vector de N muestras según la ecuación (4), y si entendemos cada una de estas muestras como una de las dimensiones de un punto ubicado en un espacio N-dimensional, podemos entender que las LAW normalizadas serán puntos pertenecientes a una esfera unitaria en dicho espacio N-dimensional, por lo que la distancia entre dos puntos se puede obtener como:

$$d(\mathbf{s}_i, \mathbf{s}_j) = \arccos(\mathbf{s}_i^T \cdot \mathbf{s}_j), \quad (5)$$

donde \mathbf{s}_i y \mathbf{s}_j son vectores columna que representan las LAWs normalizadas a comparar. Esta distancia constituirá una medida de cómo de diferentes son las activaciones comparadas.

En la Figura 3.8 puede observarse como el valor de la distancia se reduce conforme aumenta la similitud de las LAW comparadas.

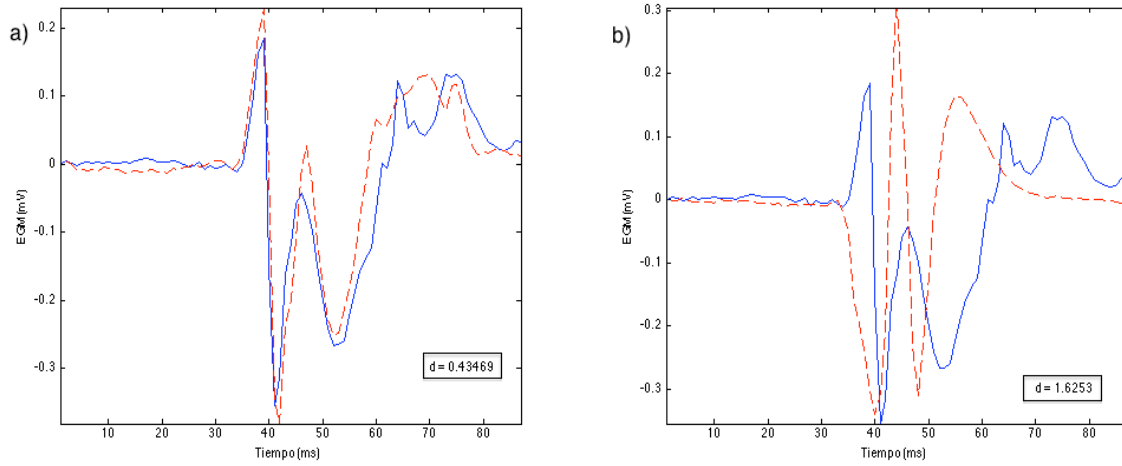


Figura 3.8: Distancia de una LAW (línea azul) con otras dos (línea punteada roja). En a) se observa una distancia pequeña, ya que las 2 LAWs son similares, mientras que en b) la distancia es elevada, ya que las LAWs comparadas son muy diferentes morfológicamente.

A partir de la distancia obtenida en (5), se define el nuevo índice de regularidad morfológica (IRM), que se obtiene analizando el número relativo de pares de activaciones similares morfológicamente que existen en el fragmento de señal analizado [19]. Este IRM se calcula como:

$$IRM(\varepsilon) = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \theta(\varepsilon - d(s_i, s_j)), \quad (6)$$

donde ε representa el umbral de similitud de las LAWs y θ representa la función escalón. Por lo tanto, el valor acumulado del IRM aumenta cuando la distancia entre las dos activaciones comparadas es menor que el umbral ε establecido. Esta medida está normalizada por el número N de pares de activaciones que se han comparado, de forma que el IRM tendrá un valor entre 0 (nada regular) y 1 (totalmente regular).

Así, el valor del IRM representa la probabilidad de encontrar LAWs morfológicamente similares en el fragmento de señal analizado. En [19] se identificó como umbral óptimo $\varepsilon = \pi/3$, siendo este el que mejor diferenciaba los tipos de FA siguiendo los criterios de morfología de Wells et al. [17].

Aunque ya hemos formalizado la manera de estudiar la regularidad morfológica de una señal EGM según [19], este método no puede aplicarse directamente sobre un fragmento de señal muy largo ya que, incluso en ritmo sinusal, la morfología de las activaciones auriculares puede modificarse en el transcurso de unos pocos segundos. Es por esta razón por la que el IRM sólo tendrá sentido en fragmentos cortos de señal (de apenas 2 o 3 segundos). En este TFG se calcula el IRM para cada activación como la comparación de esta con las 9 anteriores (ver Figura 3.9).

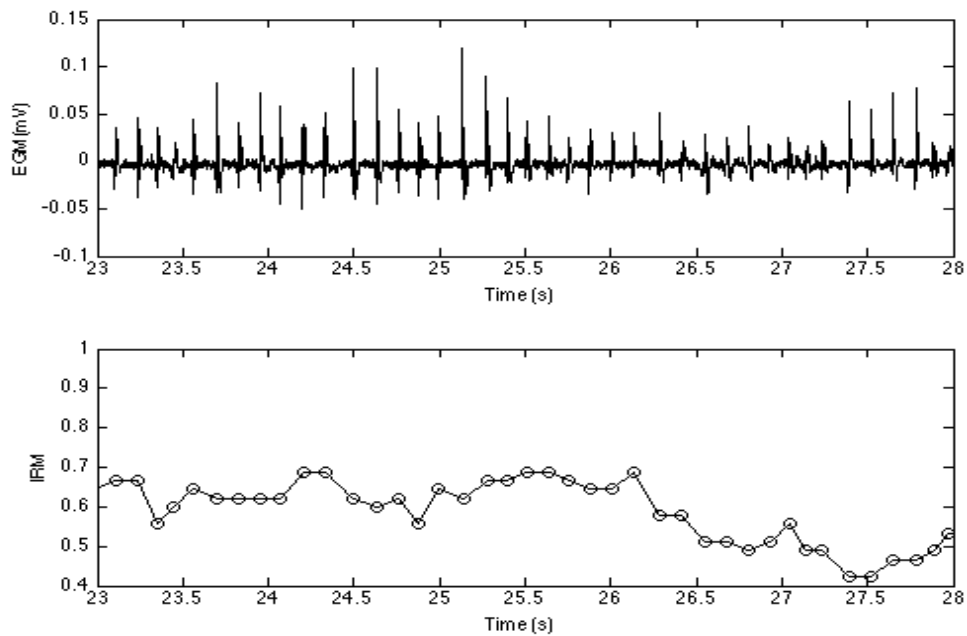


Figura 3.9: Evolución temporal del IRM (abajo) obtenido para una fragmento de EGM concreto (arriba). Cada círculo representa un valor del IRM, que esta asociado a la activación que tiene lugar en el instante temporal en que aparece. Para obtener este valor, la activación se compara con las 9 activaciones anteriores.

3.4. Mejora del algoritmo: alineamiento de activaciones

Los resultados obtenidos al aplicar el método propuesto en [19] a la base de datos son coherentes como se muestra en la Figura 3.9: el IRM asociado a segmentos de señal donde las activaciones presentan similitud morfológica es elevado, mientras que su valor decrece en segmentos en los que las activaciones son muy diferentes entre si. Sin embargo, en la Figura 3.9 se aprecia también que el valor del IRM no es todo lo elevado que se esperaría en algunas zonas, a pesar de que las activaciones son similares morfológicamente.

Esto es debido a que, tras aplicar el preprocesado explicado en el apartado 3.1, obtenemos una señal compuesta por numerosos picos, como se muestra en la Figura 3.1. La posición y forma de estos picos influye a la hora de determinar el instante en que se produce una activación. Sin embargo, existe cierta imprecisión en la determinación de la posición de las activaciones: a pesar de que el detector indique un máximo, cambios en los niveles de amplitud en distintas zonas de la activación EGM pueden modificar la forma del pico de la señal preprocesada, introduciendo cierto “jitter” en la posición en la que se detecta el máximo. Esto provoca que, en ocasiones, se comparen activaciones que no están correctamente alineadas, aumentando la distancia entre ellas de forma artificial, como se muestra en la Figura 3.10.

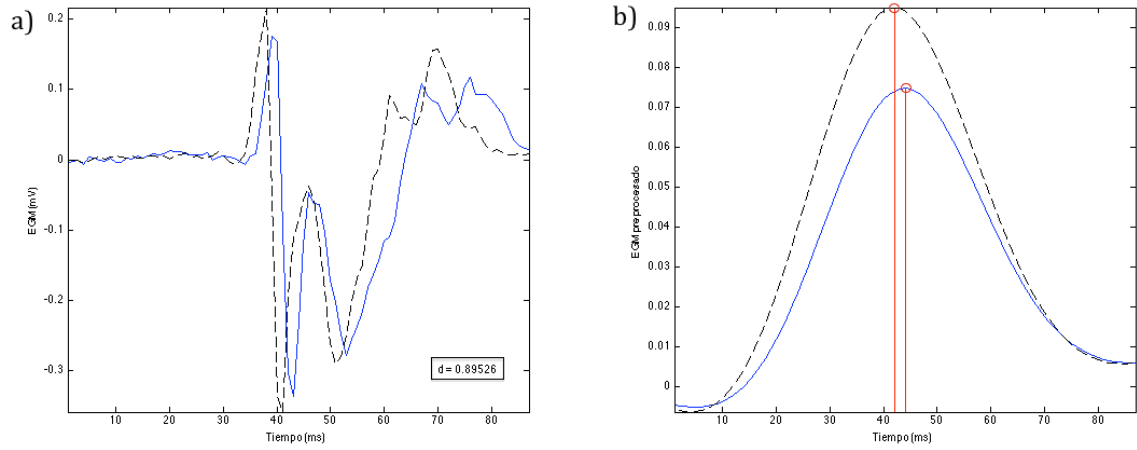


Figura 3.10: En a) se muestra un ejemplo de desalineamiento entre dos activaciones de morfología similar debido a la diferencia morfológica que presenta el preprocesado de Botteron para dichas activaciones, que provoca que se detecten diferentes instantes de activación, como se observa en b).

Para solucionar esto, se ha introducido un nuevo paso en el algoritmo original, cuyo objetivo será asegurar que dos LAW están correctamente alineados antes de calcular la distancia entre ellos. Este proceso permitirá realinear aquellos LAW que no lo estén para obtener una medida de la distancia más precisa.

Primero, se calcula la covarianza cruzada de las dos activaciones que se desea saber si están o no alineadas como:

$$c_{xy}[m] = \sum_{i=1}^{N-m-1} (x[i+m] - \mu_x)(y[i] - \mu_y), \quad (7)$$

donde $x[n]$ e $y[n]$ son las activaciones que se desea comprobar si están o no alineadas, μ_x y μ_y son las medias de estas activaciones respectivamente, N es el número de muestras de $x[n]$ e $y[n]$ y m es el retardo entre activaciones.

Esta covarianza se calcula en una ventana temporal de 40 ms centrada en el instante de activación de una de las LAW a comparar. El retardo relativo entre 2 LAWs se mide como:

$$\Delta = \arg \max_k c_{xy}[m], \quad (8)$$

donde $c_{xy}[m]$ es la covarianza obtenida en (7). Dos LAWs sólo se alinearán en caso de que $|\Delta| \leq 10 \text{ ms}$ y de que el máximo de la covarianza supere un umbral establecido (denominado ThCv). En caso contrario se dejarán con los instantes de activación iniciales.

Si Δ es distinto de 0 y se supera el umbral de covarianza mínimo exigido, se mantendrá una de las activaciones igual que al principio y se modificará la otra, tomando como instante de activación el inicial más Δ (véase Figura 3.11 (a-c)). Así, se define un nuevo LAW alineado con aquel que se desea comparar, por lo que la medida de distancia será ahora la correspondiente a las señales alineadas.

Sin embargo, podría darse el caso de que el valor máximo de c_{xy} tuviera lugar fuera del intervalo ± 10 ms (véase Figura 3.11 (e)), por lo que en este caso no tiene sentido alinear: en este caso se podría perjudicar la medida de la distancia en lugar de corregirla, ya que se considera que un retardo tan grande no será debido a la detección sino a la diferencia entre las morfologías. Por lo tanto, el motivo de aplicar este proceso es alinear LAWs ligeramente desfasados por errores o imprecisiones del detector.

En la Figura 3.12 puede apreciarse que el IRM toma valores más elevados en las zonas en las que antes era más reducido de lo esperado, por lo que la medida sigue mejor los cambios en la morfología de la señal EGM.

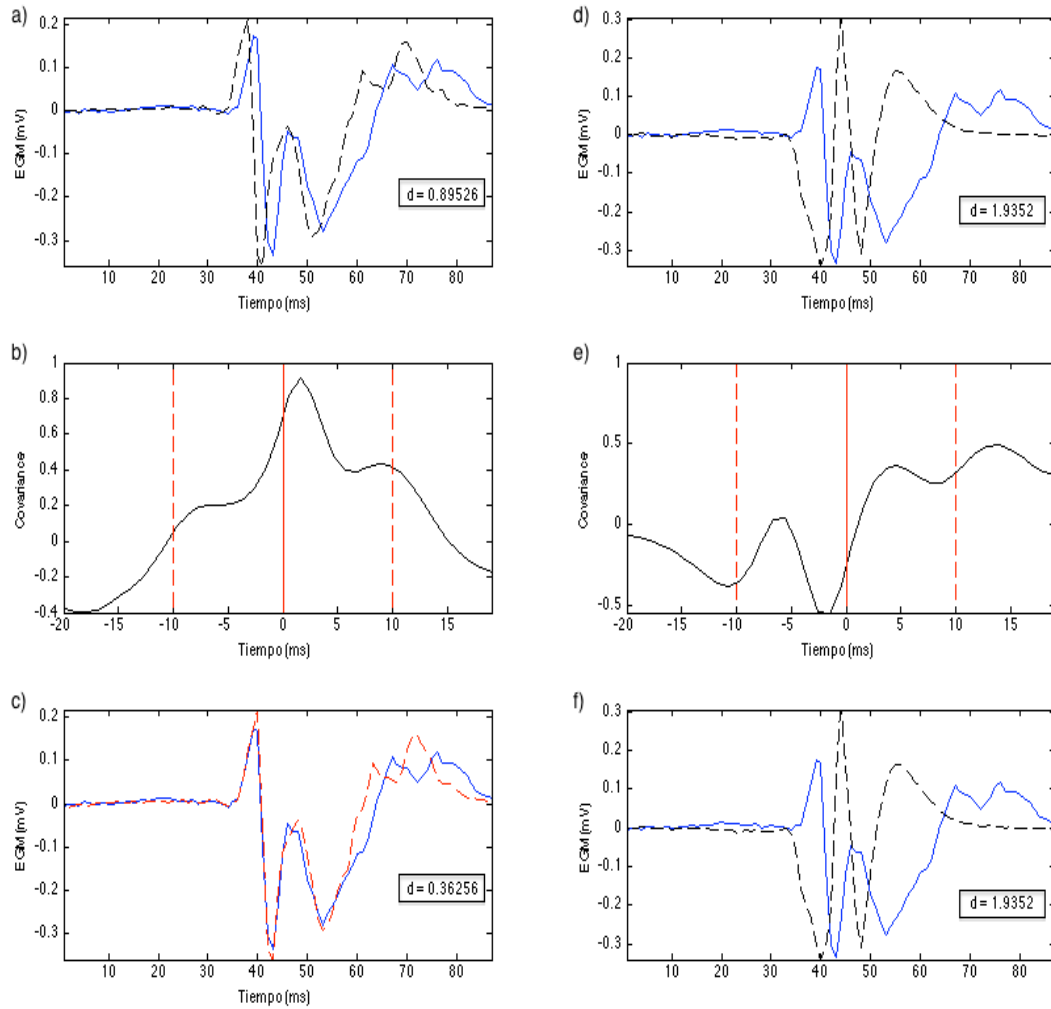


Figura 3.11: En a) se muestran dos activaciones muy similares morfológicamente, aunque desalineadas. Como se observa en b), la covarianza presenta un pico en el intervalo ± 10 ms, por lo que en c) se corrige la posición de la segunda activación (negro) obteniéndose así una distancia mucho menor. En d) se observa que la elevada distancia que se obtiene es debida a la diferencia morfológica de las activaciones, por lo que en e) no aparece un pico de la covarianza en ± 10 ms y no es necesario alinear en f).

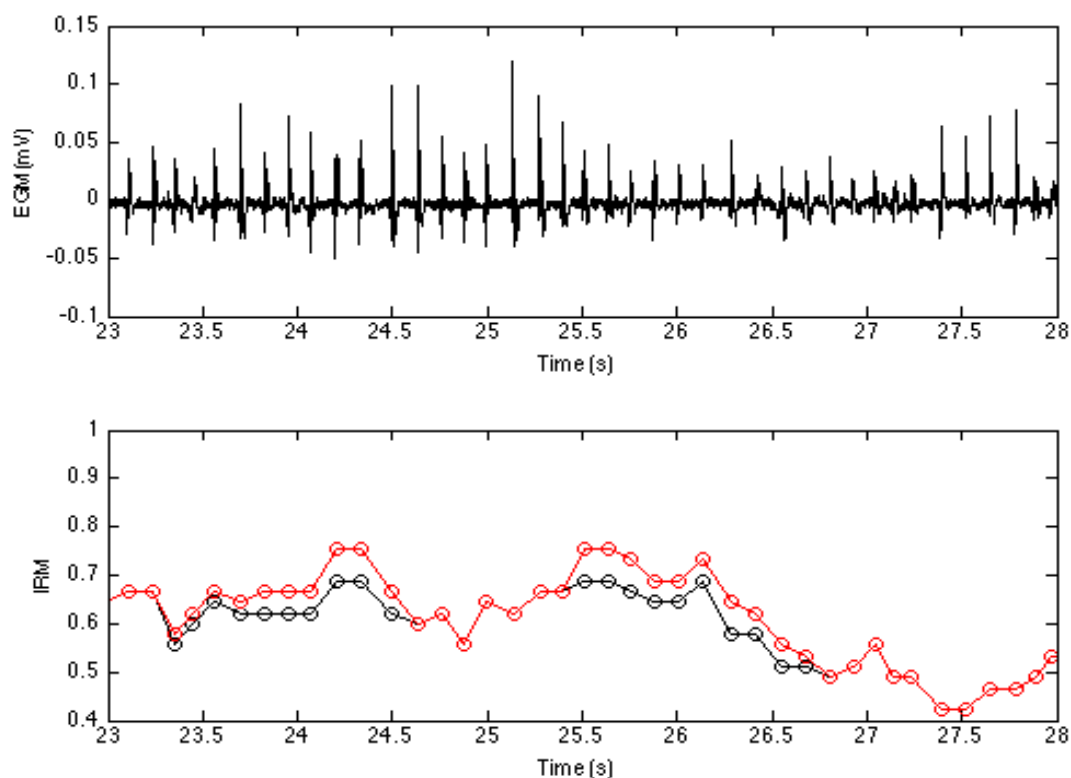


Figura 3.12: Evolución temporal del IRM (panel inferior) después de corregir el alineamiento de las activaciones (rojo) frente al IRM antes de corregir el alineamiento (negro), ambos obtenidos para el mismo fragmento de EGM (panel superior).

3.5. Análisis de la base de datos y estadísticos utilizados

Un aspecto a tener en cuenta a la hora de evaluar la base de datos es la variabilidad entre los registros de diferentes pacientes, o incluso entre los registros de un mismo paciente. Los registros que conforman la base de datos tienen diferente longitud temporal y diferente número de activaciones, ya que los pacientes presentan diferentes valores de FD, por lo que resulta necesario establecer un criterio que nos permita obtener un valor representativo de la medida de regularidad de cada paciente estudiado.

3.5.1. Selección del mejor intervalo

Una vez alineadas las activaciones de forma correcta, puede obtenerse un valor del IRM que evoluciona con el tiempo, y que sigue los cambios de regularidad que se observan en la señal EGM.

Como ya se ha explicado anteriormente, el valor instantáneo del IRM se obtiene a partir de la activación que se analiza y de las 9 activaciones anteriores. Sin embargo, la evolución

temporal del IRM puede resultar inestable, debido a que la regularidad morfológica de las activaciones se modifica de forma muy brusca a causa de lo caótico de la actividad eléctrica durante la FA o de algún artefacto en las señales. Esto puede apreciarse en el ejemplo mostrado en la Figura 3.13.

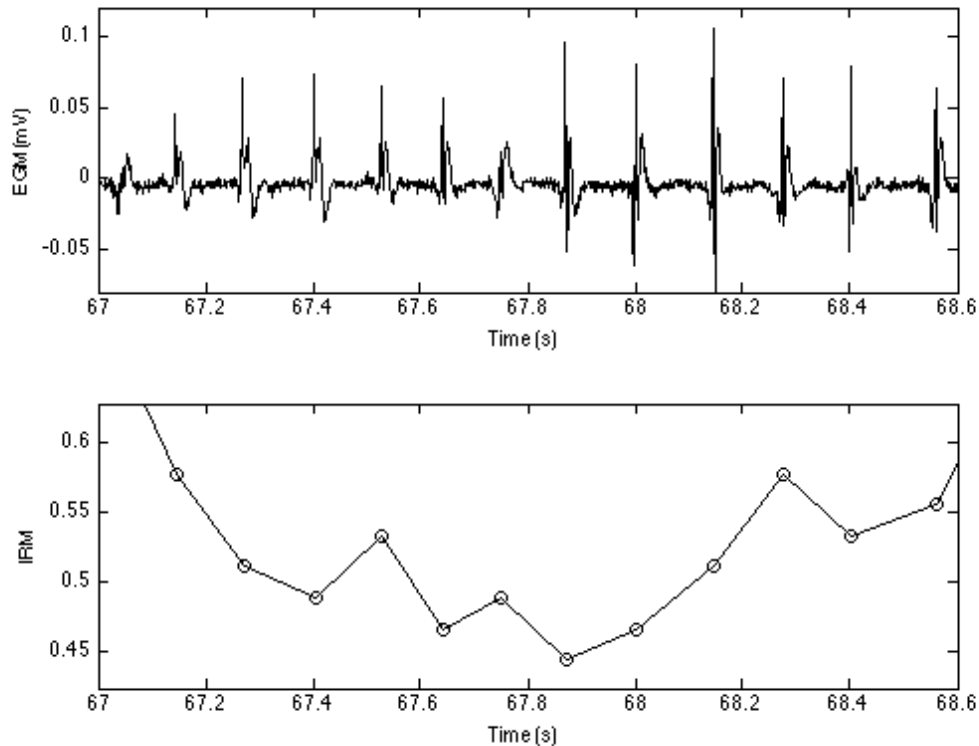


Figura 3.13: A pesar de que aparecen dos grupos de activaciones muy similares, el IRM desciende de forma brusca, ya que la morfología de los dos grupos de activaciones es diferente entre sí.

Del mismo modo que para el IRM, efectos similares se producen en todos los índices explicados con anterioridad, por lo que para poder comparar las medidas de regularidad de diferentes pacientes, es necesario establecer un intervalo óptimo en el que realizar la comparación. Por esto se realizará un suavizado temporal con ventana deslizante de cada uno de los índices estudiados. Este suavizado temporal se aplica calculando la mediana de los valores del índice estudiado comprendidos en una ventana temporal de 10 s, y esta ventana se desplazará en pasos de 1 s. El resultado de esta operación será un valor, al que de forma genérica denotaremos I_s , que caracteriza la evolución del índice I en la ventana temporal analizada.

El I_s permite disponer de una medida estable (véase Figura 3.14), a partir de la cual resulta más sencillo establecer el mejor intervalo para representar las medidas de regularidad de las activaciones de un paciente. El proceso que se sigue para determinar este intervalo es el siguiente:

1. Se utiliza el criterio RMS para determinar cuál es la muestra de la serie temporal correspondiente al índice estudiado que corresponde a un fragmento de señal que maximiza I_s en todos los registros de cada paciente de forma simultánea.

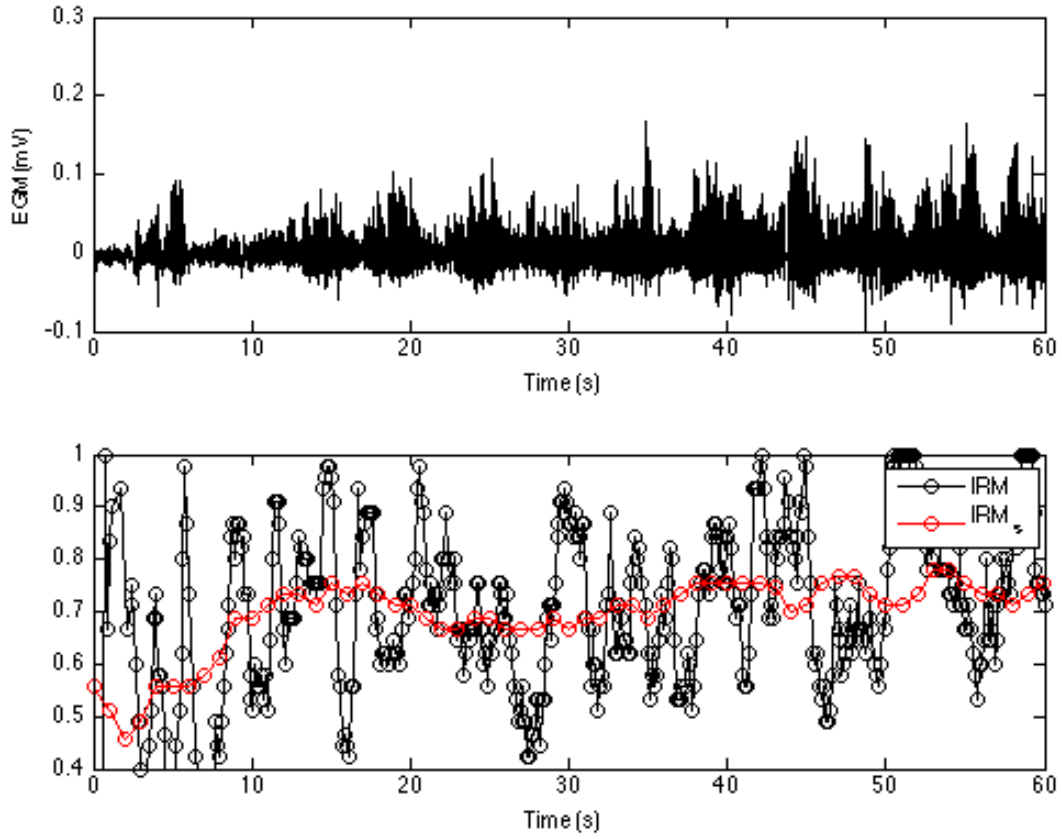


Figura 3.14: Representación de la evolución temporal del IRM suavizado (rojo) superpuesta a la del IRM (negro), para un fragmento de señal dado. Puede observarse como se eliminan los cambios bruscos del IRM.

Recordemos que I_s está formado por tantas muestras como segundos tiene el registro evaluado, y que cada muestra está calculada a partir de una ventana temporal de 10 s. Matemáticamente, se escoge el mejor intervalo temporal de 10 s representado por la muestra k_0 siguiendo:

$$k_0 = \arg \max_k \sqrt{\sum_{l=1}^L I_s(l, k)^2}, \quad (9)$$

donde k es cada uno de los intervalos de 10 segundos a partir de los cuales se ha calculado I_s y L representa el número total de las derivaciones obtenidas de cada paciente con el catéter Lasso®.

2. Una vez obtenido el instante temporal en el que se cumple la condición anterior, se realiza la mediana de las muestras de I_s de todas las derivaciones Lasso® de cada paciente en el intervalo k_0 . El resultado de esta operación será un valor utilizado para caracterizar a cada paciente. En la Figura 3.15 se muestra un ejemplo de la selección del mejor intervalo.

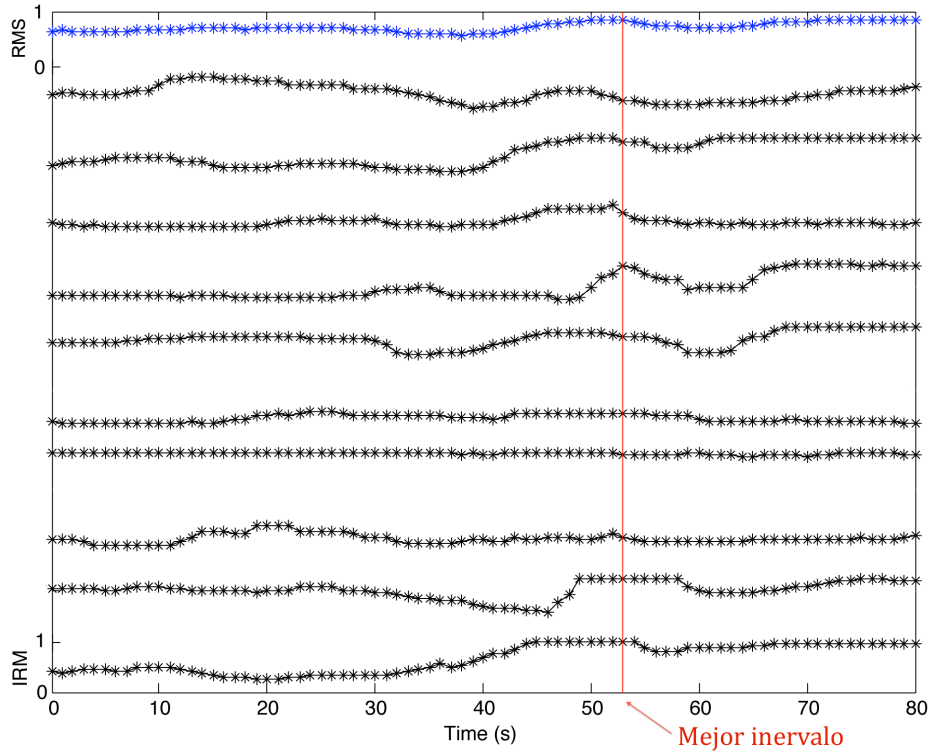


Figura 3.15: Ejemplo de selección del mejor intervalo como el punto en el que se maximiza el RMS de alguno de los índices de regularidad en todos los registros de un paciente de forma simultánea. Recordemos que cada muestra corresponde a un valor calculado en un intervalo de 10 segundos.

3.5.2. Modificación del umbral

Tras obtener un valor característico de la regularidad de cada paciente, sólo queda un parámetro sin estudiar: el umbral de similitud propuesto por *Faes et al.* [19] para decidir si dos LAWs son o no morfológicamente similares.

Aunque, como hemos visto en el apartado 3.3.2, en [19] se propone un umbral óptimo para evaluar la regularidad morfológica de una señal EGM, este umbral está adaptado a la base de datos utilizada en dicho estudio, por lo que tiene sentido plantear un análisis para diferentes umbrales, con el objetivo de maximizar lo significativos que son los resultados obtenidos. Los umbrales propuestos son los siguientes:

$\cos(\varepsilon) = 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9$ y 0.95 . Por tanto, estudiaremos los umbrales:

$$\varepsilon = \frac{\pi}{3} (\text{el propuesto en [19]}), 0.9273, 0.7954, 0.6435, 0.4510 \text{ y } 0.3176.$$

Como se muestra en la Figura 3.16, el valor del IRM suavizado decrece a medida que el umbral es más exigente, i.e., el valor de umbral es más reducido.

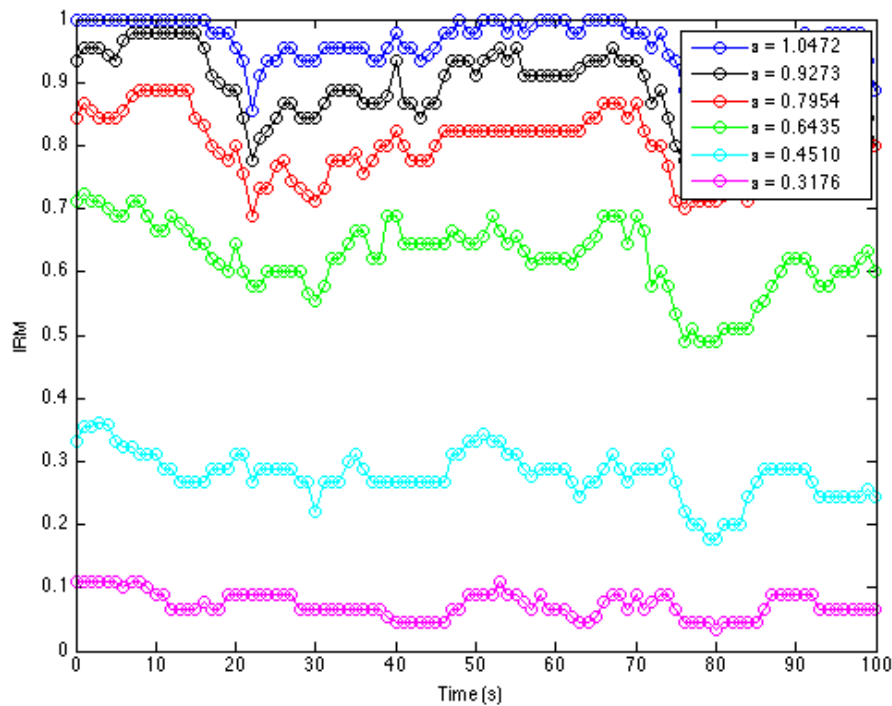


Figura 3.16: Evolución temporal del IRM en función del umbral empleado.

3.5.3. Análisis estadístico

Después de analizar la base de datos, es necesario decidir cómo se van a evaluar los resultados obtenidos, y como se van a comparar los valores característicos de regularidad que se han obtenido de cada paciente.

Los pacientes que conforman la base de datos estudiada están previamente clasificados en paroxísticos y persistentes/permanentes. Se realizará un test no paramétrico de Wilcoxon para tratar de identificar si existen diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes y estos se considerarán estadísticamente diferentes si el p-valor indicado por dicho test es menor que 0.05.

Además, se comparará el IRM con los índices clásicos mencionados en el apartado 3.2.1, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, su p-valor y R^2 de la regresión resultante. También se evaluará la bondad de esta correlación utilizando el índice de concordancia de Lin [27] y gráficos de Bland-Altman.

4. RESULTADOS

Este TFG tiene como objetivo principal el estudio del IRM propuesto por Faes et al. [19]. Sin embargo, no pueden sacarse conclusiones si no se comparan los resultados con los obtenidos para otros índices de regularidad propuestos en la bibliografía [4, 5]. Es por esto que, además del IRM, también se van a estudiar el IO y la variabilidad de los ciclos de activación, medida a través de su intervalo intercuartílico o IQR (de aquí en adelante IQR del ACL, donde ACL son las siglas de Activation Cycle Length), i.e., como de variable es la cadencia de las activaciones para un registro dado. La hipótesis que nos lleva a analizar también este índice es que un paciente con una FA más regular presentará una menor variabilidad de dicha cadencia.

Los resultados obtenidos pueden dividirse fundamentalmente en dos categorías: aquellos en los que se ha seleccionado el mejor intervalo de los diferentes índices estudiados empleando como criterio de selección el IRM y aquellos en los que se ha seleccionado el mejor intervalo de los índices mediante el empleo del IO. Por último, se realizará una comparativa entre los índices analizados.

Todos los resultados reflejados en este apartado corresponden a los resultados obtenidos para el umbral propuesto por Faes et al. [19] para el cálculo de la distancia (Th) y el umbral más permisivo estudiado para el alineamiento ($CvTh$). Los resultados completos para todas las combinaciones posibles aparecen reflejados en el Anexo 1. Por otro lado, notar que cuando se indica el valor que toma el Th , en realidad el valor utilizado en los cálculos es $\arccos(Th)$.

4.1. IRM como criterio de selección

En primer lugar, se ha realizado un test de Wilcoxon para comprobar si el IRM es capaz de diferenciar entre las dos categorías de pacientes propuestas, i.e., diferenciar entre pacientes con FA paroxística y pacientes con FA persistente/permanente. La hipótesis nula es que ambos grupos pertenecen a una misma distribución estadística. Los resultados de este test se muestran en la Tabla 4.1:

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IRM (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox.	0.38 (0.32)	0.715
		Pers./Perm.	0.33 (0.27)	

Tabla 4.1: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IRM utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo.

Por lo tanto, y observando el resultado anterior, no es posible distinguir entre los dos grupos de pacientes atendiendo únicamente a la morfología de las activaciones, cuando se maximiza el valor RMS del IRM suavizado como criterio para seleccionar el mejor intervalo de señal EGM.

Dado que interesa establecer una comparación con otros índices clásicos, a continuación se muestran los resultados para el test de Wilcoxon obtenidos cuando se comparan la mediana del IO y el IQR del ACL de ambos grupos:

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IO (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.47 (0.19) 0.41 (0.11)	0.006*
Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IQR del ACL (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	38.75 (39.47) 33.75 (38.56)	0.972

*Tabla 4.2: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IO y para el IQR del ACL utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.*

Como se aprecia en la tabla anterior, el IO sí que es capaz de distinguir entre ambos tipos de pacientes ($p < 0.05$), mientras que los resultados del test para el IQR del ACL indican que este, al igual que el IRM, es incapaz de diferenciar los registros en las dos categorías establecidas.

4.2. IO como criterio de selección

El IRM no es el único índice que puede utilizarse para escoger el intervalo que mejor representa las características de un paciente, por lo que en este TFG también se propone el empleo del IO para seleccionar dicho intervalo [18]. Esto afecta al valor de los índices analizados, ya que se estará trabajando sobre un fragmento de señal que puede ser distinto que en el apartado anterior, por lo que los nuevos resultados de los test de Wilcoxon para cada uno de los índices se muestran en la tabla siguiente:

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IRM (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.33 (0.28) 0.28 (0.27)	0.424
Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IO (IQR)	p-valor
N/A	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.5257 (0.19) 0.49 (0.14)	0.033*
Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IQR del ACL (IQR)	p-valor
N/A	0.85	Parox. Pers./Perm.	41.44 (41.63) 28.3 (35.31)	0.656

*Tabla 4.3: Mejores resultados del test de Wilcoxon para la mediana del IRM, la mediana del IO y para el IQR del ACL utilizando el IO para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *. N/A indica No Aplicable.*

Del mismo modo que en el apartado anterior, los resultados del test revelan que tanto el IRM como el IQR del ACL son incapaces de clasificar correctamente los dos grupos de pacientes, mientras que el IO sí que lo consigue, aunque, comparando el p-valor en este caso con el de la Tabla 4.2, se puede apreciar que los resultados son mejores cuando se utiliza el IRM como criterio de selección del mejor intervalo.

4.3. Relación entre índices

Otro resultado interesante es la comparación de los diferentes índices estudiados, a partir de la cuál se puede establecer si estos índices son o no independientes entre sí, y si alguno de ellos permite explicar los demás, o si por lo contrario presentan naturalezas completamente diferentes. Del mismo modo que se ha hecho antes, se evaluarán los resultados cuando el mejor intervalo es elegido utilizando el IRM como criterio, y después se repetirán todos los cálculos para el caso en que el índice empleado para seleccionarlo sea el IO.

En primer lugar se comparará el IRM con el IO. Es lógico pensar que una mayor regularidad morfológica implicará una FD más definida y estable y, por lo tanto, una mayor organización frecuencial, i.e., es esperable que el IRM y el IO presenten cierta relación directa entre ellos. Como en los apartados anteriores, a continuación se muestran sólo los resultados obtenidos para los mismos umbrales que en los apartados anteriores, mientras que el total de la casuística estudiada puede consultarse en el Anexo 1. La Figura 4.1 muestra la relación existente entre el IRM y el IO, mientras que la Tabla 4.4 contiene los resultados de calcular el índice de correlación de Pearson sobre la recta de regresión de ambos índices, la significancia estadística de los resultados (a través del p-valor), el valor del R^2 y el intervalo de confianza al 95% (IC).

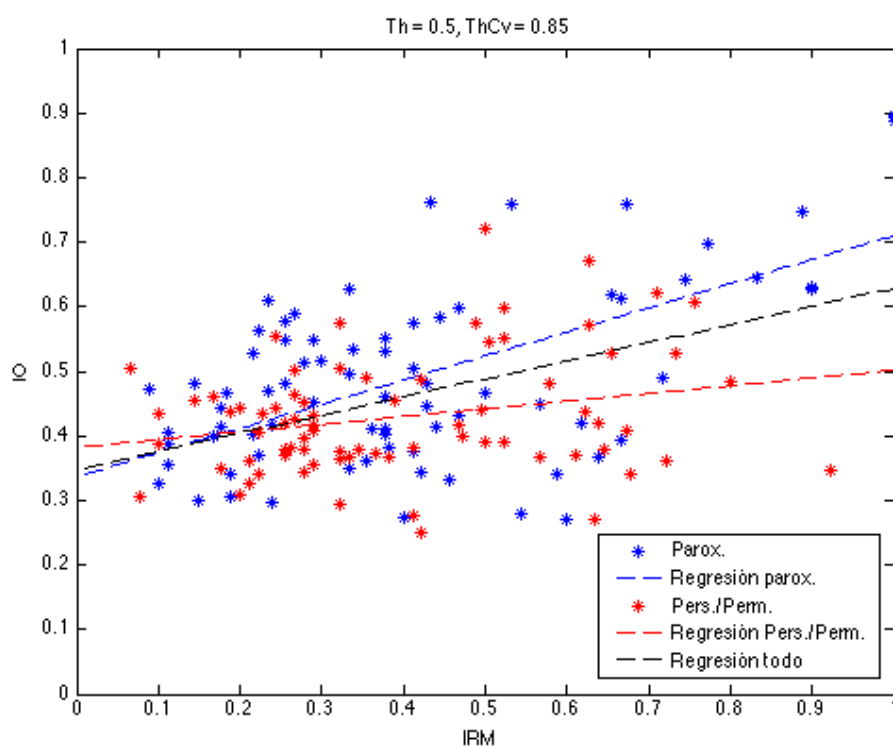


Figura 4.1: IRM vs IO cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	0.59	< 0.01*	0.35	[0.43, 0.72]
		Pers./Perm.	0.25	0.029*	0.06	[0.03, 0.45]
		Todos	0.47	< 0.01*	0.22	[0.34, 0.59]

Tabla 4.4: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IO, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.

Observando la tabla anterior, puede deducirse que aunque los resultados son significativos, la correlación entre el IRM y el IO es baja, ya que el coeficiente de correlación de Pearson es de en torno al 0.5. Por otro lado, se observa que la correlación aumenta para la FA paroxística mientras que es menor para la FA persistente/permanente.

Atendiendo a la relación del IRM con el IQR del ACL, es esperable que la relación entre ambos sea inversamente proporcional, ya que resulta lógico que una mayor variabilidad del ritmo de las activaciones explique una FA más irregular y viceversa. La Figura 4.2 y la Tabla 4.5 recogen los resultados de la regresión entre ambas medidas.

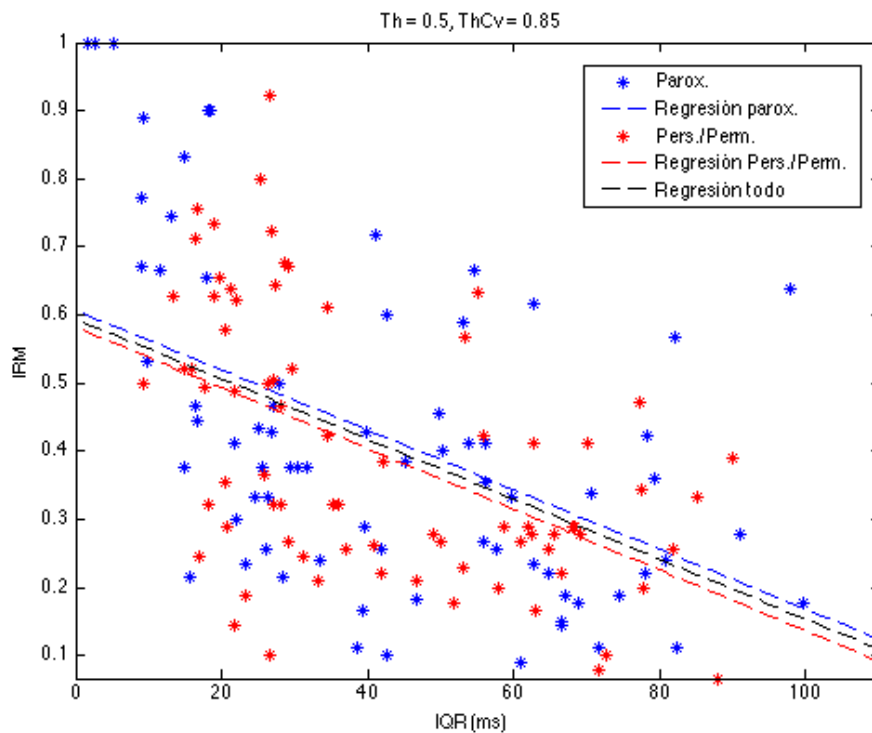


Figura 4.2: IRM vs IQR cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.29]
		Pers./Perm.	-0.51	< 0.01*	0.26	[-0.66, -0.32]
		Todos	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.60, -0.36]

Tabla 4.5: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IQR, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.

Como era de esperar, la relación entre el IRM y el IQR del ACL presenta cierta proporcionalidad inversa, aunque la correlación es bastante débil (aproximadamente del 0.5), como se muestra en la tabla 4.5. En este caso no existe diferencia en la correlación de ninguno de los dos grupos de FA.

Por último, y vistos los resultados anteriores, es de suponer que la relación entre el IO y el IQR será también de proporcionalidad inversa. Los resultados pueden apreciarse en la Figura 4.3 y en la Tabla 4.6.

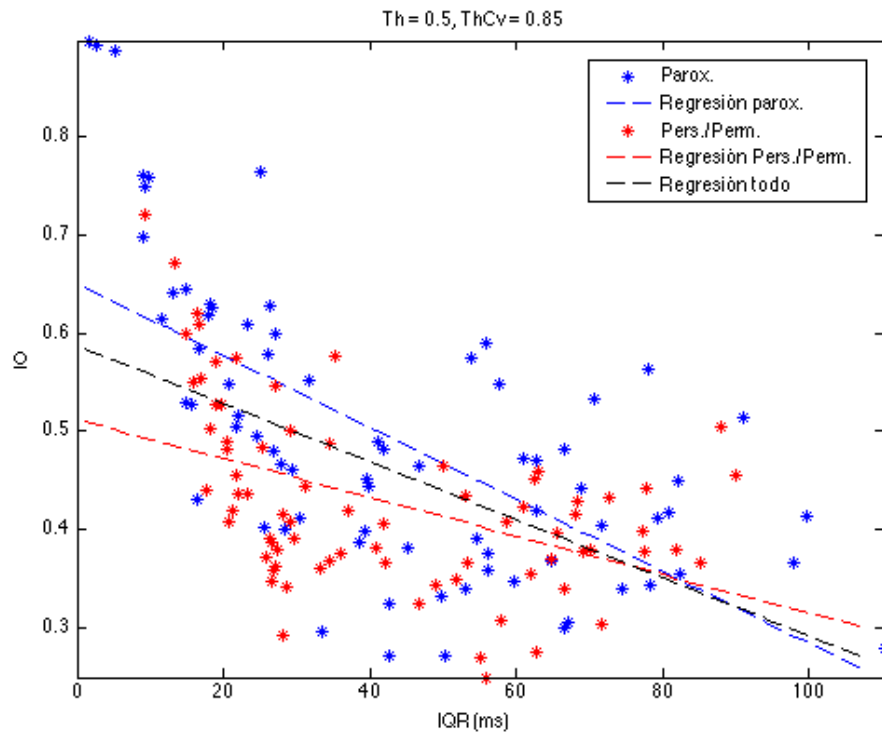


Figura 4.3: IO vs IQR cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo.

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	-0.64	< 0.01*	0.42	[-0.76, -0.49]
		Pers./Perm.	-0.47	< 0.01*	0.22	[-0.63, -0.27]
		Todos	-0.56	< 0.01*	0.31	[-0.66, -0.44]

Tabla 4.6: Resultados estadísticos de la regresión entre el IO y el IQR, utilizando el IRM para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *.

De nuevo se observa que, efectivamente, existe cierta proporcionalidad inversa entre el IO y el IQR del ACL que, por otro lado y al igual que en los casos anteriores, no están muy correlados. La FA paroxística vuelve a presentar mejores resultados que la FA persistente/permanente.

Una vez comparados los índices cuando se ha seleccionado el mejor intervalo usando el IRM, puede realizarse esta misma comparación utilizando ahora el IO para elegirlo. Aunque la tendencia de los resultados debería ser similar a la observada en el caso anterior, la intención de este nuevo estudio es comprobar si los resultados presentan diferentes valores de correlación o, por el contrario, estos son similares. En la Figura 4.4 se observan de forma gráfica las comparaciones entre los tres índices estudiados, mientras que en la Tabla 4.7 se recogen los resultados representativos de dichas comparaciones.

	Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
IRM vs IO	0.5	0.85	Parox.	0.58	< 0.01*	0.34	[0.41, 0.71]
			Pers./Perm.	0.34	< 0.01*	0.12	[0.12, 0.53]
			Todos	0.51	< 0.01*	0.26	[0.38, 0.61]
IRM vs IQR	0.5	0.85	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.31]
			Pers./Perm.	-0.43	< 0.01*	0.19	[-0.60, -0.23]
			Todos	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.58, -0.33]
IO vs IQR	N/A	0.85	Parox.	-0.54	< 0.01*	0.29	[-0.68, -0.36]
			Pers./Perm.	-0.53	< 0.01*	0.28	[-0.67, -0.34]
			Todos	-0.50	< 0.01*	0.25	[-0.61, -0.38]

Tabla 4.7: Resultados estadísticos de la regresión entre el IRM y el IO, el IRM y el IQR y el IO y el IQR, utilizando el IO para seleccionar el mejor intervalo. El p-valor correspondiente a los resultados significativos aparece marcado con *. N/A indica No Aplicable.

Como en el caso de utilizar el IRM para seleccionar el mejor intervalo, las relaciones entre los diferentes índices siguen la tendencia esperada: IRM e IO presentan una relación directa entre sí, mientras que ambos presentan una proporcionalidad inversa con el IQR del ACL. Sin embargo, como ya se había observado anteriormente, la correlación entre índices no es total y los valores de la Tabla 4.7 revelan que los resultados son muy similares a los obtenidos anteriormente, por lo que ninguno de los índices empleados para seleccionar el mejor intervalo, ni el IRM ni el IO, resultan representativos a la hora de establecer una relación entre los diferentes índices de regularidad.

Sin embargo, y a pesar de que el coeficiente de correlación de Pearson nos permite hacernos una idea de cómo están relacionados los diferentes índices entre sí, no nos dice nada acerca de la concordancia de los diferentes métodos para evaluar la regularidad, es decir, no podemos saber hasta que punto los diferentes índices son equivalentes. En este caso se va a comparar, mediante gráficos de Bland-Altman, cada índice cuando se usa el IRM como criterio de selección del mejor intervalo con su versión cuando se utiliza el IO para ello, y después se compararán el IRM y el IO, para comprobar si ambos índices son o no equivalentes. Estos gráficos son los que aparecen en las Figuras 4.5 y 4.6. No se han comparado mediante estos gráficos el IRM o el IO con el IQR del ACL, ya que no toman valores en el mismo rango dinámico.

La interpretación de los gráficos de Bland-Altman es la siguiente: en el eje de abscisas se representa la media de cada par de variables comparadas, mientras que en el eje de ordenadas aparece la diferencia entre ellas. Estos nos permite estudiar las desviaciones que presenta una medida respecto a la otra, y hasta que punto ambas son equivalentes.

En la Figura 4.5 se muestran los resultados obtenidos cuando se compara cada índice consigo mismo y, como era de esperar, se observa que existe concordancia cuando el criterio de selección del mejor intervalo es el IRM y cuando es el IO. Sin embargo, en la Figura 4.6 vemos que no existe concordancia entre el IRM y el IO, lo que confirma los resultados obtenidos para el coeficiente de correlación de Pearson.

Para obtener una medida numérica de los resultados que observamos en los gráficos de Bland-Altman, recurrimos al índice de concordancia de Lin. Los resultados del mismo son los mostrados en las Tablas 4.8 y 4.9, que contienen el valor del índice de concordancia de Lin para cada par de índices comparados y el intervalo de confianza al 95% del mismo.

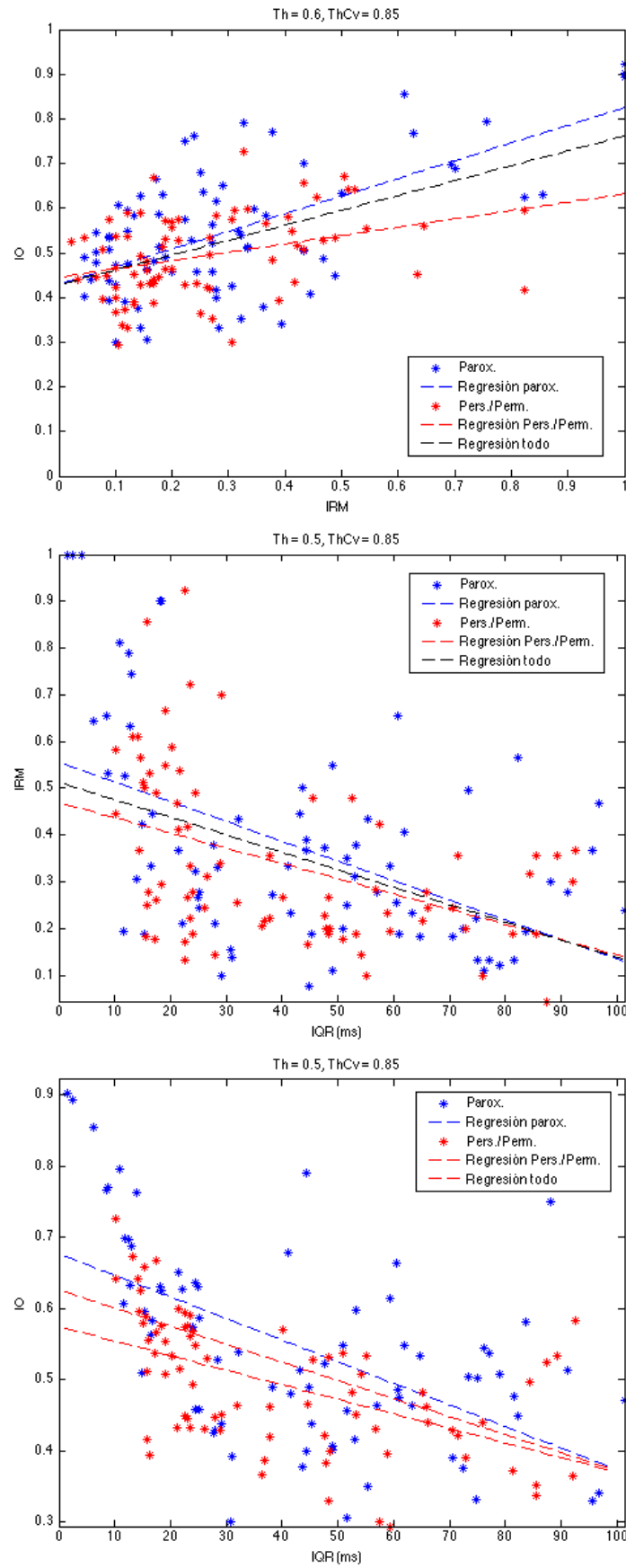


Figura 4.4: De arriba a abajo: IRM vs IO, IRM vs IQR e IO vs IQR cuando se utiliza el IO para seleccionar el mejor intervalo.

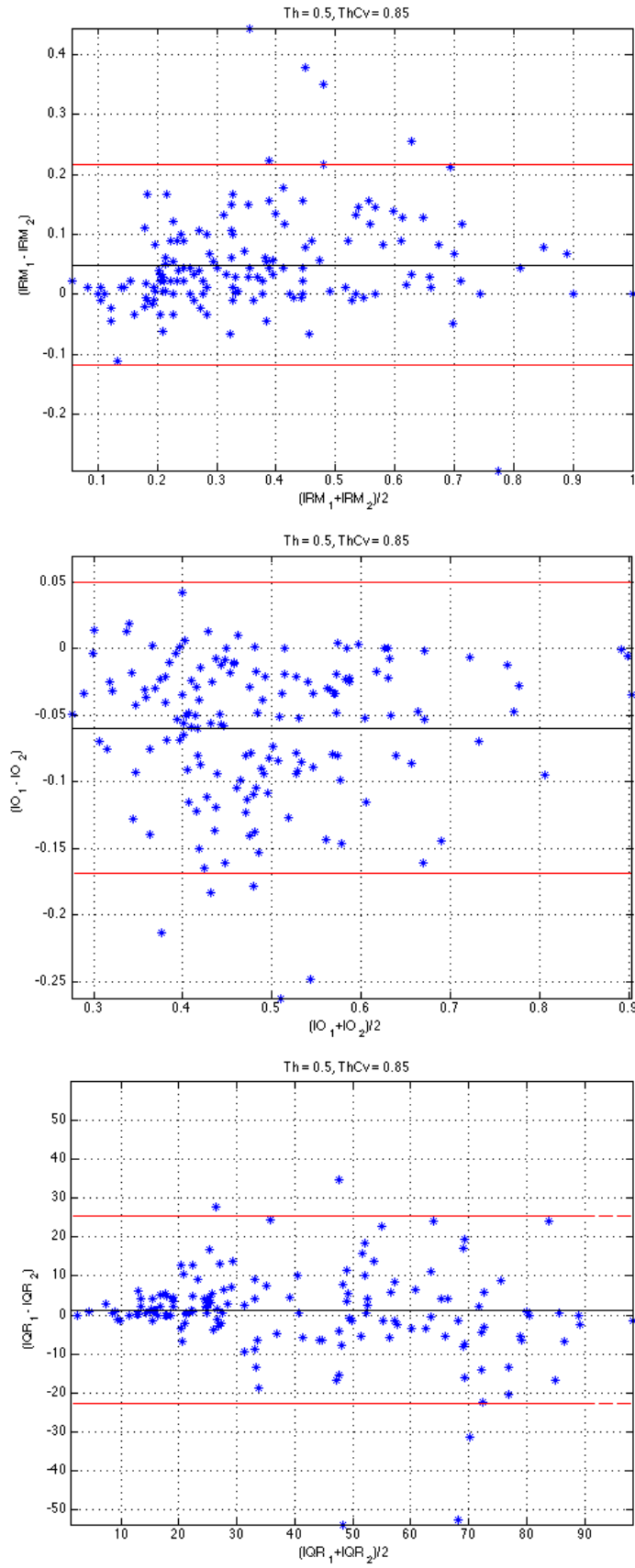


Figura 4.5: Gráficos de Bland-Altman enfrentando cada índice consigo mismo cuando el criterio de selección es el IRM y cuando es el IO. De arriba abajo: IRM, IO e IQR.

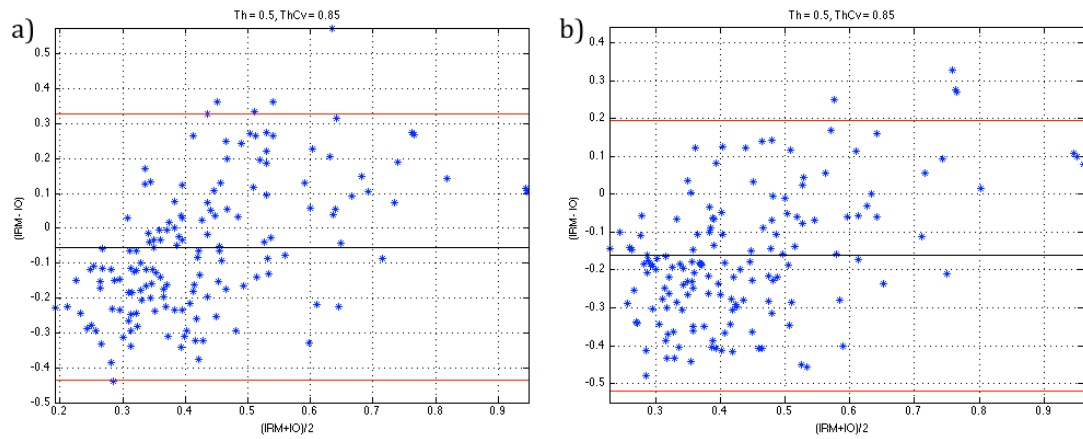


Figura 4.6: Gráficos de Bland-Altman enfrentando el IRM con el IO a) cuando el criterio de selección es el IRM y b) cuando el criterio de selección es el IO.

	Índice de Lin	IC (Lin)
IRM	0.90	[0.87, 0.93]
IO	0.82	[0.77, 0.86]
IQR	0.87	[0.84, 0.91]

Tabla 4.8: Índice de concordancia de Lin para los diferentes índices estudiados cuando se compara cada índice consigo mismo utilizando los dos criterios para seleccionar el mejor intervalo.

	Índice de Lin	IC (Lin)
IRM vs IO (IRM)	0.40	[0.29, 0.51]
IRM vs IO (IO)	0.31	[0.22, 0.40]

Tabla 4.9: Índice de concordancia de Lin de la comparación del IRM con el IO cuando se usan los diferentes criterios para seleccionar el mejor intervalo.

Los resultados de las tablas anteriores confirman que existe concordancia entre cada índice cuando se utiliza el IRM para seleccionar el mejor intervalo con su versión cuando se utiliza el IO para ello, mientras que no existe concordancia entre el IRM y el IO, independientemente de cuál de los dos índices se utilice para seleccionar el mejor intervalo.

5. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS

5.1 Discusión y conclusión

A lo largo del TFG se han presentado varios índices cuyo objetivo es el de cuantificar la regularidad de la FA: los índices clásicos, basados en el dominio frecuencial [4, 5] y un índice propuesto por *Faes et al.* [19] que se basa en estudiar la morfología de las activaciones. El objetivo principal es el de caracterizar una base de datos de pacientes que presentan FA y se encuentran clasificados en dos grupos: los que presentan FA paroxística y los que presentan FA persistente/permanente.

Centrados en el índice de regularidad morfológica, al que denominamos IRM, se corrigió el problema del desalineamiento entre activaciones, que provocaba una modificación artificial del valor de dicho IRM, y se estudió una forma de establecer un valor representativo para cada paciente. Esto último es fundamental, debido a la variabilidad de los registro inter e intra-paciente. También se propuso la posibilidad de estudiar el comportamiento del IRM para diferentes umbrales, en lugar de utilizar sólo el propuesto por *Faes et al.*

Determinado ya el método que se aplicará, se realizaron una serie de estudios estadísticos para los diferentes índices analizados. Estudiando los resultados de los test de Wilcoxon para dichos índices (Tablas 4.1, 4.2 y 4.3), se puede concluir que sólo el IO es capaz de distinguir los pacientes con FA paroxística de aquellos que padecen FA persistente/permanente, por lo que puede deducirse que ni la morfología de las activaciones ni la variabilidad de los ciclos de activación son suficientes para caracterizar las diferencias existentes entre ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, si se comparan los resultados de la tabla 4.2 con los de la tabla 4.3 puede apreciarse que en el caso de utilizar el IRM para determinar el mejor intervalo de las señales analizadas se obtienen resultados más significativos que al utilizar el IO: los dos grupos de FA se distinguen mejor al utilizar el IRM, con un p-valor de 0.006 frente al 0.033 que se obtiene al utilizar el IO. Este resultado nos indica que el IRM es un mejor indicador del mejor fragmento de señal a analizar, al menos para clasificar los pacientes de la forma propuesta en este TFG.

Por otro lado, la incapacidad del IRM para clasificar la FA en paroxística y persistente/permanente va en contra de la hipótesis de partida, por lo que los resultados fueron analizados con algunos cardiólogos de la Unidad de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Tudela para tratar de buscar una explicación. Una explicación plausible para justificar esta contradicción sería que los EGM de la base de datos disponible se hayan registrado en las venas pulmonares, a pesar de que el origen de la FA paroxística suele atribuirse a una conducción anómala de los impulsos eléctricos en las venas pulmonares, podría no tratarse del lugar idóneo para tomar estas medidas. Esto es debido a que el IRM es muy sensible a cambios en la morfología, que en muchas ocasiones pueden estar

ocasionados por un mal contacto de los electrodos de medida o incluso por ruido, y el tejido que une las venas pulmonares con la pared auricular es tejido conectivo (con un menor número de cardiomiocitos que el miocardio auricular), por lo que es difícil asegurar un buen contacto de los electrodos de medida y obtener registros de una calidad suficiente para estudiar la morfología de forma detallada. Como solución a este problema, se plantean: 1) establecer una medida de la similitud morfológica entre activaciones que no esté basada en la distancia muestra a muestra, ya que activaciones que de manera visual clasificaríamos como similares podrían considerarse diferentes al aplicar el algoritmo propuesto, debido a pequeñas diferencias morfológicas que no tienen un origen fisiológico, sino que son ocasionadas por la precisión de los instrumentos de medida, reduciendo así las prestaciones del algoritmo y 2) aplicar el algoritmo a EGMs medidos en otros puntos de la pared auricular: aunque los impulsos eléctricos provenientes de las venas pulmonares tengan un origen caótico, las aurículas de un paciente con FA paroxística (que todavía no han experimentado cambios estructurales) podrían ser capaces de revertir este efecto para conseguir una actividad eléctrica más ordenada, mientras que las de un paciente con FA persistente/permanente (por lo general más fibróticas y con mayor remodelado eléctrico) serían incapaces de conseguirlo. Es posible que midiendo directamente en la pared auricular pudiéramos observar este comportamiento, y, tomando como hipótesis de partida la suposición anterior, realizar un nuevo estudio para tratar de diferenciar los dos grupos de pacientes.

En lo referente a la comparación entre índices, el primer aspecto a tener en cuenta es que, a diferencia de los test de Wilcoxon, los resultados apenas se modifican cuando se utiliza el IRM o el IO para determinar el mejor intervalo. Este comportamiento nos indica que ninguno de estos dos índices es superior que el otro a la hora de escoger los intervalos óptimos para estudiar como se comportan los diferentes índices regularidad con respecto a los demás.

Además, observando los resultados presentados en las Tablas 4.4 a 4.7 y las Figuras 4.1 a 4.4, se puede apreciar que el comportamiento cruzado de los índices estudiados es el esperado: mientras que el IRM y el IO presentan una relación directa, ambos dos presentan una relación inversa con el IQR del ACL. Estos resultados tienen sentido, ya que una mayor regularidad morfológica podría venir ocasionada por una FD más estable y viceversa, mientras que una mayor variabilidad de los ciclos de activación de la FA podría explicar un descenso de la regularidad morfológica o espectral. Sin embargo, y a pesar de que los resultados son significativos ($p\text{-valor} < 0.05$), los valores del coeficiente de correlación de Pearson obtenidos en ningún caso alcanzan el 0.6, lo que implica que sólo existe una correlación débil entre los pares de índices estudiados. Por lo tanto, ningún índice es completamente representativo de los otros dos, sino que existen otros factores que deberán tenerse en cuenta para predecir el comportamiento de uno de los índices a partir de los demás. A modo de ejemplo, de la comparación del IRM con el IO puede deducirse que, aunque es bastante probable que un valor elevado del IRM coincida con un valor igualmente elevado del IO, esto no es así en todos los casos, por lo que ninguno de estos índices podrá utilizarse como predictor del otro, siendo necesario obtener ambos para estar seguros de su valor. Por otro lado, se ha demostrado que la correlación entre el IRM y el IO es mayor cuando los pacientes implicados presentan FA paroxística que

cuando se trata de FA persistente/permanente. Esta mayor correlación implica un mejor acoplo entre la regularidad morfológica y la organización espectral de los intervalos analizados.

En cuanto a los umbrales utilizados para obtener todos los resultados anteriores, se ha fijado el umbral de 0.85 en la covarianza para corregir el alineamiento, mientras que se ha usado el umbral propuesto por *Faes et al.* (0.5) para decidir si dos activaciones son o no similares. La explicación a los valores de ambos umbrales es que la corrección del alineamiento funciona mejor para el umbral presentado debido a que no es ni demasiado restrictivo ni demasiado laxo, permitiendo así corregir la mayor parte de los casos pero sin realinear activaciones cuya elevada distancia se debe realmente a diferencias morfológicas. En cuanto al umbral utilizado para decidir si dos activaciones son similares, el valor de 0.5 ($\arccos(0.5) = \frac{\pi}{3}$ para los cálculos) ofrece buenos resultados para el IO (el único índice capaz de clasificar los tipos de FA), ya que, como se puede observar en la Figura 3.16, las variaciones para este umbral (que es el más laxo) son más moderadas que para el resto de umbrales. Esto constituye una ventaja a la hora de estudiar el IO, debido a que es más sencillo identificar los mejores intervalos para analizarlo. Sin embargo, umbrales más restrictivos permiten observar mejor la evolución de las diferencias morfológicas a lo largo del tiempo, debido a su mayor rango dinámico, por lo que aportarán mejores resultados a la hora de analizar el IRM (los resultados de todas las combinaciones de umbrales pueden consultarse en el Anexo 1). En lo referente, al IQR del ACL, los p-valores del test de Wilcoxon son muy elevados y como puede apreciarse en las tablas del Anexo 1, los resultados no mejoran para ninguna combinación de umbrales.

Debe destacarse que, a pesar de haberse estudiado la relación existente entre los diferentes índices, todavía no se ha hablado de su concordancia, i.e., hasta que punto los índices estudiados son equivalentes. Para estudiar dicha concordancia es necesario recurrir a los gráficos de Bland-Altman representados en las Figuras 4.5 y 4.6. A pesar de que existe concordancia entre cada índice consigo mismo cuando se han empleado el IRM y el IO para seleccionar el mejor intervalo, los gráficos de Bland-Altman muestran que no existe concordancia entre el IRM y el IO, como ya adelantaban los valores obtenidos para el coeficiente de correlación de Pearson. Una explicación a estos resultados es que no existe una medida estricta de regularidad, por lo que, aunque tanto el IRM como el IO miden regularidad del EGM, se basan en principios diferentes para lograrlo, lo que provoca que no sean equivalentes entre sí. Por lo tanto, para realizar un estudio completo de la regularidad del EGM debería trabajarse con ambos índices a la vez, ya que cada uno de ellos aportará diferente información.

5.2. Líneas futuras

Es importante tener en cuenta que este TFG se enmarca en una investigación de mayor amplitud, como es el estudio de la FA, por lo que existe un amplio abanico de líneas futuras que pueden seguirse. A continuación se enumeran algunas de ellas:

1. Verificar el comportamiento del IRM para clasificar la FA en categorías diferentes a las aquí propuestas, o estudiar la capacidad del mismo para clasificar la FA con registros de EGM obtenidos en diferentes ubicaciones de las paredes auriculares.
2. Comparar el comportamiento del IRM con el de otros índices de regularidad no tratados en este TFG, y comprobar si el IRM continúa siendo el mejor predictor del intervalo óptimo de análisis cuando se utilizan otros índices de regularidad.
3. Aplicar el IRM para obtener medidas no sólo de cada par de electrodos de forma aislada, sino también medidas cruzadas entre pares de electrodos, con el objetivo de mapear mejor el comportamiento morfológico de la FA en la zona de medida.
4. Estudiar la posibilidad de definir otra medida de la similitud morfológica entre activaciones, para evitar utilizar la distancia muestra a muestra entre distintas activaciones, que, como se ha descrito anteriormente, puede aparecer distorsionada por cambios muy ligeros en la morfolología de las activaciones.
5. Reducir el tiempo de computo de los índices de regularidad estudiados, basándose en el análisis de fragmentos cortos de EGM, ya que esto permitiría el desarrollo de aplicaciones en tiempo real, que podrían ser de gran interés clínico a la hora de localizar de manera más precisa los focos ectópicos que producen la FA durante un procedimiento de ablación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, R. J. Adams, J. D. Berry, T. M. Brown, et al., "Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association," *Circulation*, vol. 123, pp. e18-e209, Feb 1 2011.
- [2] J. Friberg, P. Buch, H. Scharling, N. Gadsbøll, and G. B. Jensen, "Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation," *Epidemiology*, vol. 14, pp. 666-72, Nov 2003.
- [3] A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby, et al., "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study," *Jama*, vol. 285, pp. 2370-2375, 2001.
- [4] T. H. Everett, L.-C. Kok, R. H. Vaughn, J. R. Moorman, and D. E. Haines, "Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 48, pp. 969-978, 2001.
- [5] G. Fischer, M. C. Stuhlinger, C.-N. Nowak, L. Wieser, B. Tilg, and F. Hintringer, "On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, pp. 165-169, 2007.
- [6] V. Barbaro, P. Bartolini, G. Calcagnini, F. Censi, and A. Michelucci, "Measure of synchronisation of right atrial depolarisation wavefronts during atrial fibrillation," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 40, pp. 56-62, 2002.
- [7] G. W. Botteron and J. M. Smith, "A technique for measurement of the extent of spatial organization of atrial activation during atrial fibrillation in the intact human heart," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 42, pp. 579-586, 1995.
- [8] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "Review: application of non-linear methods in the study of atrial fibrillation organization," *Journal of Medical and Biological Engineering*, vol. 33, pp. 239-251, 2013.
- [9] L. Faes and F. Ravelli, "A morphology-based approach to the evaluation of atrial fibrillation organization," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 26, pp. 59-67, 2007.
- [10] H. Calkins, K. H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A. J. Camm, S. A. Chen, et al., "2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society," *Heart Rhythm*, vol. 9, pp. 632-696 e21, Apr 2012.
- [11] A. Guyton and J. Hall, *Textbook of medical physiology*. W.B. Saunders, 1996.
- [12] V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, et al., "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society," *Europace*, vol. 8, pp. 651-745, Sep 2006.
- [13] A. Z. Arnold, M. J. Mick, R. P. Mazurek, F. D. Loop, and R. G. Trohman, "Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 19, pp. 851-855, 1992.

- [14] M. A. Allesie, F. Chorro, M. Wijffels, F. Mast, and R. Dorland, "What Are the Electrophysiological Mechanisms of Perpetuation of Atrial Fibrillation?," in *Cardiac Arrhythmias 1997*, ed: Springer, 1998, pp. 3-11.
- [15] M. Haissaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, et al., "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, pp. 659-666, 1998.
- [16] G. Moe and J. Abildskov, "Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge," *American heart journal*, vol. 58, pp. 59-70, 1959.
- [17] J. L. Wells, R. B. Karp, N. T. Kouchoukos, W. A. Maclean, T. N. James, and A. L. Waldo, "Characterization of Atrial Fibrillation in Man: Studies Following Open Heart Surgery*," *Pacing and clinical electrophysiology*, vol. 1, pp. 426-438, 1978.
- [18] A. Alcaine, A. Arenal, P. Laguna, and J. P. Martinez, "Study of electrogram organization and synchronization in paroxysmal and persistent/permanent atrial fibrillation," in *Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014 8th Conference of the European Study Group on*, 2014, pp. 93-94.
- [19] L. Faes, G. Nollo, R. Antolini, F. Gaita, and F. Ravelli, "A method for quantifying atrial fibrillation organization based on wave-morphology similarity," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 49, pp. 1504-1513, 2002.
- [20] J. Ng, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Technical considerations for dominant frequency analysis," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, pp. 757-764, 2007.
- [21] F. Simón, A. Arenal, P. Laguna, and J. Martinez, "Comparison of electrogram organization and synchronization indices in atrial fibrillation: A simulation study," *Proc. Computing in Cardiology*, pp. 181-84, 2011.
- [22] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jaïs, R. Vaidyanathan, L.-F. Hsu, et al., "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 112, pp. 789-797, 2005.
- [23] M. H. Hayes, "Statistical digital signal processing and modeling," 1996.
- [24] I. V. T. H. Everett, J. G. Akar, L.-C. Kok, J. R. Moorman, and D. E. Haines, "Use of global atrial fibrillation organization to optimize the success of burst pace termination," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, pp. 1831-1840, 2002.
- [25] F. Castells, R. Cervigon, and J. Millet, "On the Preprocessing of Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation: Understanding Botteron's Approach," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 37, pp. 133-143, 2014.
- [26] A. Alcaine, F. Simón, A. Arenal, P. Laguna, J. P. Martinez, and I. Aragón, "A wavelet-based activation detector for bipolar electrogram analysis during atrial fibrillation," *Proc. Computing in Cardiology*, pp. 717-720, 2012.
- [27] I. Lawrence and K. Lin, "A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility," *Biometrics*, pp. 255-268, 1989.

ANEXOS

ANEXO 1/1

Tablas de resultados completas

A lo largo del presente anexo se muestran una serie de tablas que contienen todos los resultados obtenidos a partir de todas las combinaciones de umbrales evaluadas en este TFG. Los resultados obtenidos para el umbral propuesto por *Faes et al.* aparecen marcados en las tablas con un sombreado gris, y son estos los que se muestran en el apartado 4. Los resultados de los test de Wilcoxon que resultan significativos (p -valor < 0.05) aparecen marcados con un asterisco al lado de su correspondiente p -valor. N/A indica No Aplicable.

Test de Wilcoxon

Mejor instante definido por el IRM

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IRM (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.38 (0.31) 0.33 (0.27)	0.715
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.38 (0.31) 0.33 (0.24)	0.659
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.38 (0.31) 0.33 (0.24)	0.633
0.6	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.31 (0.33) 0.24 (0.8)	0.467
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.29 (0.31) 0.24 (0.24)	0.479
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.29 (0.31) 0.24 (0.24)	0.433
0.7	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.21 (0.25) 0.15 (0.24)	0.239
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.19 (0.24) 0.14 (0.21)	0.205
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.19 (0.23) 0.14 (0.18)	0.190
0.8	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.10 (0.19) 0.06 (0.17)	0.144
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.09 (0.17) 0.06 (0.13)	0.134
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.09 (0.17) 0.06 (0.11)	0.156

Tabla A.1: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IRM para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IO (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.47 (0.19) 0.41 (0.11)	0.006*
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.41 (0.10)	0.013*
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.41 (0.10)	0.019*
0.6	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.42 (0.17)	0.031*
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.42 (0.12)	0.059
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.42 (0.12)	0.038*
0.7	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.43 (0.15)	0.032*
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.41 (0.12)	0.023*
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.20) 0.42 (0.13)	0.016*
0.8	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.21) 0.41 (0.12)	0.008*
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.45 (0.21) 0.41 (0.12)	0.013*
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.46 (0.21) 0.41 (0.12)	0.013*

Tabla A.2: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IO para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IQR del ACL (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	38.75 (39.47) 33.75 (38.56)	0.972
	0.9	Parox. Pers./Perm.	38.25 (38.28) 33.75 (39.31)	0.987
	0.95	Parox. Pers./Perm.	38.50 (37.00) 33.75 (39.31)	0.866
0.6	0.85	Parox. Pers./Perm.	36.50 (38.00) 33.75 (37.19)	0.997
	0.9	Parox. Pers./Perm.	36.50 (38.69) 33.75 (37.19)	0.976
	0.95	Parox. Pers./Perm.	36.50 (38.06) 33.75 (37.19)	0.992
0.7	0.85	Parox. Pers./Perm.	40.50 (39.34) 32.19 (37.19)	0.848
	0.9	Parox. Pers./Perm.	40.50 (37.25) 33.75 (37.31)	0.751
	0.95	Parox. Pers./Perm.	38.00 (37.13) 32.19 (37.56)	0.801
0.8	0.85	Parox. Pers./Perm.	39.88 (45.06) 34.50 (40.19)	0.752
	0.9	Parox. Pers./Perm.	38.00 (45.72) 34.00 (40.38)	0.743
	0.95	Parox. Pers./Perm.	39.63 (46.09) 34.00 (39.75)	0.531

Tabla A.3: Resultados del test de Wilcoxon del IQR del ACL para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Mejor instante definido por el IO

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IRM (IQR)	p-valor
0.5	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.33 (0.28) 0.28 (0.27)	0.424
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.32 (0.28) 0.28 (0.27)	0.402
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.32 (0.28) 0.28 (0.27)	0.414
0.6	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.25 (0.24) 0.20 (0.24)	0.369
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.25 (0.25) 0.19 (0.22)	0.345
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.25 (0.25) 0.19 (0.22)	0.333
0.7	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.18 (0.19) 0.12 (0.18)	0.379
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.16 (0.18) 0.12 (0.17)	0.319
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.16 (0.18) 0.11 (0.17)	0.309
0.8	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.10 (0.14) 0.06 (0.14)	0.293
	0.9	Parox. Pers./Perm.	0.07 (0.14) 0.04 (0.11)	0.251
	0.95	Parox. Pers./Perm.	0.07 (0.12) 0.04 (0.10)	0.252

Tabla A.4: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IRM para todas las combinaciones de umbrales estudiadas cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.

Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IO (IQR)	p-valor
N/A	0.85	Parox. Pers./Perm.	0.53 (0.19) 0.50 (0.14)	0.033*
Th	ThCv	Tipo FA	Mediana IQR del ACL (IQR)	p-valor
N/A	0.85	Parox. Pers./Perm.	41.44 (41.63) 28.31 (35.31)	0.656

Tabla A.5: Resultados del test de Wilcoxon de la mediana del IO y del IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO. En este caso los resultados no se modifican con ninguno de los umbrales estudiados, ya que el mejor intervalo se selecciona utilizando el IO y no el IRM.

IRM vs. IO

Mejor instante definido por el IRM

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	0.59	< 0.01*	0.35	[0.43, 0.72]
		Pers./Perm.	0.50	0.029*	0.06	[0.03, 0.45]
		Todos	0.478	< 0.01*	0.22	[0.34, 0.59]
	0.90	Parox.	0.60	< 0.01*	0.36	[0.44, 0.73]
		Pers./Perm.	0.23	< 0.01*	0.05	[0.01, 0.44]
		Todos	0.48	< 0.01*	0.23	[0.35, 0.59]
	0.95	Parox.	0.49	< 0.01*	0.24	[0.31, 0.64]
		Pers./Perm.	0.22	0.055	0.05	[0.00, 0.43]
		Todos	0.40	< 0.01*	0.16	[0.26, 0.53]
0.6	0.85	Parox.	0.63	< 0.01*	0.39	[0.47, 0.74]
		Pers./Perm.	0.25	0.029*	0.06	[0.03, 0.45]
		Todos	0.50	< 0.01*	0.25	[0.37, 0.61]
	0.90	Parox.	0.62	< 0.01*	0.39	[0.47, 0.74]
		Pers./Perm.	0.25	0.030*	0.06	[0.02, 0.45]
		Todos	0.50	< 0.01*	0.25	[0.38, 0.61]
	0.95	Parox.	0.62	< 0.01*	0.39	[0.47, 0.74]
		Pers./Perm.	0.23	0.041*	0.06	[0.01, 0.44]
		Todos	0.50	< 0.01*	0.25	[0.37, 0.61]
0.7	0.85	Parox.	0.63	< 0.01*	0.39	[0.47, 0.74]
		Pers./Perm.	0.29	0.011*	0.08	[0.07, 0.48]
		Todos	0.52	< 0.01*	0.27	[0.40, 0.63]
	0.90	Parox.	0.62	< 0.01*	0.38	[0.46, 0.74]
		Pers./Perm.	0.21	0.066*	0.05	[0.00, 0.42]
		Todos	0.50	< 0.01*	0.25	[0.37, 0.61]
	0.95	Parox.	0.58	< 0.01*	0.33	[0.41, 0.71]
		Pers./Perm.	0.24	0.036*	0.06	[0.02, 0.44]
		Todos	0.47	< 0.01*	0.23	[0.34, 0.59]
0.8	0.85	Parox.	0.69	< 0.01*	0.48	[0.55, 0.79]
		Pers./Perm.	0.33	< 0.01*	0.11	[0.11, 0.52]
		Todos	0.60	< 0.01*	0.36	[0.49, 0.69]
	0.90	Parox.	0.66	< 0.01*	0.44	[0.52, 0.77]
		Pers./Perm.	0.25	0.032*	0.06	[0.02, 0.45]
		Todos	0.57	< 0.01*	0.32	[0.45, 0.67]
	0.95	Parox.	0.63	< 0.01*	0.40	[0.47, 0.75]
		Pers./Perm.	0.30	< 0.01*	0.09	[0.08, 0.49]
		Todos	0.55	< 0.01*	0.31	[0.43, 0.65]

Tabla A.6: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IO cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Mejor instante definido por el IO

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	0.58	< 0.01*	0.34	[0.41, 0.71]
		Pers./Perm.	0.34	< 0.01*	0.12	[0.12, 0.53]
		Todos	0.51	< 0.01*	0.26	[0.38, 0.61]
	0.90	Parox.	0.58	< 0.01*	0.34	[0.42, 0.71]
		Pers./Perm.	0.33	< 0.01*	0.11	[0.11, 0.52]
		Todos	0.51	< 0.01*	0.26	[0.38, 0.62]
	0.95	Parox.	0.57	< 0.01*	0.33	[0.41, 0.71]
		Pers./Perm.	0.32	< 0.01*	0.10	[0.10, 0.51]
		Todos	0.50	< 0.01*	0.25	[0.37, 0.61]
0.6	0.85	Parox.	0.62	< 0.01*	0.38	[0.46, 0.74]
		Pers./Perm.	0.35	< 0.01*	0.12	[0.13, 0.53]
		Todos	0.54	< 0.01*	0.29	[0.42, 0.64]
	0.90	Parox.	0.61	< 0.01*	0.37	[0.45, 0.73]
		Pers./Perm.	0.34	< 0.01*	0.12	[0.12, 0.53]
		Todos	0.54	< 0.01*	0.29	[0.42, 0.64]
	0.95	Parox.	0.60	< 0.01*	0.36	[0.44, 0.73]
		Pers./Perm.	0.33	< 0.01*	0.11	[0.11, 0.51]
		Todos	0.53	< 0.01*	0.28	[0.41, 0.63]
0.7	0.85	Parox.	0.64	< 0.01*	0.41	[0.49, 0.75]
		Pers./Perm.	0.33	< 0.01*	0.11	[0.11, 0.52]
		Todos	0.56	< 0.01*	0.31	[0.44, 0.66]
	0.90	Parox.	0.64	< 0.01*	0.41	[0.48, 0.75]
		Pers./Perm.	0.32	< 0.01*	0.10	[0.10, 0.51]
		Todos	0.56	< 0.01*	0.31	[0.44, 0.66]
	0.95	Parox.	0.62	< 0.01*	0.39	[0.47, 0.74]
		Pers./Perm.	0.32	< 0.01*	0.10	[0.10, 0.50]
		Todos	0.55	< 0.01*	0.30	[0.42, 0.58]
0.8	0.85	Parox.	0.66	< 0.01*	0.43	[0.51, 0.77]
		Pers./Perm.	0.32	< 0.01*	0.11	[0.10, 0.51]
		Todos	0.58	< 0.01*	0.34	[0.47, 0.68]
	0.90	Parox.	0.64	< 0.01*	0.41	[0.49, 0.75]
		Pers./Perm.	0.29	< 0.01*	0.09	[0.07, 0.49]
		Todos	0.57	< 0.01*	0.32	[0.45, 0.66]
	0.95	Parox.	0.63	< 0.01*	0.40	[0.47, 0.75]
		Pers./Perm.	0.28	0.016*	0.08	[0.05, 0.47]
		Todos	0.55	< 0.01*	0.31	[0.43, 0.65]

Tabla A.7: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IO cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.

IRM vs. IQR

Mejor instante definido por el IRM

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.30]
		Pers./Perm.	-0.51	< 0.01*	0.26	[-0.66, -0.32]
		Todos	-0.49	< 0.01*	0.2441	[-0.60, -0.36]
	0.90	Parox.	-0.43	< 0.01*	0.19	[-0.60, -0.23]
		Pers./Perm.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.65, -0.30]
		Todos	-0.6	< 0.01*	0.21	[-0.57, -0.32]
	0.95	Parox.	-0.40	< 0.01*	0.16	[-0.57, -0.20]
		Pers./Perm.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.65, -0.30]
		Todos	-0.44	< 0.01*	0.20	[-0.56, -0.30]
0.6	0.85	Parox.	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.61, -0.26]
		Pers./Perm.	-0.48	< 0.01*	0.3	[-0.63, -0.28]
		Todos	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.58, -0.33]
	0.90	Parox.	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.60, -0.24]
		Pers./Perm.	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.62, -0.26]
		Todos	-0.44	< 0.01*	0.20	[-0.56, -0.31]
	0.95	Parox.	-0.42	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.22]
		Pers./Perm.	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.62, -0.25]
		Todos	-0.43	< 0.01*	0.19	[-0.55, -0.29]
0.7	0.85	Parox.	-0.48	< 0.01*	0.23	[-0.64, -0.29]
		Pers./Perm.	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.62, -0.26]
		Todos	-0.46	< 0.01*	0.22	[-0.58, -0.33]
	0.90	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.65, -0.30]
		Pers./Perm.	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.61, -0.24]
		Todos	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.58, -0.33]
	0.95	Parox.	-0.45	< 0.01*	0.21	[-0.61, -0.26]
		Pers./Perm.	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.60, -0.23]
		Todos	-0.40	< 0.01*	0.19	[-0.56, -0.30]
0.8	0.85	Parox.	-0.47	< 0.01*	0.22	[-0.63, -0.28]
		Pers./Perm.	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.61, -0.24]
		Todos	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.57, -0.20]
	0.90	Parox.	-0.43	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.23]
		Pers./Perm.	-0.41	< 0.01*	0.17	[-0.58, -0.20]
		Todos	-0.41	< 0.01*	0.17	[-0.53, -0.70]
	0.95	Parox.	-0.39	< 0.01*	0.15	[-0.56, -0.22]
		Pers./Perm.	-0.42	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.22]
		Todos	-0.39	< 0.01*	0.15	[-0.51, -0.24]

Tabla A.8: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Mejor instante definido por el IO

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.31]
		Pers./Perm.	-0.43	< 0.01*	0.19	[-0.60, -0.23]
		Todos	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.58, -0.33]
	0.90	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.30]
		Pers./Perm.	-0.42	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.22]
		Todos	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.57, -0.32]
	0.95	Parox.	-0.48	< 0.01*	0.23	[-0.64, -0.29]
		Pers./Perm.	-0.42	< 0.01*	0.17	[-0.59, -0.21]
		Todos	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.57, -0.31]
0.6	0.85	Parox.	-0.50	< 0.01*	0.25	[-0.65, -0.32]
		Pers./Perm.	-0.42	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.22]
		Todos	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.58, -0.33]
	0.90	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.31]
		Pers./Perm.	-0.40	< 0.01*	0.16	[-0.58, -0.20]
		Todos	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.56, -0.31]
	0.95	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.30]
		Pers./Perm.	-0.40	< 0.01*	0.16	[-0.57, -0.19]
		Todos	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.56, -0.30]
0.7	0.85	Parox.	-0.50	< 0.01*	0.25	[-0.65, -0.32]
		Pers./Perm.	-0.41	< 0.01*	0.17	[-0.59, -0.20]
		Todos	-0.45	< 0.01*	0.21	[-0.57, -0.32]
	0.90	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.31]
		Pers./Perm.	-0.39	< 0.01*	0.15	[-0.56, -0.18]
		Todos	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.56, -0.30]
	0.95	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.40	[-0.64, -0.30]
		Pers./Perm.	-0.38	< 0.01*	0.15	[-0.56, -0.17]
		Todos	-0.43	< 0.01*	0.19	[-0.55, -0.30]
0.8	0.85	Parox.	-0.49	< 0.01*	0.24	[-0.64, -0.31]
		Pers./Perm.	-0.41	< 0.01*	0.17	[-0.58, -0.20]
		Todos	-0.44	< 0.01*	0.20	[-0.56, -0.31]
	0.90	Parox.	-0.47	< 0.01*	0.22	[-0.63, -0.28]
		Pers./Perm.	-0.37	< 0.01*	0.14	[-0.55, -0.16]
		Todos	-0.42	< 0.01*	0.17	[-0.54, -0.28]
	0.95	Parox.	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.62, -0.26]
		Pers./Perm.	-0.36	< 0.01*	0.13	[-0.54, -0.14]
		Todos	-0.40	< 0.01*	0.16	[-0.52, -0.26]

Tabla A.9: Valores resultantes de la regresión entre el IRM y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.

IO vs. IQR

Mejor instante definido por el IRM

Th	ThCv	Tipo de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
0.5	0.85	Parox.	-0.64	< 0.01*	0.42	[-0.76, -0.49]
		Pers./Perm.	-0.47	< 0.01*	0.22	[-0.63, -0.27]
		Todos	-0.56	< 0.01*	0.31	[-0.66, -0.44]
	0.90	Parox.	-0.67	< 0.01*	0.45	[-0.78, -0.53]
		Pers./Perm.	-0.47	< 0.01*	0.22	[-0.63, -0.27]
		Todos	-0.57	< 0.01*	0.33	[-0.67, -0.46]
	0.95	Parox.	-0.66	< 0.01*	0.43	[-0.77, -0.51]
		Pers./Perm.	-0.42	< 0.01*	0.18	[-0.59, -0.22]
		Todos	-0.55	< 0.01*	0.30	[-0.65, -0.42]
0.6	0.85	Parox.	-0.65	< 0.01*	0.42	[-0.76, -0.50]
		Pers./Perm.	-0.44	< 0.01*	0.19	[-0.61, -0.24]
		Todos	-0.56	< 0.01*	0.31	[-0.66, -0.44]
	0.90	Parox.	-0.63	< 0.01*	0.40	[-0.75, -0.48]
		Pers./Perm.	-0.46	< 0.01*	0.21	[-0.62, -0.26]
		Todos	-0.56	< 0.01*	0.31	[-0.66, -0.44]
	0.95	Parox.	-0.63	< 0.01*	0.39	[-0.75, -0.47]
		Pers./Perm.	-0.45	< 0.01*	0.20	[-0.61, -0.25]
		Todos	-0.55	< 0.01*	0.30	[-0.65, -0.43]
0.7	0.85	Parox.	-0.63	< 0.01*	0.40	[-0.75, -0.48]
		Pers./Perm.	-0.51	< 0.01*	0.26	[-0.66, -0.32]
		Todos	-0.57	< 0.01*	0.32	[-0.67, -0.45]
	0.90	Parox.	-0.62	< 0.01*	0.39	[-0.74, -0.47]
		Pers./Perm.	-0.48	< 0.01*	0.23	[-0.64, -0.29]
		Todos	-0.55	< 0.01*	0.30	[-0.65, -0.43]
	0.95	Parox.	-0.63	< 0.01*	0.40	[-0.75, -0.48]
		Pers./Perm.	-0.51	< 0.01*	0.26	[-0.66, -0.32]
		Todos	-0.56	< 0.01*	0.32	[-0.66, -0.44]
0.8	0.85	Parox.	-0.63	< 0.01*	0.40	[-0.75, -0.48]
		Pers./Perm.	-0.53	< 0.01*	0.29	[-0.68, -0.35]
		Todos	-0.57	< 0.01*	0.32	[-0.67, -0.45]
	0.90	Parox.	-0.65	< 0.01*	0.42	[-0.76, -0.50]
		Pers./Perm.	-0.55	< 0.01*	0.30	[-0.69, -0.37]
		Todos	-0.59	< 0.01*	0.34	[-0.68, -0.47]
	0.95	Parox.	-0.65	< 0.01*	0.42	[-0.76, -0.50]
		Pers./Perm.	-0.53	< 0.01*	0.28	[-0.67, -0.34]
		Todos	-0.58	< 0.01*	0.33	[-0.67, -0.46]

Tabla A.10: Valores resultantes de la regresión entre el IO y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IRM.

Mejor instante definido por el IO

Th	ThCv	Tipos de FA	Pearson	Pvalor	R ²	IC (Pearson)
N/A	0.85	Parox.	-0.54	< 0.01*	0.29	[-0.68, -0.36]
		Pers./Perm.	-0.53	< 0.01*	0.28	[-0.67, -0.40]
		Todos	-0.50	< 0.01*	0.25	[-0.61, -0.38]

Tabla A.11: Valores resultantes de la regresión entre el IO y el IQR del ACL cuando el mejor intervalo es seleccionado utilizando el IO.