



**Universidad
Zaragoza**

TFG: Memoria

Título del trabajo:

Análisis de la causalidad de la fibrilación auricular en
registros de mapeo de alta densidad

English tittle:

Causality analysis of atrial fibrillation in high-density
mapping recordings

Autor

Adrián Lagraba Boli

Director

Alejandro Alcaine Otín

Ponente

Juan Pablo Martínez Cortés

Escuela de Ingeniería y Arquitectura
02/02/2018



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D^a. _____,

con nº de DNI _____ en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
_____, (Título del Trabajo)

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, _____

Fdo: _____

ANÁLISIS DE LA CAUSALIDAD DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN REGISTROS DE MAPEO DE ALTA DENSIDAD

RESUMEN

Una de las arritmias más comunes en la práctica clínica es la fibrilación auricular, siendo responsable de un tercio de las hospitalizaciones por arritmia en las unidades de cardiología, tanto en Europa como en EEUU [1]. Su alta incidencia, sobre todo en la población de mayor edad, la convierte en un problema de salud general en continuo estudio [2], [3]. Sin embargo, aún no se conocen todos los mecanismos que la promueven y sostienen, siendo, por tanto, su tratamiento actual, poco efectivo [4].

En este trabajo de fin de grado, se implementa y evalúa un método para cuantificar, durante fibrilación auricular, las relaciones causales entre señales electrográficas previamente registradas con sensores de tipo *array* de alta densidad de electrodos. Esto contribuirá a la mejor comprensión de los procesos fibrilatorios subyacentes en la aurícula durante fibrilación auricular repercutiendo, en última instancia, en la mejora tanto del diagnóstico de la misma como de la precisión de los tratamientos en, por ejemplo, intervenciones quirúrgicas de ablación.

ÍNDICE

Página

RESUMEN.....	1
ÍNDICE.....	2
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	4
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 Motivación.....	8
1.2 Anatomía cardíaca básica	8
1.3 Electrofisiología cardíaca básica	9
1.3.1 El sistema de conducción y el ECG	9
1.3.2 Mecanismos electrofisiológicos básicos.....	10
1.4 Anomalías en el ritmo cardíaco	11
1.4.1 Tipos de arritmia.....	12
1.4.2 La FA	12
1.4.2.1 <i>Introducción al problema</i>	13
1.5 Mapeo cardíaco.....	13
1.6 Objetivo	14
2. BASE DE DATOS.....	15
3. MÉTODOS.....	17
3.1 Señales EGM empleadas	17
3.1.1 EGMs unipolares y bipolares: descripción y valoración	17
3.1.2 El EGM omnipolar: propuesta y síntesis.....	18
3.2 Preprocesado de <i>Botteron y Smith</i>	20
3.3 Modelado MVAR	21
3.4 La CG.....	22
3.4.1 La CG: Fundamentos teóricos.....	22
3.4.2 La CG: Aplicación	24
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
4.1 Sobre el registro RA1	26
4.1.1 Análisis sobre el registro RA1 completo: RS-u, RS-o, FA-u y FA-o	27
4.1.2 Sobre los valores menores de N _v durante RS en RA1.....	31
4.1.3 Análisis de FA sobre ventana deslizante en RA1	32
4.1.4 Análisis de FA1 y FA2: contrastes EGM-u/EGM-o.....	34
4.1.5 Análisis de FA1 y FA2 a partir de EGM-o	36
4.2 Sobre los registros RA1-4	38

4.2.1	Zonas RA2, RA3 y RA4: evolución temporal de la CG	38
4.2.2	Estadísticos sobre los registros completos RA1-4	30
4.2.3	Zonas RA2, RA3 y RA4: MA-H, MA-V y MP	40
5.	CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	42
5.1	Conclusiones	42
5.2	Líneas futuras.....	42
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Página

1. INTRODUCCIÓN

Figura 1.2: Válvulas y conductos presentes en el bombeo. Tomada de http://www.texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm..... 8

Figura 1.3.1-1: Elementos y dirección de flujo del sistema de conducción del corazón. Tomada de <http://queaprendemoshoy.com/wp-content/uploads/2014/10/sistema-de-conduccion.png>..... 9

Figura 1.3.1-2: Propagación del potencial de acción por el sistema de conducción del corazón, y relación con el ECG de superficie. Tomada de <http://yorkcardiology.co.uk/electrocardiogram-ecg>.10

Figura 1.3.2: Fases del potencial de acción. Tomada de <http://4.bp.blogspot.com/-Ycdu9LMCcw0/USHUfZ9esHI/AAAAAAAAALs/amNeV-AR1eU/s1600/Diapositiva2.JPG> 10

Figura 1.4.2: Conducción normal del corazón frente a conducción con FA. Tomada de http://www.at-homequalitycare.com/wp-content/uploads/2017/09/mcdc11_heartforafib.jpg.12

2. BASE DE DATOS

Figura 2-1: Esquema del procedimiento de mapeo auricular, en vista posterior: (a) Localizaciones anatómicas del sensor AME en la aurícula y (b) sensor AME usado para el mapeo. CS: Coronary Sinus (Seno Coronario), CT: Crista Terminalis (Cresta Terminal), IVC: Inferior Vena Cava (Vena Cava Inferior), LA: Left Appendage (Orejuela Izquierdo), LBB: Left Bachmann Bundle (haz de Bachmann Izquierda), LPV: Left Pulmonary Vein (Vena Pulmonar Izquierda), RA: Right Appendage (Orejuela Derecha), RBB: Right Bachmann Bundle (haz de Bachmann Derecho), RPV: Right Pulmonary Vein (Vena Pulmonar Derecha), SVC: Superior Vena Cava (Vena Cava Superior). (Reproducido de [37])..... 15

Figura 2-2: Catéter AME (izda.). Numeración de canales del catéter (dcha.). Nótese que los canales 1, 8, 121 y 128 no registran señales EGM-u, tal y como se indica en el texto. 16

Figura 2-3: EGM-u y TALS asociados de la zona RA1 (canal nº 13) durante RS (arriba) y FA (abajo)..... 16

3. MÉTODOS

Figura 3.1.1: EGM-u/b (azul/rojo), durante RS/FA (izda. /dcha.), Canales nº 10 (-2) y 126 (-118). RA1.....17

Figura 3.1.2-1: Posibles situaciones -sobre catéter AME- con 2, 3 y 4 electrodos adyacentes (verde oscuro) al electrodo objetivo (verde claro) en la síntesis de las señales EGM-o. 18

Figura 3.1.2-2 EGM-u, EGM_b (resta) y EGM_o (de aplicar (1)) del 10º electrodo en RA1, durante RS y FA. En este caso, los electrodos que intervienen en la síntesis de EGM_o son 2, 9, 10, 11 y 18.19

Figura 3.1.2-3 Comparativa EGM-u, EGM-o y EGM-b durante RS y FA, canal 10, zona RA1.....	19
Figura 3.2-1: Diferencias entre señales EGM ante y tras preprocesado de Botteron, durante RS. RA1.....	20
Figura 3.2-2: Diferencias entre señales EGM ante y tras preprocesado de Botteron, durante FA. RA1.....	21
Tabla 3.4: Resumen de medidas de la GC, para L=3.	24

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 4.1: De izda. a dcha.: MA-H, MA-V y MP, durante RS-u en la zona RA1.....	26
Figura 4.1.1-1: MP de la fig.4.1 rotado 90° en sentido anti horario (RS-u) para facilitar su comparación con la figura 2-1.	27
Figura 4.1.1-2: MA-H, MA-V y MP, durante RS-o en la zona RA1.	28
Figura 4.1.1-3: Valores de N_V en procesado V (arriba) y su histograma (abajo), durante RS, para EGM-u (izda.) y EGM-o (dcha.). Zona RA1. Nota: Este efecto también se produce en procesado H.....	29
Figura 4.1.1-4: MA-H, MA-V y MP durante los 10s de FA-u en la zona RA1.	29
Figura 4.1.1-5: MA-H, MA-V y MP durante los 10s de FA-o en la zona RA1.	30
Figura 4.1.2-1: MA-H (izda.) y EGM-u, original y post-Botteron (dcha.), del canal 74 y vecinos, durante RS-u en RA1. Se denota con estrella la imposibilidad de cálculo de la $D_{Y \leftarrow X}$ entre canales 73 y 74.	31
Figura 4.1.2-2: Comparativa RS-u frente a RS-o, zona RA1.	32
Figura 4.1.3-1: Evolución temporal de N_V , procesando H y V, durante FA-u y FA-o; canales 10,11 y 12 (arriba). Detalle de las señales EGM entorno al instante de cambio en la regularidad (abajo). RA1.....	33
Figura 4.1.3-2: Diagramas de cajas de N_V en todo el catéter en RA1, durante FA-o.	33
Tabla 4.1.4-1: Tests de Wilcoxon entre registros de 5s exactos: RS vs FA1 ('regular'), FA2 ('irregular').	34
Tabla 4.1.4-2: Resumen estadístico de N_V tras dividir el registro de FA en regular e irregular (FA1 y 2). Se muestran los p-valores del test de Wilcoxon, denotando con * aquellos tests que indican diferencias significativas ($p > 5\%$).	35
Figura 4.1.4-1: MA-H, MA-V y MP durante FA1-u (localización RA1).	35
Figura 4.1.4-2: MA-H, MA-V y MP durante FA1-o (localización RA1).	36
Figura 4.1.5: MA-H, MA-V y MP durante FA2-o (propio de RA1).	36
Figura 4.2.1-1: Diagramas de cajas de N_V en todo el catéter en RA2, durante FA-o.	38
Figura 4.2.1-2: Diagramas de cajas de N_V en todo el catéter en RA3, durante FA-o.	38

<i>Figura 4.2.1-3: Diagramas de cajas de N_V en todo el catéter en RA4, durante FA-o.</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 4.2.2-1: Estadísticos de N_V para todos los registros, aplicando la CG a señal unipolar y omnipolar. Formato: media \pm desviación estándar arriba, mediana (rango intercuartílico) debajo.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 4.2.2-2: Tests de Wilcoxon de N_V-RS vs FA- en RA1-4. (*) \rightarrow valores tales que $H = 1$ (al 5%)</i>	<i>40</i>
<i>Figura 4.2.3-1: MA-H, MA-V y MP durante FA-o en RA2.</i>	<i>40</i>
<i>Figura 4.2.3-2: MA-H, MA-V y MP durante FA-o en RA3.</i>	<i>41</i>
<i>Figura 4.2.3-3: MA-H, MA-V y MP durante FA-o en RA4.</i>	<i>41</i>

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Por orden de primera aparición en el texto:

1. INTRODUCCIÓN	
FA	Fibrilación auricular
et al.	Del latín <i>et alii</i> , 'y otros'.
ECG	Electrocardiograma
AV	Auriculoventricular
RS	Ritmo sinusal
mV	Milivoltios
NAV	Nodo AV
lpm	Latidos por minuto
EGM	Electrograma
TAL	Tiempo de activación local
AME	Array multielectrodo
TFG	Trabajo de fin de grado
CG	Causalidad de Granger

2. BASE DE DATOS	
EGM-u	Electrograma unipolar
RA	Del inglés <i>right appendage</i> , orejuela derecha (en las aurículas)
cm	centímetros
mm	Milímetros
Hz	Hertzio
KHz	Kilohertzio

3. MÉTODOS	
EGM-b	Electrograma bipolar
EGM-o	Electrograma omnipolar
EGM_o	Paso previo al EGM-o (línea de base sin filtrar)
^{def}	Definido por (...)
EGM_b	Paso previo al EGM-b (línea de base sin filtrar)
IIR	Del inglés, <i>Infinite Impulse Response</i> , respuesta al impulso infinita (filtros)
RS-u	(Fig. 3.2-1) RS descrito por señal EGM unipolar
B.	(Fig. 3.2-1) Cadena de preprocesado de <i>Botteron y Smith</i>
RS-o	(Fig. 3.2-1) RS descrito por señal EGM omnipolar
FA-u	(Fig. 3.2-1) FA descrita por señal EGM unipolar
FA-o	(Fig. 3.2-1) FA descrita por señal EGM omnipolar
MVAR	Modelo autorregresivo multivariante
H	Procesado en dirección horizontal (fila)
V	Procesado en dirección vertical (columna)
N_Y	Ratio de conectividad entre vecinos (en sentido de la CG)
$D_{Y \leftarrow X}$	Dirección de propagación (en sentido de la CG)

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
MA-H, MA-V	Mapas de actividad, procesando en dirección H o en V, respectivamente
MP	Mapa de propagación (en sentido de la CG)
DPG	Dirección de propagación global (en MP, en sentido de la CG)

1. INTRODUCCIÓN

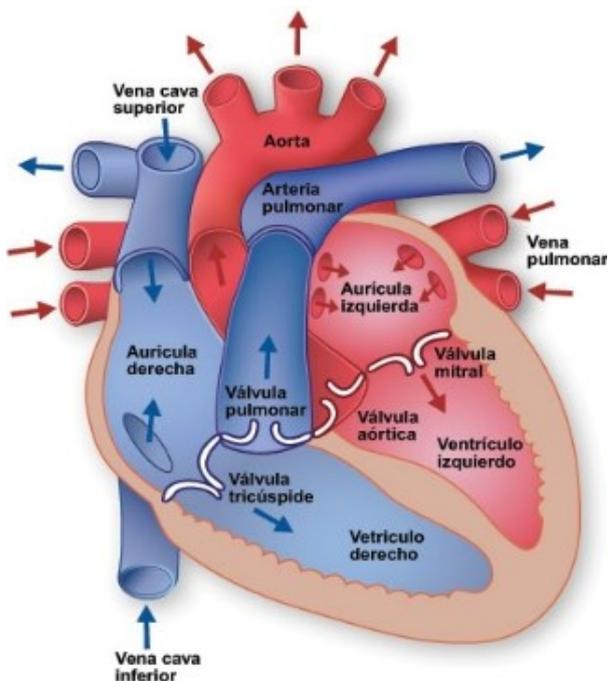
El corazón humano es un músculo que permite la irrigación del resto del organismo mediante el bombeo de la sangre, proceso en el que intervienen varias fases que deben estar bien coordinadas para su óptimo funcionamiento. Esta coordinación es posible gracias al sistema de conducción del corazón, que es capaz de iniciar y transmitir impulsos eléctricos para controlar esta actividad. Sin embargo, se pueden dar diversas anomalías en dicho sistema, las cuales originan arritmias de diferente consideración: desde arritmias inofensivas hasta las que pueden conducir a la muerte si no son revertidas en pocos minutos. [5]

1.1 Motivación

La *fibrilación auricular (FA)* está considerada como la arritmia sostenida que más comúnmente afecta la calidad de vida de los pacientes [6], [7]. Su creciente prevalencia se está convirtiendo en una amenaza epidemiológica [8] que afecta a alrededor del 1-2% de la población general en Estados Unidos y Europa [9].

El término FA fue acuñado por Sir Thomas Lewis a principios del siglo XX [10]. Más adelante, Moe *et al.* [11] plantearon el primer mecanismo de mantenimiento de la FA consistente en múltiples frentes de activación propagándose a través de la aurícula. Este mecanismo fue demostrado experimentalmente más adelante por Allesie *et al.* [12]. Más recientemente, se han propuesto otros mecanismos de la FA tales como focos ectópicos provenientes de las venas pulmonares [13], reentradas [4], y conexiones *transmurales* entre distintas capas de la aurícula [14]. A día de hoy, los fenómenos que inician y perpetúan la FA no se comprenden todavía en su totalidad [4].

1.2 Anatomía cardíaca básica



El corazón es un órgano muscular localizado en la cavidad torácica encargado de bombear la sangre por el sistema circulatorio. Está formado por cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. Las cavidades derechas (aurícula y ventrículo) bombean la sangre desde la circulación sistémica hasta la circulación pulmonar; las cavidades izquierdas bombean la sangre oxigenada proveniente de la circulación pulmonar hacia la circulación sistémica. Las contracciones auricular y ventricular de un corazón sano se suceden en una secuencia específica e intervalos concretos, consiguiendo así un bombeo óptimo en condiciones normales. [5]

FIGURA 1.2: VÁLVULAS Y CONDUCTOS PRESENTES EN EL BOMBEO. TOMADA DE

[HTTP://WWW.TEXASHEART.ORG/HIC/ANATOMY_ES/P/ANATO_SP.CFM.](http://www.texasheart.org/hic/anatomy_es/p/anato_sp.cfm)

1.3 Electrofisiología cardíaca básica

El corazón genera sus propios impulsos, que se transmiten por su sistema de conducción y coordinan las distintas fases del latido. El sistema de conducción del corazón se compone de células marcapasos (son capaces de despolarizarse automáticamente), y células de conducción, que son activadas por el potencial de acción de las células vecinas. [5]

1.3.1 El sistema de conducción y el ECG

En circunstancias normales, estos impulsos se generan en el nodo sinusal (o sinoauricular), situado en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha [5]. A partir de la aparición del estímulo, se da la propagación mostrada en la figura 1.3.1-1.

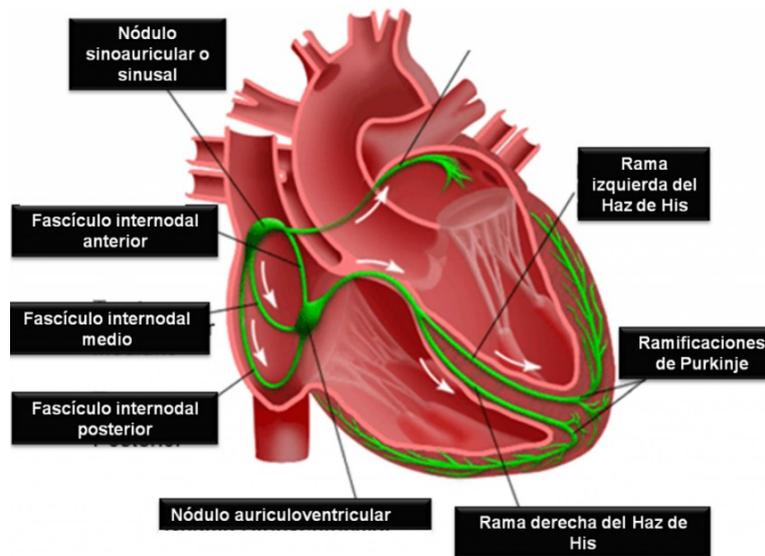


FIGURA 1.3.1-1: ELEMENTOS Y DIRECCIÓN DE FLUJO DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN. TOMADA DE [HTTP://QUEAPRENDEMOSHOJ.COM/WP-CONTENT/UPLOADS/2014/10/SISTEMA-DE-CONDUCCION.PNG](http://queaprendemoshoj.com/wp-content/uploads/2014/10/sistema-de-conduccion.png).

Tras la activación del nodo sinusal, esta se propaga al nodo *auriculoventricular* (AV), llegando a las dos aurículas (esta fase corresponde a la onda P en el *electrocardiograma* [ECG], véase [Figura 1.3.1-2](#)). En el nodo AV el impulso se retrasa (intervalo PR en ECG) dando tiempo a que el ventrículo se llene, lo que además protege a los ventrículos de arritmias auriculares rápidas (impidiendo que múltiples frentes de onda del mismo impulso provoquen activación ventricular). A continuación el impulso pasa a los ventrículos. [5]

Las dos ramas del haz de His y el sistema de Purkinje distribuyen el estímulo por ambos ventrículos despolarizándolos y desencadenando así la contracción ventricular. Este hecho aparece representado en el ECG por el complejo QRS (ver [Figura 1.3.1-2](#)). [5]

Tras la despolarización, las células tardan un tiempo (periodo refractario) en volver a su estado de excitabilidad, desde el comienzo del complejo QRS al final de la onda T del ECG. [5]

Cuando el nodo sinusal falla, el resto de células automáticas, es decir, marcapasos auriculares, unión AV y fibras de Purkinje, asumen el control con una frecuencia de activación menor [5], conocida como ritmo de escape.

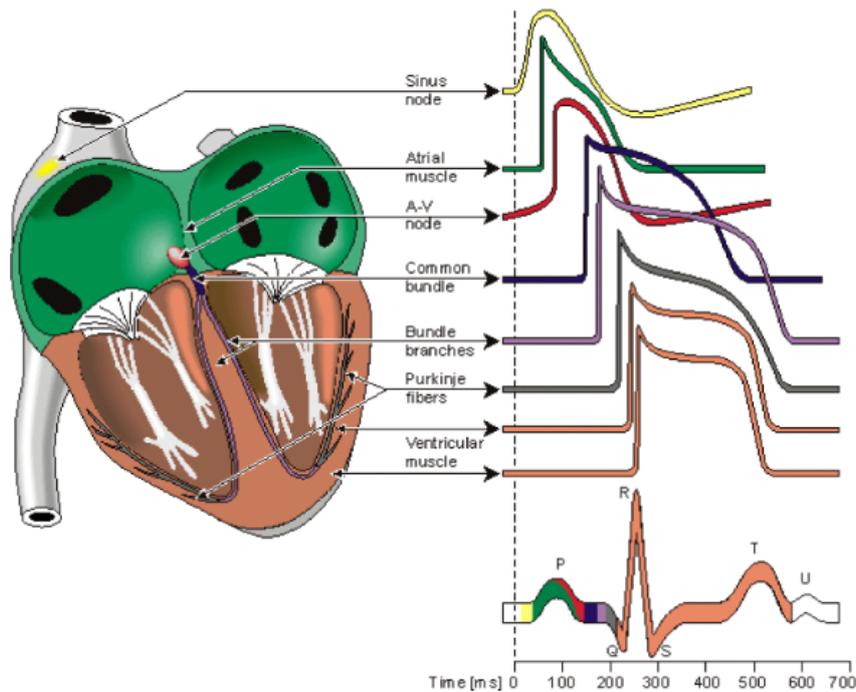


FIGURA 1.3.1-2: PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN POR EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN, Y RELACIÓN CON EL ECG DE SUPERFICIE. TOMADA DE [HTTP://YORKCARDIOLOGY.CO.UK/ELECTROCARDIOGRAM-ECG](http://YORKCARDIOLOGY.CO.UK/ELECTROCARDIOGRAM-ECG).

1.3.2 Mecanismos electrofisiológicos básicos

El estudio de los mecanismos celulares normales y anormales de la generación y propagación del potencial de acción cardíaco (fig. 1.3.2) permite comprender la producción del ritmo cardíaco normal (RS) y de las arritmias. Se denomina arritmia a cualquier ritmo cardíaco diferente del RS [5].

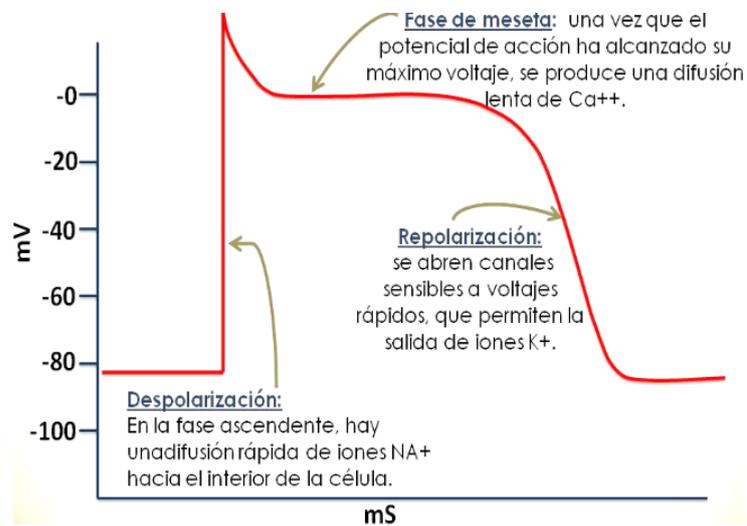


FIGURA 1.3.2: FASES DEL POTENCIAL DE ACCIÓN. TOMADA DE [HTTP://4.BP.BLOGSPOT.COM/-YCDU9LMCCwo/USHUFZ9eSHI/AAAAAAAAALS/AMNeV-AR1eU/s1600/DIAPOSITIVA2.JPG](http://4.bp.blogspot.com/-YCDU9LMCCwo/USHUFZ9eSHI/AAAAAAAAALS/AMNeV-AR1eU/s1600/DIAPOSITIVA2.JPG)

Cada célula cardíaca o cardiomiocito presenta, en situación basal, un potencial de reposo estable (medible), referido al exterior, de -90 mV . Todas las células cardíacas cuentan con una membrana que permite el transporte selectivo de iones a través de canales. En las células cardíacas, la carga negativa del interior ejerce una atracción electrostática de iones K^{+} que equilibra los gradientes químico y electrostático. [5]

La conducción del impulso eléctrico se basa en varias propiedades de los cardiomiocitos. Las células cardíacas, al activarse, pueden transmitir los estímulos eléctricos a las células vecinas, haciendo que se produzca entre ellos cierta corriente eléctrica. Cuando una célula recibe un estímulo eléctrico de suficiente intensidad, se altera la relación de carga eléctrica entre el interior y el exterior de la célula, generando el potencial de acción, que consta de las fases visibles en la [figura. 1.3.2](#). A esta propiedad se la denomina excitabilidad. Después de activarse, una célula tarda un cierto tiempo en poder volver a activarse (periodo refractario). Finalmente, hay que recordar que algunas células del sistema de conducción son capaces de autoexcitarse (células marcapasos o automáticas). [5]

Así pues, del RS se pueden alterar tanto la génesis (nivel celular, afectando a la excitabilidad), como la frecuencia o la conducción (regularidad) del impulso cardíaco (nivel tisular, afectando a la transmisión). La localización en el corazón de la anomalía también determina la naturaleza de la arritmia. [5]

1.4 Anomalías en el ritmo cardíaco

Cada impulso que genera el nodo sinusal es responsable del desencadenamiento de un latido. Aquel se propaga generando una onda de activación que despolariza los tejidos excitables adyacentes hasta que afecta a todo el músculo y desaparece. Las alteraciones del ritmo cardíaco vienen dadas por muy diversos mecanismos. Su taxonomía clásica y breve descripción es la que sigue [5]:

- Alteraciones en la generación del potencial de acción:
 - Automatismo normal: debido a anomalías en el nodo sinusal, su tarea recae en los marcapasos subsidiarios a su frecuencia intrínseca (ritmo de escape).
 - Automatismo anormal: algunas células miocárdicas comunes, patológicas, presentan un potencial de reposo reducido y se despolarizan espontáneamente. Ello causa taquicardia auricular ectópica, ritmo acelerado o taquicardia ventricular.
 - Actividad desencadenada (*triggered activity*): se da un *postpotencial* anormal, precoz o tardío, que puede generar un impulso tras un estímulo previo que lo desencadena.

- Alteraciones en la conducción del impulso:
 - Bloqueo con escape de marcapasos subsidiario.
 - Bloqueo unidireccional y reentrada ordenada o aleatoria.

- Alteraciones mixtas del automatismo y la conducción:
 - Parasistolia.

El mecanismo de **reentrada** consiste en que un mismo impulso reexcita total o parcialmente el corazón. Existen dos tipos de estos mecanismos [5]:

- Reentrada **anatómica** (ordenada): se da con circuito de reentrada de tamaño y localización fijos. Puede estar anatómicamente determinada (zona de conducción lenta y unidireccional, como el NAV) o no (tejidos cardíacos cuya electrofisiología altera la velocidad de propagación del impulso circulante provocando la reestimulación del tejido adyacente en periodo refractario relativo). Característico de arritmias estables como el aleteo auricular o la taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

- Reentrada **funcional** (aleatoria): varios circuitos de reentrada simultáneos que van cambiando su localización. Son funcionales, dependen exclusivamente de la electrofisiología del tejido. Se da en la FA y en la fibrilación ventricular.

1.4.1 Tipos de arritmia

Todos los mecanismos descritos o citados producen las arritmias cardíacas. Se pueden clasificar en bradiarritmias (lentas) o taquiarritmias (rápidas).

Las bradiarritmias se desarrollan cuando se altera la formación del impulso en el nodo sinusal. Pueden darse por enfermedad del nodo sinusal (paro o bradicardia sinusal) o por alteración de la conducción del impulso (bloqueo) entre aurículas y ventrículos. Se trata de arritmias leves que no requieren tratamiento si son asintomáticas. [5]

Las taquiarritmias se clasifican, según el lugar en donde se originan, como sigue:

- Supraventriculares: se originan en focos auriculares o de la unión AV y estrechan el QRS del ECG (menos de 0,12 s). Las hay regulares e irregulares. A este grupo pertenecen, entre otras, la fibrilación auricular y el aleteo o *flutter* auricular. [5]
- Ventriculares: son ritmos ventriculares regulares a causa de repetidas descargas de uno o varios focos ectópicos localizados en los ventrículos, con frecuencias entre 100 y 250 latidos por minuto (lpm). Se manifiesta en el ECG mediante QRS ancho. Es potencialmente peligrosa, ya que puede desembocar en fibrilación ventricular. [5]

1.4.2 La FA

Se trata de una taquiarritmia supraventricular de ritmo irregular debido a activaciones repetitivas, rápidas y caóticas de la aurícula, con frecuencias entre 350 y 650 lpm. Se caracteriza por la aparición de ondas f auriculares irregulares, con frecuencia superior a 300 lpm y por una conducción AV irregular y dependiente del periodo refractario del nodo AV. Se dan contracciones auriculares ineficientes, lo que conlleva riesgo de formación de trombos que pueden desembocar en accidente cerebrovascular. Generalmente, la FA es bien tolerada clínicamente y revierte durante las primeras 24h en el 70% de los casos. [5]

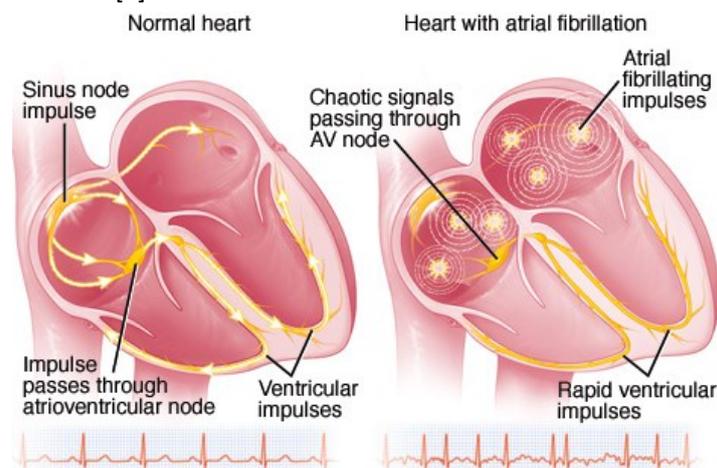


FIGURA 1.4.2: CONDUCCIÓN NORMAL DEL CORAZÓN FRENTE A CONDUCCIÓN CON FA. TOMADA DE [HTTP://WWW.AT-HOMEQUALITYCARE.COM/WP-CONTENT/UPLOADS/2017/09/MCDC11_HEARTFORAFIB.JPG](http://www.at-homequalitycare.com/wp-content/uploads/2017/09/MCDC11_HEARTFORAFIB.JPG).

Se puede clasificar como FA esporádica, cuando existe un desencadenante claro; FA paroxística, cuando se resuelven espontáneamente en menos de 7 días (puede requerir administración crónica de anticoagulante para evitar la tromboembolia); FA persistente, cuando los episodios duran más de 7 días, en cuyo caso precisan de intervención (cardioversiones: farmacológica, eléctrica sincronizada y/o eléctrica *transvenosa*, o el control de la frecuencia ventricular media mediante betabloqueantes o calcioantagonistas); y FA permanente o crónica, en la cual no se contempla o consigue restaurar el RS normal. [5]

1.4.2.1 Introducción al problema

El aislamiento de las venas pulmonares es la estrategia de ablación recomendada para el tratamiento de la FA durante la primera expresión de la enfermedad, cuando los fármacos antiarrítmicos se muestran ineficaces [9]. Durante las intervenciones de ablación, se adquieren señales invasivas intracardiacas denominadas *electrogramas (EGM)* de diferentes puntos de la aurícula usando catéteres multielectrodo. El mapeo secuencial punto por punto usando un sistema de mapeo electroanatómico puede ser útil para este propósito; sin embargo, en el caso de arritmias complejas, como la FA, es preferible un mapeo simultáneo [4].

Estudiar las relaciones entre estas múltiples señales EGM puede ayudar a comprender el proceso fibrilatorio subyacente. Generalmente, el aislamiento de las venas pulmonares se complementa con otras estrategias como la ablación de zonas que presentan electrogramas fraccionados complejos [15], [16], la ablación de zonas con mayor frecuencia dominante [17] o con menor organización [18].

Asimismo, se han propuesto múltiples técnicas de procesado de señal EGM con objeto de proporcionar herramientas que puedan ayudar a los electrofisiólogos a cuantificar y visualizar estos datos a fin de guiar mejor el procedimiento de ablación [19]. Actualmente, los esfuerzos se concentran en medir los tiempos de activación, la regularidad de la señal y/o su organización en los dominios temporal y frecuencial [18], [20]–[24], en medidas combinadas de ritmo y regularidad [25], y en mapas de fase [26]. La efectividad de la mayoría de estos métodos se ve limitada ya sea por la dependencia de la precisión en la detección de las activaciones auriculares, y/o porque no exploran las interacciones espacio-temporales presentes en la actividad medida por los electrodos del catéter.

1.5 Mapeo cardíaco

El mapeo de activación es el método de visualización y estudio de arritmias cardíacas más ampliamente utilizado [27]. Durante taquicardias hemodinámicamente estables y regulares, es decir, cuando la alteración en la actividad del corazón se mantiene en el tiempo, se pueden crear mapas de activación registrando los EGM secuencialmente. Bajo estas condiciones, los *tiempos de activación local (TALs)* detectados se suelen referenciar a un instante fiducial en la señal de un registro simultáneo, bien en la superficie del paciente –ECG– o bien en otra señal EGM [28].

Sin embargo, para caracterizar las taquicardias irregulares como la FA es necesario realizar un mapeo simultáneo, debido a la naturaleza no repetitiva de la arritmia y su complejidad [4]. Los catéteres de mapeo multielectrodo tales como PentaRay® y Lasso® (BIOSENSE WEBSTER, INC. DIAMOND BAR, CA, EEUU) o el catéter de contacto tipo *basket* Constellation® (BOSTON SCIENTIFIC, INC. NATICK, MA, EEUU) carecen de suficiente resolución espacial debido a la insuficiente densidad de electrodos y a su posible mal contacto con el miocardio [29].

Por tanto, para un mapeo de alta densidad se necesitan otro tipo de sensores. En este trabajo se utilizan señales registradas mediante un *array multielectrodo (AME)* de alta densidad.

1.6 Objetivo

En otros trabajos se ha propuesto valorar el flujo de información y las relaciones causales entre diversos puntos de la aurícula para cuantificar las interacciones entre señales mediante el uso de modelos paramétricos representados tanto en el dominio frecuencial [30], [31], como en el temporal [32]–[35].

En este *trabajo de fin de grado (TFG)* se propone el uso de un marco de trabajo de predictibilidad multivariante, basado en el concepto de la *causalidad de Granger (CG)* [36], la cual extiende las posibilidades de los enfoques previos. En él se analizan las interacciones causales entre diferentes puntos de la aurícula considerando las señales EGM como procesos estocásticos que interactúan con sus puntos vecinos en la aurícula. Asimismo, se define un conjunto de medidas de predictibilidad. Todas estas medidas se basan en las varianzas del residuo de predicciones lineales realizadas considerando un modelo autorregresivo multivariante (ARMV) de las señales EGM involucradas, previamente preprocesadas.

Esta metodología proporciona medidas tanto de la regularidad de los EGM individuales, como de la conectividad entre un electrodo objetivo y sus dos electrodos vecinos en el catéter. Estas medidas son aplicables a cualquier catéter multielectrodo, y se calculan sin necesidad de utilizar algoritmos de detección de activación o de post-procesado.

En este TFG se persigue la aplicación de esta metodología a catéteres multielectrodo de alta densidad. Concretamente, se investigarán las señales EGM tomadas de un paciente, durante RS normal y FA inducida, haciendo una valoración de los resultados obtenidos.

En la [sección 2](#) de esta memoria se detalla el proceso de adquisición de la base de datos clínicos empleada durante el presente TFG. En la [sección 3](#), se presentan y describen las metodologías utilizadas en este TFG. En la [sección 4](#), se muestran y discuten los resultados obtenidos. Por último, en la [sección 5](#) se presentarán conclusiones finales acerca de dichos resultados, así como posibles líneas futuras de investigación.

2. BASE DE DATOS

Los datos clínicos fueron adquiridos en un paciente de 61 años, varón, con enfermedad coronaria, sin historial previo de FA, del cual un examen ecocardiográfico reveló una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal, y unas dimensiones auriculares también normales. El paciente fue admitido para intervención a corazón abierto en el Erasmus Medical Center Rotterdam (Rotterdam, Países Bajos), donde se realizó un estudio electrofisiológico intraoperatorio. El paciente fue convenientemente informado y firmó el formulario de consentimiento correspondiente.

Durante la intervención, se colocó el sensor de mapeo AME de alta densidad personalizado (APPLIED BIOMEDICAL SYSTEMS B.V., MAASTRICHT, PAÍSES BAJOS) de la figura 2-1(b) sobre la pared epicárdica de las aurículas izquierda y derecha, siguiendo la secuencia de localizaciones que se muestra en la figura 2-1(a). Con este sensor se adquieren *señales EGM unipolares (EGM-u)* durante RS y FA inducida. La duración de los registros durante los episodios de RS fue de 5 segundos, y de 10 segundos en los episodios de FA. De todas las posiciones del sensor AME descritas, en el presente TFG se han utilizado las señales EGM-u procedentes de las zonas designadas en la figura 2-1(a) como RA1, RA2, RA3 y RA4, realizando un análisis más exhaustivo de las señales en RA1.

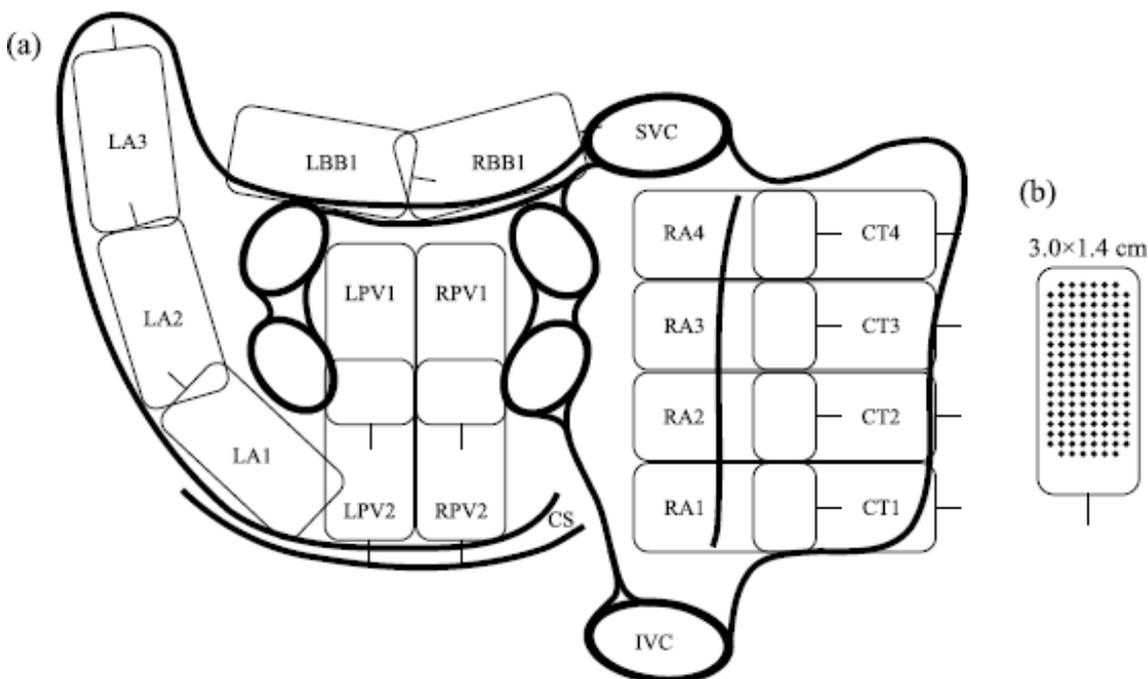


FIGURA 2-1: ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DE MAPEO AURICULAR, EN VISTA POSTERIOR: (A) LOCALIZACIONES ANATÓMICAS DEL SENSOR AME EN LA AURÍCULA Y (B) SENSOR AME USADO PARA EL MAPEO. CS: CORONARY SINUS (SENO CORONARIO), CT: CRISTA TERMINALIS (CRESTA TERMINAL), IVC: INFERIOR VENA CAVA (VENA CAVA INFERIOR), LA: LEFT APPENDAGE (OREJUELA IZQUIERDA), LBB: LEFT BACHMANN BUNDLE (HAZ DE BACHMANN IZQUIERDO), LPV: LEFT PULMONARY VEIN (VENA PULMONAR IZQUIERDA), RA: RIGHT APPENDAGE (OREJUELA DERECHA), RBB: RIGHT BACHMANN BUNDLE (HAZ DE BACHMANN DERECHO), RPV: RIGHT PULMONARY VEIN (VENA PULMONAR DERECHA), SVC: SUPERIOR VENA CAVA (VENA CAVA SUPERIOR). (REPRODUCIDO DE [37])

El sensor AME (fig. 2-1(b)) mide 3.0 x 1.4 cm, está compuesto por 128 electrodos circulares recubiertos por una capa de oro los cuales se organizan en una cuadrícula rectangular de 16x8 filas y columnas, respectivamente. La distancia inter-electrodo es de 2 mm y el diámetro mide 1 mm. Los canales correspondientes a los electrodos de cada esquina se reservaron para el almacenamiento de ECG de superficie, y para señales de calibración y referencia, dando lugar, por tanto, a 124 señales EGM-u disponibles para el análisis. Las señales EGM-u adquiridas fueron filtradas paso-banda (1-500 Hz), muestreadas y digitalizadas a 1 KHz.

A efectos de notación y visualización de las señales provenientes de los distintos electrodos (canales) del catéter, estos han sido numerados en este TFG siguiendo un orden de izquierda a derecha, y de abajo arriba, como se muestra en la tabla-esquema de la figura 2-2.

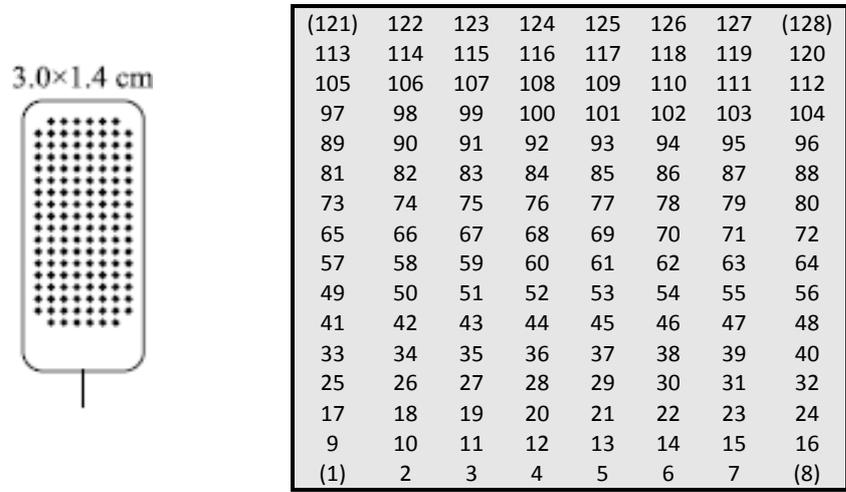


FIGURA 2-2: CATÉTER AME (IZDA.). NUMERACIÓN DE CANALES DEL CATÉTER (DCHA.). NÓTESE QUE LOS CANALES 1, 8, 121 Y 128 NO REGISTRAN SEÑALES EGM-u, TAL Y COMO SE INDICA EN EL TEXTO.

Tras el procedimiento, se realizó una detección automática de los TAL usando un algoritmo basado en la transformada wavelet discreta [38], quedando así anotados los instantes temporales (muestras de la señal EGM-u) donde cada punto de la aurícula era activado. Posteriormente, estos TAL fueron auditados y corregidos por un electrofisiólogo experto, considerándose los TAL resultantes la referencia para el registro final.

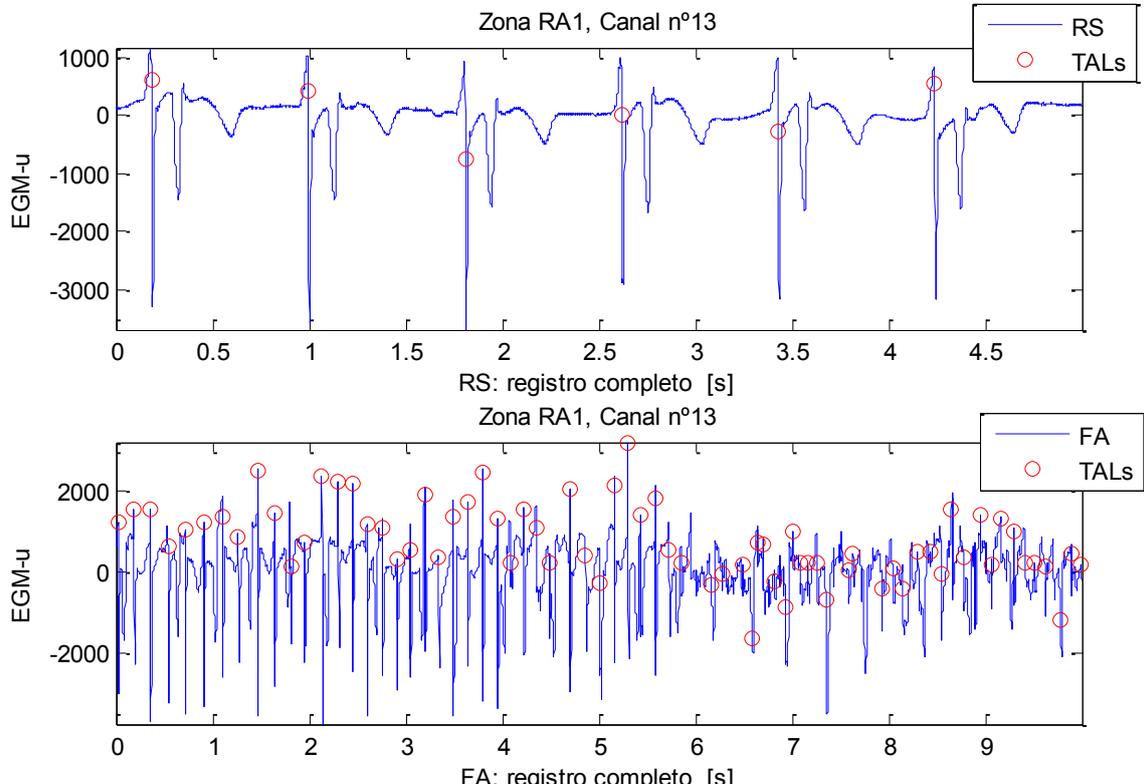


FIGURA 2-3: EGM-u Y TALS ASOCIADOS DE LA ZONA RA1 (CANAL Nº 13) DURANTE RS (ARRIBA) Y FA (ABAJO).

3. MÉTODOS

3.1 Señales EGM empleadas

3.1.1 EGMs unipolares y bipolares: descripción y valoración

El AME utilizado en este trabajo proporciona 124 canales EGM-u válidos. Utilizando pares de electrodos vecinos se pueden obtener EGM bipolares (EGM-b). Los EGM-b son los más utilizados en la práctica clínica ya que eliminan la contribución del llamado *campo lejano* (actividad eléctrica de otras zonas del corazón), quedando únicamente la información local. A partir de esta idea, se visualizaron distintos canales, como los presentes en la fig. 3.1.1, con EGMs durante RS y FA, tanto unipolares como bipolares, sobre la zona RA1 (primer registro).

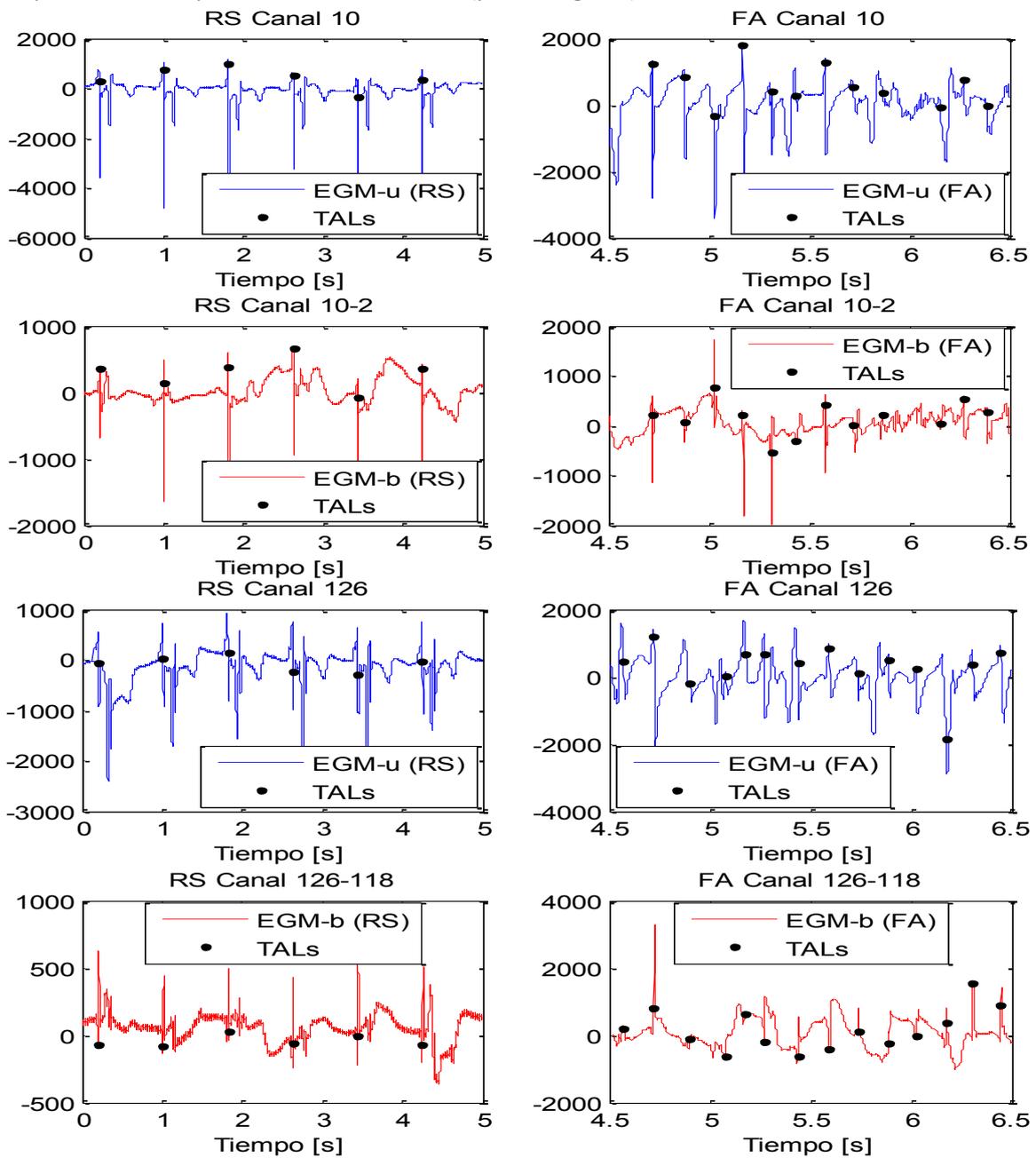


FIGURA 3.1.1: EGM-U/B (AZUL/ROJO), DURANTE RS/FA (IZDA./DCHA.), CANALES Nº 10 (-2) Y 126 (-118). RA1.

En las gráficas se percibe que las señales EGM-u presentan la información local de interés (a saber, la actividad eléctrica causada por la aurícula en cada punto sensado) ‘contaminada’ con otras componentes. Por un lado, aparece la actividad eléctrica correspondiente a otras zonas del corazón (denominada campo lejano); sobre todo, es notable la debida a la repolarización del ventrículo (se encuentra en las deflexiones lentas apreciables entre dos activaciones locales, durante RS en cualquier canal de la [figura 3.1.1](#)). La otra fuente de contaminación es el ruido proveniente del mal contacto del catéter en algunos puntos (visible en el canal 126 de la [figura 3.1.1](#)).

En las señales bipolares de la [fig. 3.1.1](#), se aprecia (nótese que la escala se reduce en torno a la mitad) que el campo lejano ventricular se ve atenuado frente a las unipolares. Esto es debido a que, al restar dos EGM-u de electrodos vecinos para formar un EGM-b, se está eliminando aquello que es común a ambos electrodos, llevando a cabo implícitamente un filtrado espacial en la dirección del vector que une los electrodos (vertical ascendente respecto a la [fig. 2-2](#)), lo que elimina significativamente dicho campo lejano (aproximadamente igual entre puntos próximos de la aurícula, ya que se origina ‘lejos’, en los ventrículos). A su vez, la actividad eléctrica auricular queda realzada.

3.1.2 El EGM omnipolar: propuesta y síntesis

Recordando que tenemos los electrodos o canales dispuestos en una cuadrícula de 16x8, para cada electrodo se pueden calcular EGM-b en dirección vertical u horizontal, obteniendo señales diferentes en función de la dirección de propagación de las activaciones. Para intentar eliminar el campo lejano manteniendo una única señal por electrodo se planteó la creación de un nuevo tipo de señal, el *EGM omnipolar (EGM-o)*, para cada uno de los 124 canales válidos, que no sólo tuviera en cuenta un electrodo vecino para el filtrado espacial, sino que aprovechara las dos dimensiones del plano que contiene a la cuadrícula del catéter incluyendo los 4 electrodos adyacentes (que pueden ser 3 o 2, respectivamente, si el electrodo está en los bordes o las esquinas del AME), más el electrodo objetivo (un total de 3, 4 o 5 electrodos, respectivamente), con la idea de aprovechar al máximo este filtrado espacial independientemente de la dirección de propagación de las activaciones.

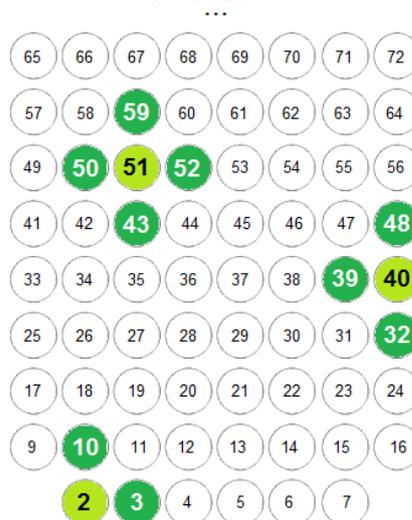


FIGURA 3.1.2-1: POSIBLES SITUACIONES -SOBRE CATÉTER AME- CON 2, 3 Y 4 ELECTRODOS ADYACENTES (VERDE OSCURO) AL ELECTRODO OBJETIVO (VERDE CLARO) EN LA SÍNTESIS DE LAS SEÑALES EGM-O.

Sea S_0 la señal EGM-u de un electrodo del catéter AME (objetivo) y sea S_i , $i = 1... n$, con $n = 2, 3$ o 4 , el conjunto de señales EGM-u de los electrodos adyacentes, la síntesis obedece a la expresión

$$EGM_0 \stackrel{\text{def}}{=} S_0 - \frac{\sum_{i=1}^n S_i}{n} \quad (1)$$

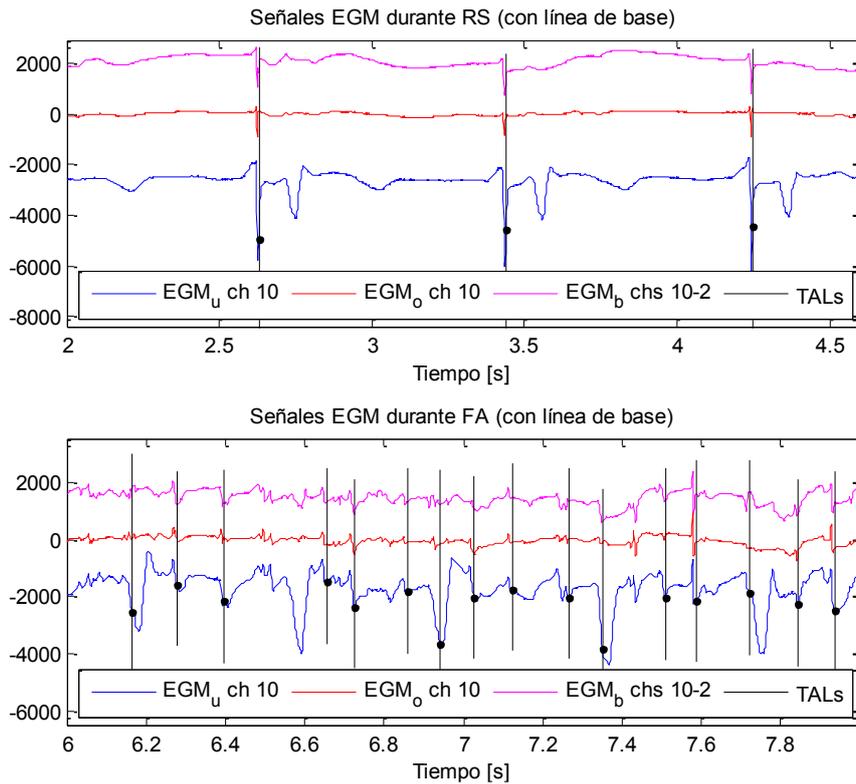


FIGURA 3.1.2-2 EGM-U, EGM_b (RESTA) Y EGM_o (DE APLICAR (1)) DEL 10º ELECTRODO EN RA1, DURANTE RS Y FA. EN ESTE CASO, LOS ELECTRODOS QUE INTERVIENEN EN LA SÍNTESIS DE EGM_o SON 2, 9, 10, 11 Y 18.

Además, se filtra la línea de base de los EGM_o obtenidos mediante un filtro IIR de Butterworth paso-alto de segundo orden con una frecuencia de corte de 16 Hz (imitando el efecto de los equipos que registran EGM bipolares), dando lugar al EGM-o (fig. 3.1.2-3).

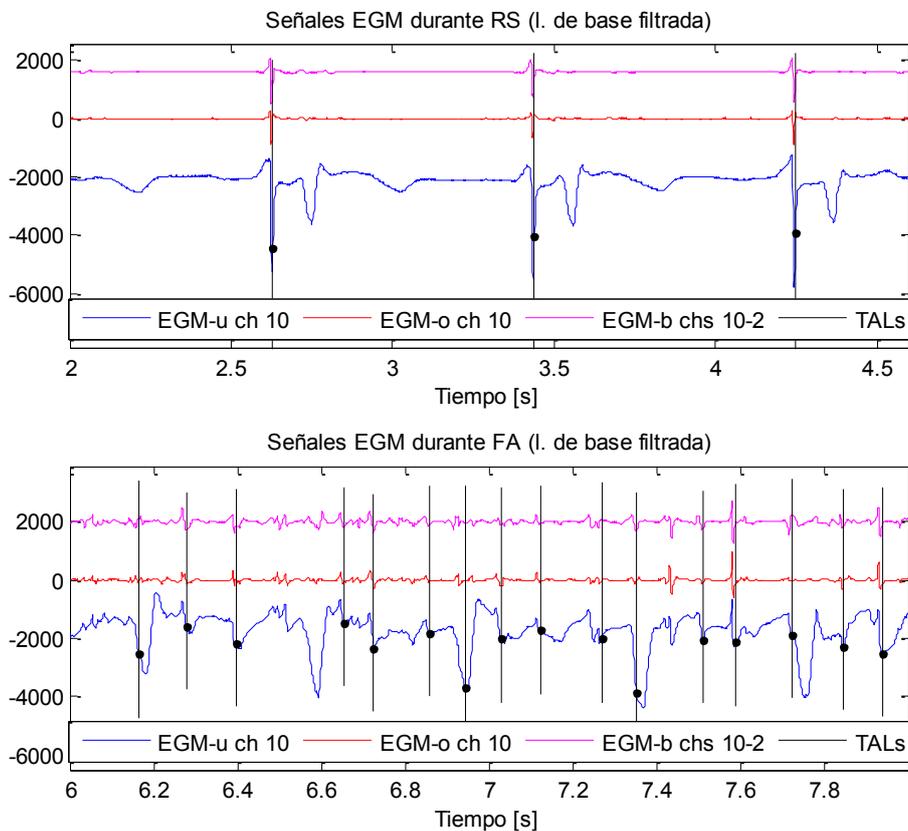


FIGURA 3.1.2-3 COMPARATIVA EGM-U, EGM-O Y EGM-B DURANTE RS Y FA, CANAL 10, ZONA RA1.

De este modo, se han procesado todos los registros disponibles, desdoblado así nuestra base de datos de partida en unipolar y omnipolar. En las figuras [3.1.2-2](#) y [3.1.2-3](#) se aprecian los beneficios descritos de los EGM-o en la señal roja, frente al EGM-b (en magenta) y al EGM-u (en azul); los TAL se representan asociados a la señal unipolar y extendidos al resto. Como se ha mencionado, los algoritmos aplicados al procesamiento de EGMs suelen orientarse al análisis de EGM-b, por lo que, como se ve en la [fig. 3.1.2-3](#), pueden ser aplicados a los EGM-o sin pérdida de generalidad. En este TFG, además, estos fueron aplicados a los EGM-u. Es decir, se procesaron los conjuntos de señales unipolar y omnipolar, comparando sus resultados.

3.2 Preprocesado de *Botteron y Smith*

Para tratar de realzar las propiedades rítmicas de las señales EGM así como reducir el ruido presente en ellas y simplificar sus variaciones morfológicas, se preprocesaron las señales mediante la cadena de preprocesado de *Botteron y Smith* [20], que consta de las siguientes fases:

1. Filtrado paso-banda mediante filtro IIR de Butterworth de 2º orden, entre las frecuencias de corte inferior y superior 40 y 250 Hz, respectivamente.
2. Rectificado de señal.
3. Filtrado paso-bajo mediante filtro IIR de Butterworth de 2º orden, con frecuencia de corte de 25Hz.

Debido a que la fase puede tener relevancia en tramos de señal abruptos, se ha optado por una estructura de filtrado *adelante-atrás*, que asegura una distorsión de fase nula, a costa de obtener como función de transferencia la magnitud cuadrática del filtro diseñado, lo cual enfatiza dichas propiedades rítmicas, favoreciendo todavía más al procesamiento que se realizará posteriormente.

En la figura 3.2, se aprecian los cambios morfológicos que sufren las señales EGM-u y EGM-o de ejemplo, del canal 20º, tras aplicar esta cadena de preprocesado, tanto durante RS, como durante la FA inducida.

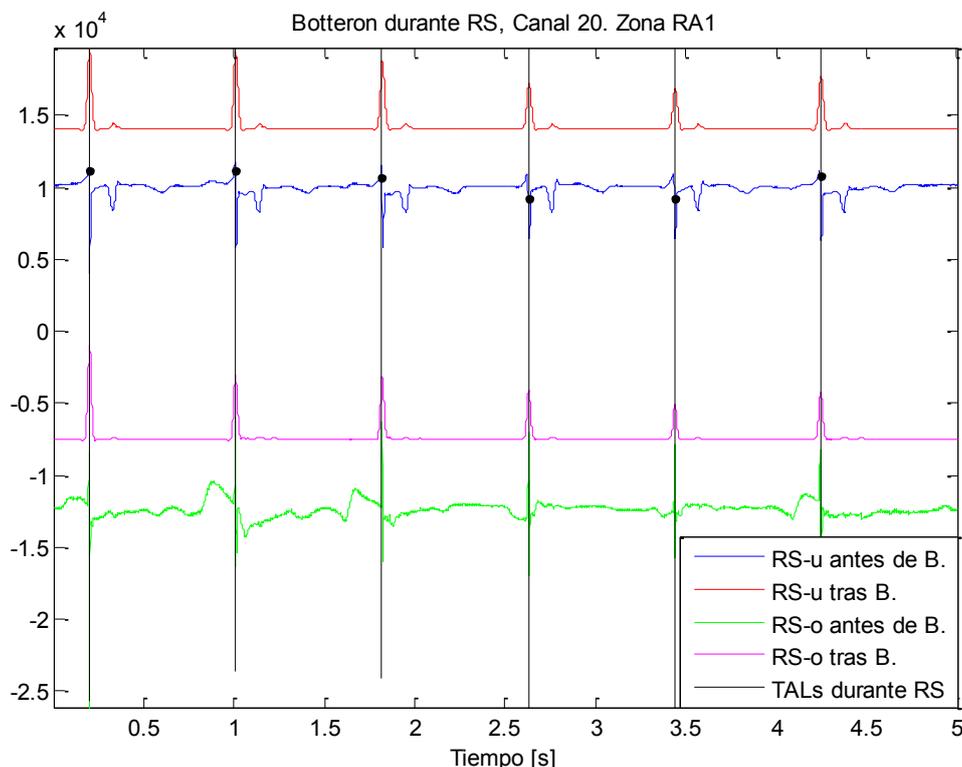


FIGURA 3.2-1: DIFERENCIAS ENTRE SEÑALES EGM ANTE Y TRAS PREPROCESADO DE BOTTERON, DURANTE RS. RA1.

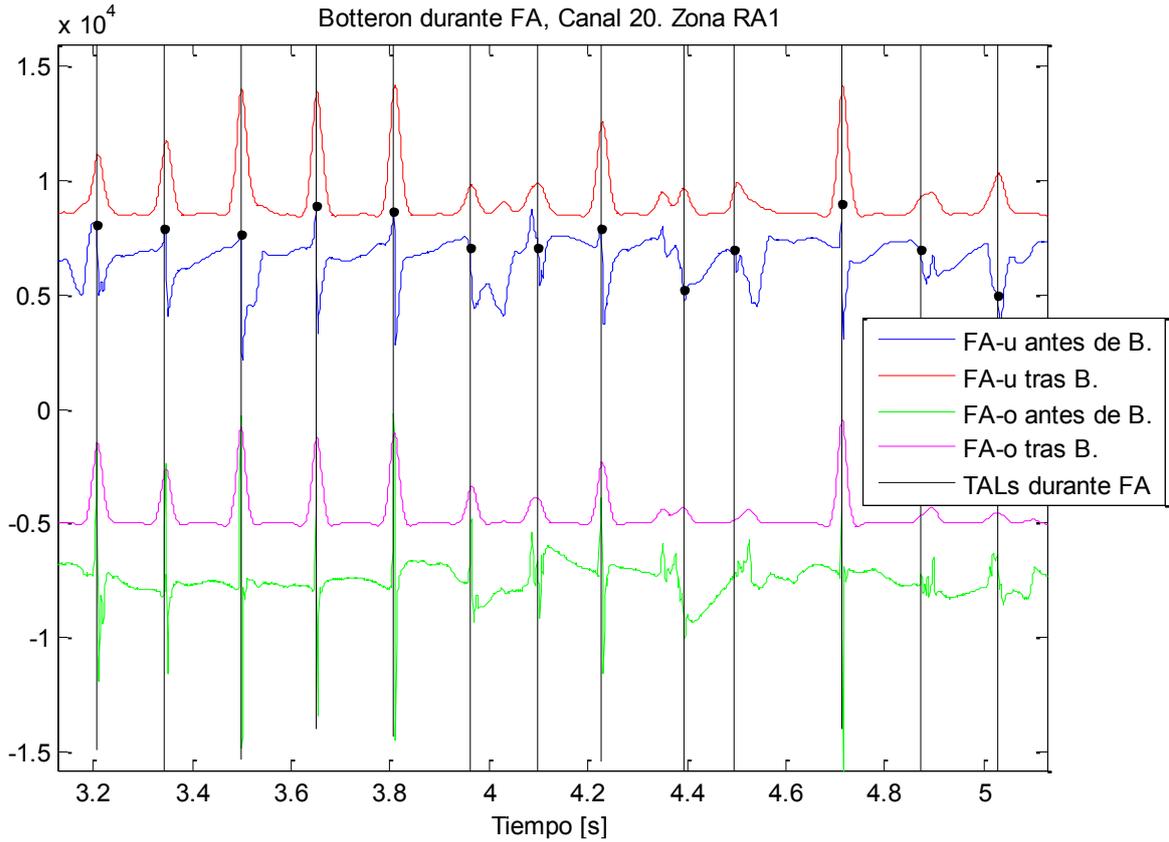


FIGURA 3.2-2: DIFERENCIAS ENTRE SEÑALES EGM ANTE Y TRAS PREPROCESADO DE BOTTERON, DURANTE FA. RA1.

Finalmente, y dado que la señal preprocesada no contiene componentes frecuenciales de más de 25 Hz, se hace un submuestreo a 100 Hz de los EGM preprocesados mediante *Botteron* y *Smith*, minimizando así la redundancia de la señal mientras se garantiza la suficiente información para el correcto modelado de los EGM.

3.3 Modelado MVAR

Consideremos que la actividad auricular registrada por cada electrodo del catéter viene descrita por un proceso estocástico multivariante de dimensión L que podemos denominar $S = \{S_1, S_2, \dots, S_L\}$. Asumiendo un *modelo autorregresivo multivariante (MVAR)*, cada conjunto de L observaciones simultáneas $\mathbf{s}[n] = [s_1[n], \dots, s_L[n]]^T$ se puede representar como sigue:

$$\mathbf{s}[n] = \sum_{k=1}^m \mathbf{A}(k) \cdot \mathbf{s}[n-k] + \mathbf{v}[n] \quad (2)$$

Donde $\mathbf{A}(k)$ es una matriz de dimensiones $L \times L$, cuyos elementos $a_{ij}(k)$, con $i, j = 1, \dots, L$, son los coeficientes del modelo autorregresivo, y donde $\mathbf{v}[n] = [v_1[n], \dots, v_L[n]]^T$ es un proceso multivariante de ruido blanco definido por su matriz de covarianza Σ_v .

Para cada observación $\mathbf{s}[n]$ dada, la matriz MVAR $\mathbf{A}(k)$, se estima mediante el método de mínimos cuadrados [39] y el orden del modelo se determina tomando el valor entre 1-15 ($m_{\text{máx.}} = 15$) que minimiza el criterio de información Bayesiano (BIC de sus siglas en Inglés) [40], o bien, si no se alcanza un mínimo, el primero cuya diferencia sucesiva sea menor que el 5% de la máxima diferencia sucesiva [41].

3.4 La CG

La CG es la metodología utilizada en este TFG para caracterizar los diferentes aspectos de la actividad auricular. En esta sección se presentan sus fundamentos teóricos y aplicación.

3.4.1 La CG: Fundamentos teóricos

La CG es un modo de medir o cuantificar la predictibilidad y precedencia entre señales [42]. Para un caso bivalente ($L=2$ señales) en el que $S = \{X, Y\}$, se dice que el proceso X es causa del Y si a partir de las muestras pasadas del proceso X (junto a las muestras pasadas de Y) puede predecirse la muestra actual de Y con menor error que si se hiciera únicamente con las muestras pasadas de Y.

Sea $x' = x[n]$ el valor actual de una realización del proceso X, denotemos $\mathbf{x}^- = [x[n-m], \dots, x[n-1]]^T$ como el vector que alberga los m valores pasados de X, y extendamos esta notación a todos los procesos considerados. Asimismo, llamamos $\sigma(A)$ a la varianza del proceso A, y $\sigma(A|B)$ a la varianza residual de la predicción del proceso A mediante una combinación lineal del proceso multivariante B.

Esta varianza residual puede obtenerse a partir de los parámetros del modelo MVAR usando el método descrito en [43], el cual se basa en la secuencia de auto-covarianza del proceso MVAR, deducible de los parámetros estimados del modelo.

Con estas definiciones, la CG entre el proceso fuente X y el proceso objetivo Y puede expresarse como [42], [44]–[46]

$$G_{X \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \left(\frac{\sigma(y' | \mathbf{y}^-)}{\sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-)} \right) = \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-) - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-) \quad (3)$$

Para el caso que nos ocupa, hemos de extender este concepto al caso multivariante con $L=3$, de tal modo que el proceso observado está constituido por $S = \{X, Y, Z\}$, donde Y es el proceso objetivo, y $\{X, Z\}$ son los procesos fuente.

Asimismo, se define la *predictibilidad* P_Y del proceso objetivo Y [45], [47] como

$$P_Y \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) \quad (4)$$

P_Y mide cuánta información del presente puede ser predicha a partir del conocimiento del pasado de los otros (dos) procesos considerados y del suyo propio. Esta predictibilidad se puede descomponer en dos términos, como sigue:

$$P_Y = S_Y + G_{XZ \rightarrow Y} \quad (5)$$

El primer término, S_Y , se denomina *autopredictibilidad* del proceso Y, y cuantifica la incertidumbre del presente de Y que se puede predecir únicamente a partir de su propio pasado, es decir,

$$S_Y \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-) \quad (6)$$

El segundo término, $G_{XZ \rightarrow Y}$, representa la *causalidad conjunta de Granger* de Y, dando cuenta de la cantidad restante de incertidumbre del presente de Y que no se puede predecir a partir de su propio pasado, pero sí a partir del pasado de X y Z. Formalmente,

$$\begin{aligned}
G_{XZ \rightarrow Y} &\stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-) - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) = & (7) \\
&= G_{X \rightarrow Y} + G_{Z \rightarrow Y | X} = \\
&= G_{Z \rightarrow Y} + G_{X \rightarrow Y | Z}
\end{aligned}$$

Como puede apreciarse, admite dos descomposiciones equivalentes [43], en función de en qué proceso de los adyacentes (X o Z) basamos la predicción del primer término. Estos primeros términos, $G_{X \rightarrow Y}$ y $G_{Z \rightarrow Y}$ (3), son la *Causalidad de Granger*, de X y de Z, a Y, respectivamente. Los términos $G_{Z \rightarrow Y | X}$ y $G_{X \rightarrow Y | Z}$ denotan la *causalidad condicional de Granger* [42], [44] de Y condicionado al pasado de X a partir de Z, y de Y condicionado al pasado de Z a partir de X, respectivamente:

$$G_{Z \rightarrow Y | X} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-) - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) \quad (8)$$

$$G_{X \rightarrow Y | Z} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{z}^-) - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) \quad (9)$$

Además, se puede plantear una descomposición alternativa de la predictibilidad P_Y como sigue:

$$P_Y = C_{XZ \rightarrow Y} + G_{Y | XZ} \quad (10)$$

donde $C_{XZ \rightarrow Y}$ es la *predictibilidad conjunta cruzada* de Y a partir de los dos procesos X y Z, e informa acerca de la incertidumbre del presente de Y predecible únicamente por el pasado conjunto de X y Z, es decir,

$$C_{XZ \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' | \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) \quad (11)$$

y donde el segundo término, $G_{Y | XZ}$, representa el concepto de *autonomía de Granger*, que da cuenta de la mejora conseguida en la predicción del proceso objetivo, Y, cuando se incluyen las muestras de su propio pasado, además de las de los procesos X y Z [48]:

$$G_{Y | XZ} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' | \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) - \ln \sigma(y' | \mathbf{y}^-, \mathbf{x}^-, \mathbf{z}^-) \quad (12)$$

De un modo análogo al empleado con la causalidad conjunta de Granger, $G_{XZ \rightarrow Y}$ en (7), la predictibilidad conjunta cruzada de Y por X y Z, $C_{XZ \rightarrow Y}$, se puede descomponer como

$$C_{XZ \rightarrow Y} = C_{X \rightarrow Y} + C_{Z \rightarrow Y | X} = C_{Z \rightarrow Y} + C_{X \rightarrow Y | Z} \quad (13)$$

donde $C_{X \rightarrow Y}$ y $C_{Z \rightarrow Y}$ son la *predictibilidad cruzada* de Y a partir de X o Z, respectivamente, y los términos $C_{Z \rightarrow Y | X}$ y $C_{X \rightarrow Y | Z}$ representan la *predictibilidad condicional cruzada* de Y condicionado a X y Z, a partir de Z y X, respectivamente.

En la [tabla 3.4](#) que sigue, se recogen todas las definiciones y formulaciones de la CG presentadas en esta sección.

Notac.	Medida	Definición	Descomposiciones
$G_{X \rightarrow Y}$	CG de X a Y (caso L=2)	$G_{X \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' y^-) - \ln \sigma(y' y^-, x^-)$	-
P_Y	Predictibilidad de Y	$P_Y \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' y^-, x^-, z^-)$	$P_Y = S_Y + G_{XZ \rightarrow Y}$ $P_Y = C_{XZ \rightarrow Y} + G_{Y XZ}$
S_Y	Autopredictibilidad de Y	$S_Y \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' y^-)$	-
$G_{XZ \rightarrow Y}$	Causalidad conjunta de Granger de Y a partir de X y Z	$G_{XZ \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' y^-) - \ln \sigma(y' y^-, x^-, z^-)$	$G_{XZ \rightarrow Y} = G_{X \rightarrow Y} + G_{Z \rightarrow Y X}$ $G_{XZ \rightarrow Y} = G_{Z \rightarrow Y} + G_{X \rightarrow Y Z}$
$G_{Z \rightarrow Y X}$	Causalidad condicional de Granger de Y X a partir de Z	$G_{Z \rightarrow Y X} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' y^-, x^-) - \ln \sigma(y' y^-, x^-, z^-)$	-
$C_{XZ \rightarrow Y}$	Predictibilidad conjunta cruzada de Y a partir de X y Z	$C_{XZ \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' x^-, z^-)$	$C_{XZ \rightarrow Y} = C_{X \rightarrow Y} + C_{Z \rightarrow Y X}$ $C_{XZ \rightarrow Y} = C_{Z \rightarrow Y} + C_{X \rightarrow Y Z}$
$G_{Y XZ}$	Autonomía de Granger de Y	$G_{Y XZ} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' x^-, z^-) - \ln \sigma(y' y^-, x^-, z^-)$	-
$C_{X \rightarrow Y}$	Predictibilidad cruzada de Y a partir de X	$C_{X \rightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y') - \ln \sigma(y' x^-)$	-
$C_{Z \rightarrow Y X}$	Predictibilidad condicional cruzada de Y X a partir de Z	$C_{Z \rightarrow Y X} \stackrel{\text{def}}{=} \ln \sigma(y' x^-) - \ln \sigma(y' x^-, z^-)$	-

TABLA 3.4: RESUMEN DE MEDIDAS DE LA GC, PARA L=3.

3.4.2 La CG: Aplicación

Se asume que los electrodos adyacentes al electrodo bajo análisis contienen la mayoría de la información relevante para la actividad de dicho electrodo objetivo. De este modo, se ha propuesto un esquema de análisis trielectrodo (L=3), aplicable a cualquier catéter multielectrodo [41], lo que incluye a nuestro catéter AME de cuadrícula 16x8, en sus filas y columnas. Este esquema polivalente se basa en los tres procesos siguientes:

- Proceso Y: señal EGM del electrodo objetivo.
- Proceso Z: señal EGM del electrodo vecino posterior (misma fila/columna).
- Proceso X: señal EGM del electrodo vecino anterior (misma fila/columna).

Puesto que se trata de un catéter en malla, existen varias opciones de recorrido al procesarlo. Se organizaron los 124 canales válidos (16 filas x 8 columnas, menos las esquinas) en conjuntos de electrodos objetivo-posterior-anterior (Y-Z-X), recorriendo la malla tanto por filas como por columnas; evitando el primero y el último de cada fila o columna como electrodos objetivo, pues éstos carecen de uno de los vecinos necesarios para la constitución de la terna; lo que arrojó 92 ternas en el procesado por filas (16x6 - 4) y 108 ternas, por columnas (14x8 - 4). Esta bifurcación divide el procesado del catéter AME por filas (H) o por columnas (V) para todas las modalidades de señal disponible (EGM-u y EGM-o, durante RS y FA).

Todas las medidas teóricas de la CG expuestas están ligadas a la predictibilidad del proceso objetivo Y, influido por el pasado de los electrodos vecinos (procesos X y Z) y/o por su propio pasado. Como tratamos de evaluar la actividad cardíaca a partir de estas interacciones, se hará uso de las causalidades condicionales de Granger, $G_{X \rightarrow Y|Z}$ (9) y $G_{Z \rightarrow Y|X}$ (8), que podemos interpretar que contabilizan la transferencia de información entre un electrodo vecino X o Z y el objetivo Y, tras descontar el efecto del otro electrodo adyacente (según caso); además, la predictibilidad P_Y (4) actuará como medida general de la regularidad del EGM objetivo Y, puesto que tiene en cuenta las posibles influencias de los EGM de X y Z.

A partir de estas apreciaciones, se definió el *ratio de conectividad entre vecinos*, N_Y , como la cantidad de información relativa al electrodo Y que puede ser predicha tan sólo con las muestras pasadas de los procesos vecinos X y Z. Puede ser cuantificado combinando la autonomía de Granger (12) y la predictibilidad (4) como sigue:

$$N_Y \stackrel{\text{def}}{=} 1 - \frac{G_{Y|XZ}}{P_Y} \quad (14)$$

Este ratio tomará valores entre 0 y 1; valores bajos indicarán altas contribuciones de la autonomía de Granger en la predictibilidad, y viceversa. Este ratio puede ser expresado como

$$N_Y = \frac{C_{XZ \rightarrow Y}}{P_Y} \quad (15)$$

lo que revela que N_Y refleja cuán conectado está Y con los puntos X y Z, donde los valores bajos indican aislamiento del electrodo objetivo Y, ya que su actividad será predicha en tal caso principalmente por sus propias dinámicas (autonomía), pero no por las dinámicas de los electrodos colindantes.

Asimismo, tras computar las medidas de la CG a lo largo de una fila o columna del catéter, se definió la *dirección de propagación* como

$$D_{X \leftrightarrow Y} \stackrel{\text{def}}{=} \frac{G_{Y \rightarrow X|W} - G_{X \rightarrow Y|Z}}{G_{Y \rightarrow X|W} + G_{X \rightarrow Y|Z}} \quad (16)$$

donde el proceso W denota al electrodo adyacente precedente a X, en caso de existir. Esta $D_{X \leftrightarrow Y}$ da cuenta de cuál es la dirección dominante en la transferencia de información, es decir, la intensidad relativa de la información transmitida en una dirección con respecto a la de la dirección opuesta. Tomará valores entre -1 y 1, donde los valores negativos indican una transmisión de información predominante de X a Y, y viceversa en valores positivos. Por tanto, $D_{X \leftrightarrow Y}$ se usará en este TFG para rastrear la propagación de actividad eléctrica sensada con el catéter AME.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Sobre el registro RA1

Cabe destacar que, de las 4 zonas disponibles, RA1 (ver [fig. 2-1](#)) es la que mostraba a primera vista la FA con mayor desorganización (figs. [4.1.3-2](#) y [4.2.1-1 a 3](#)), por lo que se ha trabajado con ella para estudiar y validar la CG en el peor caso disponible, sobre ambos conjuntos de señal.

En primer lugar, se representaron los ratios de conectividad entre vecinos, N_Y (14), y las direcciones de propagación, $D_{Y \leftrightarrow X}$ (16), calculados sobre el registro temporal completo de RS y FA (5s y 10s, respectivamente) de la zona RA1, tanto a partir de los EGM-u (RS-u), como de los EGM-o (RS-o), comparándolos. Para ello, se han desarrollado tres mapas (figura 4.1) cuya información y funcionalidad se introducen a continuación.

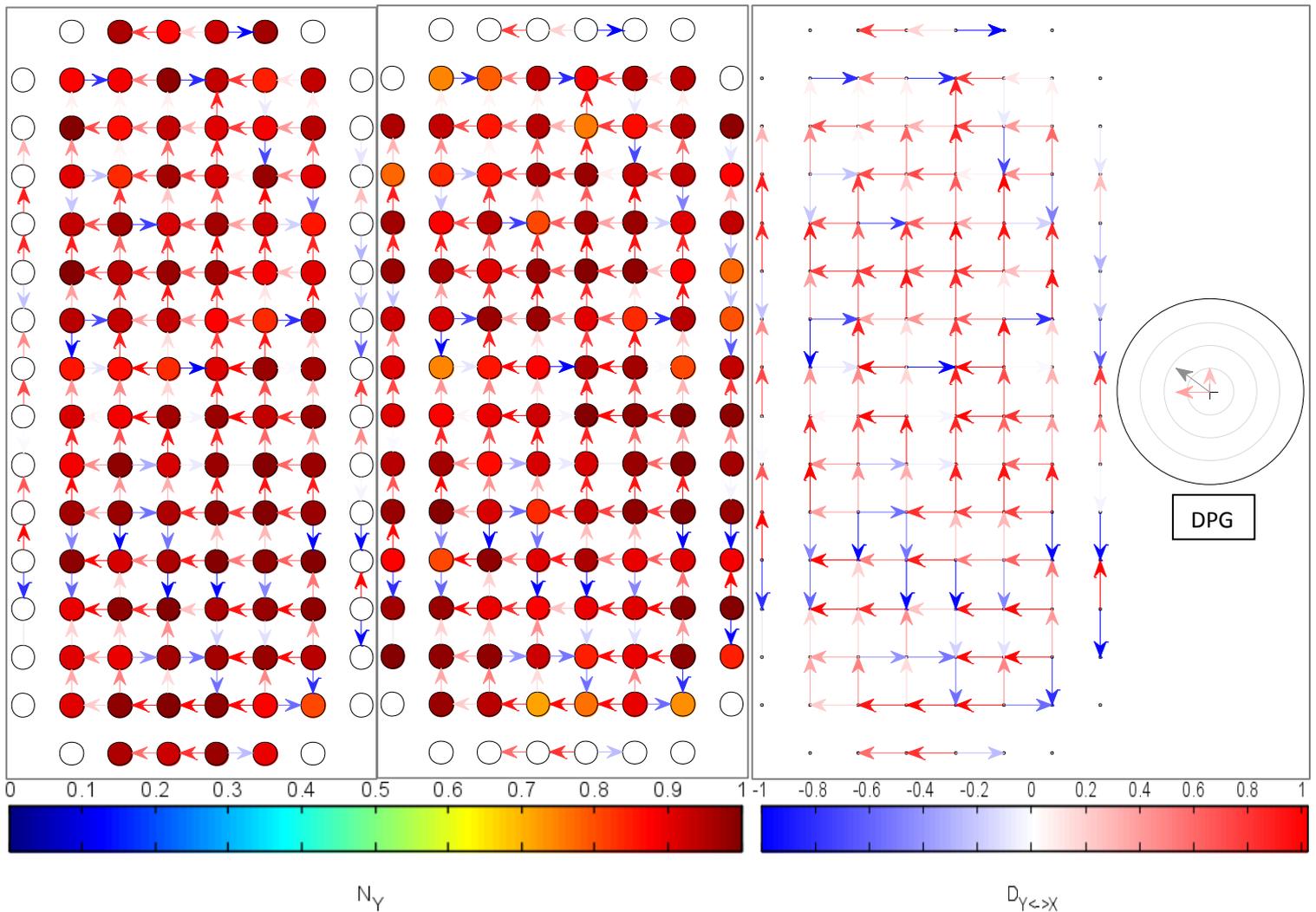


FIGURA 4.1: DE IZDA. A DCHA.: MA-H, MA-V Y MP, DURANTE RS-U EN LA ZONA RA1.

Los dos primeros mapas, que denominaremos *de actividad (MA)*, muestran conjuntamente los resultados de N_Y y $D_{Y \leftrightarrow X}$, obtenidos de los procesados H (MA-H, filas) y V (MA-V, columnas) de los cinco segundos completos de RS, mientras que el tercero -*mapa de propagación (MP)*- representa en detalle las $D_{Y \leftrightarrow X}$ entre electrodos vecinos, así como un vector de *dirección de propagación global (DPG)*, calculado como la suma vectorial de las dos componentes que aúnan la contribución de todas

las $D_{Y \leftrightarrow X}$; se trata de una estimación –calculada sin necesidad de determinar los TALs individuales– de hacia dónde se dirigiría el frente de onda en esta zona de la aurícula (RA1) si se construyera un mapa de activación temporal.

Así pues, el interior de cada electrodo de los MA representa N_Y , con valores entre 0 y 1 de la escala *arcoíris* mostrada, en la que valores numéricos próximos a 0 (baja conectividad) tienden a colores azules, y próximos a 1 (alta conectividad) tienden a rojos. Según el procesado, H o V, hay distintos electrodos sin color de la escala asignado debido a que no son susceptibles del cálculo de N_Y , como ya se ha indicado anteriormente.

Por otra parte, cada par de electrodos evaluable para $D_{Y \leftrightarrow X}$ está relacionado por una flecha que toma valores (entre 0 y -1/1) de saturación de color azul o rojo, según su sentido. Se ha definido como sentido positivo (rojos) aquél que coincida con el de su componente coaxial en la DPG. Por contra, aparece una línea de puntos si $D_{Y \leftrightarrow X}$ toma valor nulo, es decir, si no existe sentido que prevalezca sobre su opuesto en tal dirección.

Por último, $D_{Y \leftrightarrow X}$ no depende del procesado en filas o columnas, por lo que los tres mapas recogen esta información, sólo que clarificada y ampliada en el tercero de ellos.

4.1.1 Análisis sobre el registro RA1 completo: RS-u, RS-o, FA-u y FA-o

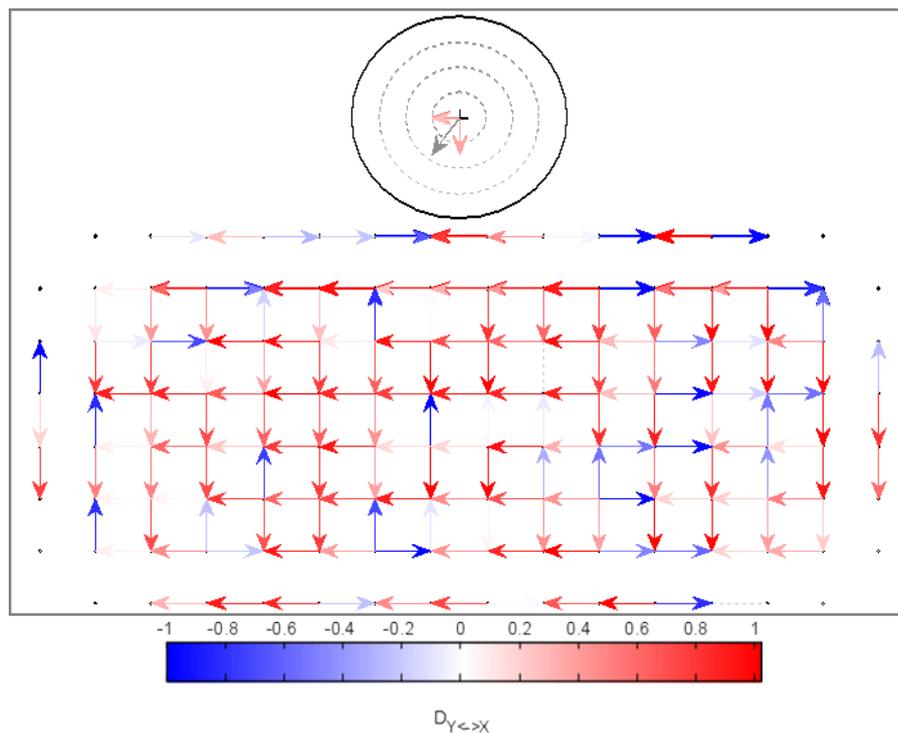


FIGURA 4.1.1-1: MP DE LA FIG.4.1 ROTADO 90° EN SENTIDO ANTI HORARIO (RS-u) PARA FACILITAR SU COMPARACIÓN CON LA [FIGURA 2-1](#).

Atendiendo a los mapas expuestos en la [figura 4.1](#), observamos una alta conectividad H y V (el menor valor de N_Y está en torno a 0.75-0.8) y una DPG que, al establecer el paralelismo entre la [figura 2-1](#) y la fig. 4.1.1-1, vemos cómo apunta desde la zona de la Cresta Terminal hacia la vena Cava inferior, lo que puede corresponder a la actividad del fascículo internodal posterior ([fig. 1.3.1-1](#)). Por tanto, los impulsos en la aurícula derecha, que se propagan desde el nodo sinusal y que en este tramo (RA1)

están llegando al NAV, lo hacen en ‘condiciones normales’ del sistema de conducción del corazón, tal y como cabría esperar durante RS.

Además, del MP, se puede destacar la presencia de azules fuertes que, al computar el vector DPG, producen cancelación parcial, siendo la causa de que este último tome un valor en módulo menor – aunque próximo– a 0.5, prevaleciendo poco la dirección de propagación sobre su opuesta (sobre todo en la componente de abscisas en [fig. 4.1.1-1](#)). Esto puede resultar paradójico, pero se deriva como consecuencia del bajo número de activaciones que se dan durante los 5s de RS (ver [fig. 2.3](#)), que es cuando se registran las verdaderas interacciones de conducción en la aurícula, ‘confundiéndose’ al algoritmo de la CG los largos periodos entre ellas.

Por comparación, en los mapas de RS-o (fig. 4.1.1-2), algunos valores de N_Y se desploman hasta verdes o incluso azules ($N_Y \sim 0.35$), quedando otros con valores muy próximos a 1, del mismo modo que antes. Asimismo, se aprecia cómo la DPG se mantiene respecto a RS-u, viéndose reducido (mayor cancelación) su módulo un $\sim 30\%$ ($|D_{Y \leftrightarrow X}| \sim 0.35$ con EGM-o, frente a ~ 0.5 con EGM-u).

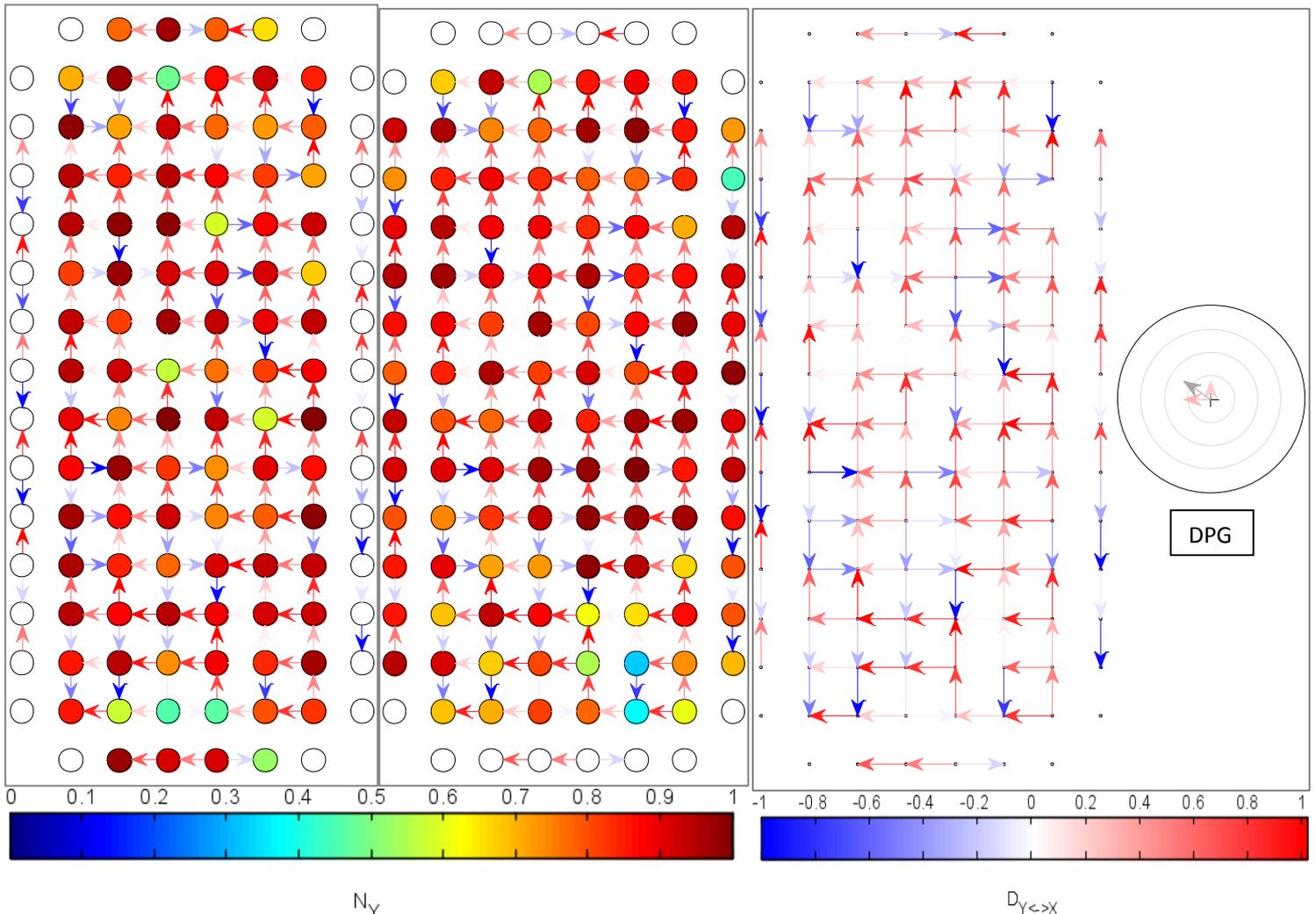


FIGURA 4.1.1-2: MA-H, MA-V Y MP, DURANTE RS-o EN LA ZONA RA1.

A primera vista, podría parecer un empeoramiento en las prestaciones de la CG por efecto del uso de señales omnipolares en lugar de unipolares. En realidad, esta mayor varianza de N_Y ([fig. 4.1.1-3](#)) y menor DPG se deben a un mayor grado de ‘confusión’ en el cómputo de la CG sobre RS-o, debido a la reducción en la altura de los picos secundarios tras cada TAL (señal magenta frente a roja en [fig.](#)

3.2-1). Esto supondrá en realidad una mayor precisión con mayores frecuencias de TALs, es decir, durante la FA, como se verá más adelante.

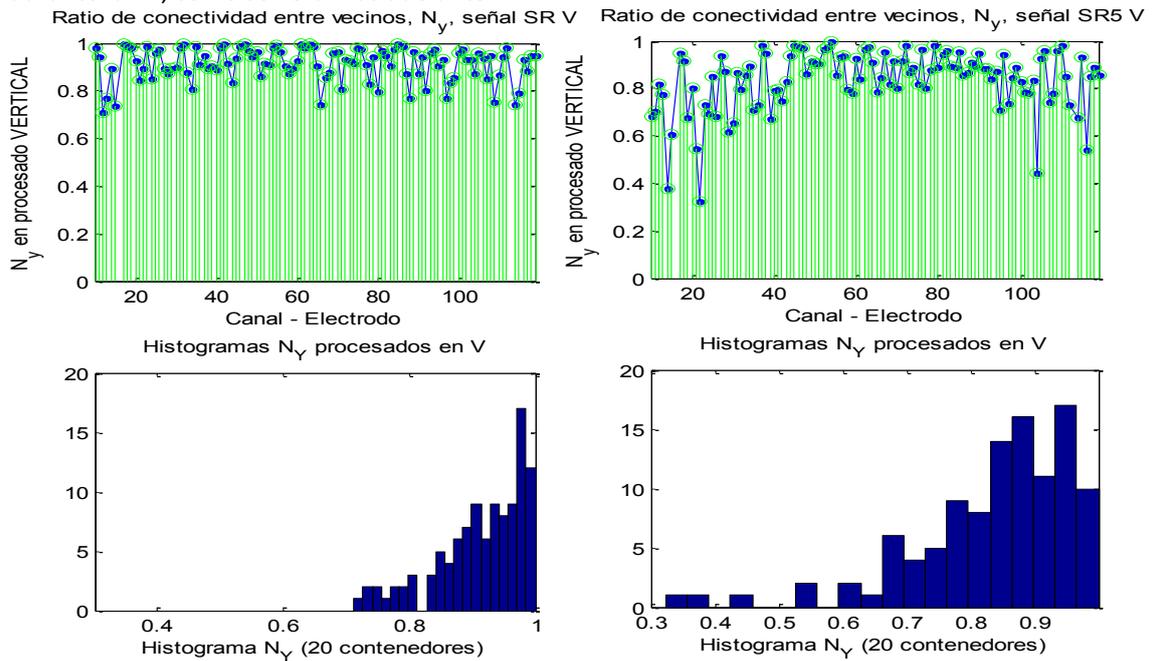


FIGURA 4.1.1-3: VALORES DE N_Y EN PROCESADO V (ARRIBA) Y SU HISTOGRAMA (ABAJO), DURANTE RS, PARA EGM-U (IZDA.) Y EGM-O (DCHA.). ZONA RA1. **NOTA:** ESTE EFECTO TAMBIÉN SE PRODUCE EN PROCESADO H.

Se produce, por tanto, como recalca la figura 4.1.1-3 para el procesado V, un mejor aprovechamiento del fondo de escala que permitirá identificar mejor las zonas desorganizadas, manteniéndose la DPG. Esto, una vez más, se debe al efecto cancelador que tienen las señales EGM-o (y que no tienen los EGM-u) de los artefactos ventriculares de campo lejano, quienes aportaban mayor actividad a todos los electrodos por igual, enmascarando la actividad real de la aurícula, como ya se comentó en la [sección 3.1](#).

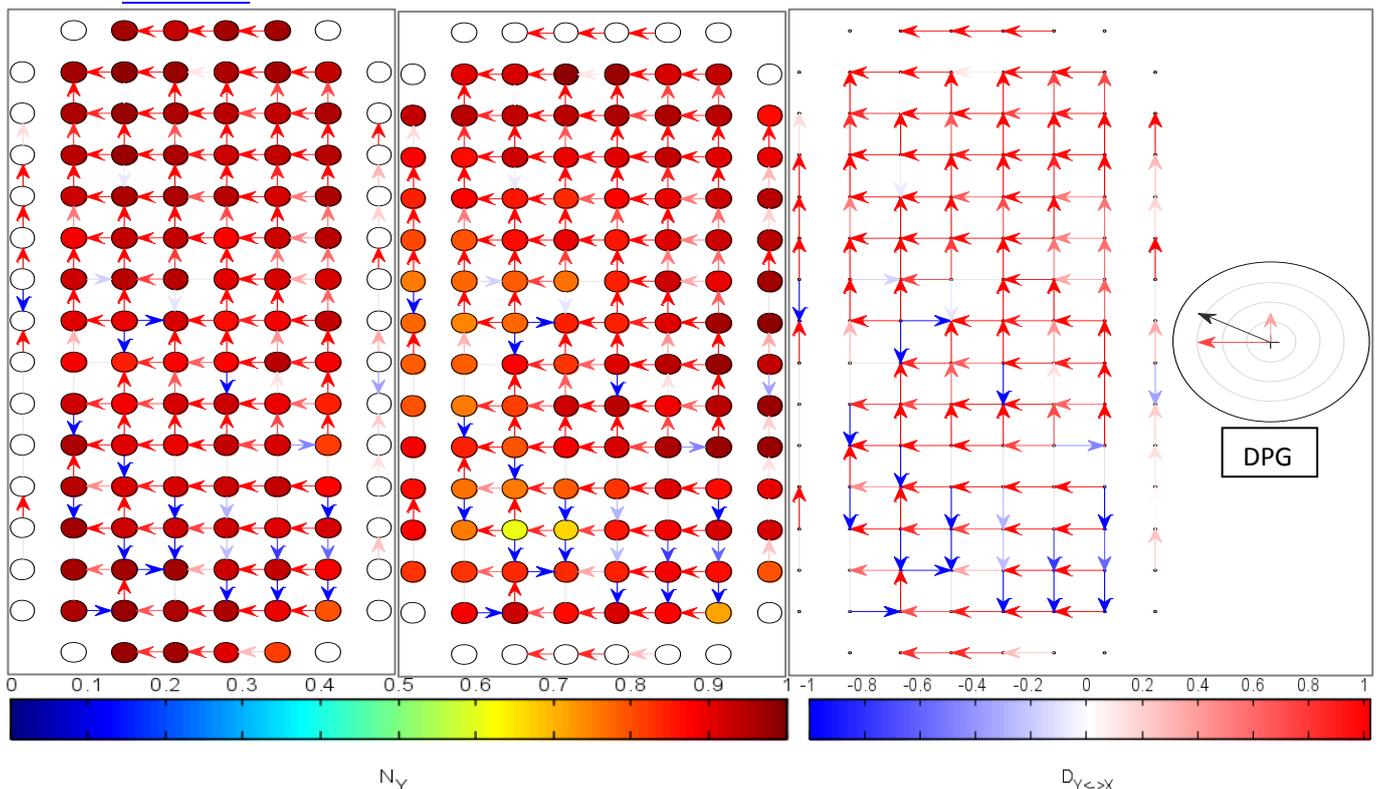


FIGURA 4.1.1-4: MA-H, MA-V Y MP DURANTE LOS 10s DE FA-U EN LA ZONA RA1.

Corroborada la potencial utilidad de las señales EGM-o durante RS, analizamos a continuación el comportamiento del método durante los 10s completos del registro de FA.

Comparando la [fig. 4.1.1-4](#) (FA-u) con la [fig. 4.1](#) (RS-u), se dan valores menores de N_Y que reflejan la menor organización característica de la FA respecto al RS, para el mismo tipo de señal (EGM-u). Además, en el MP se aprecia un incremento del módulo de la DPG (~ 0.8) y se vislumbran dos zonas de propagación diferenciadas; ambos efectos consecuencia, como se predijo, de la mayor frecuencia de activaciones durante FA (ver [fig. 3.1.2-3](#)).

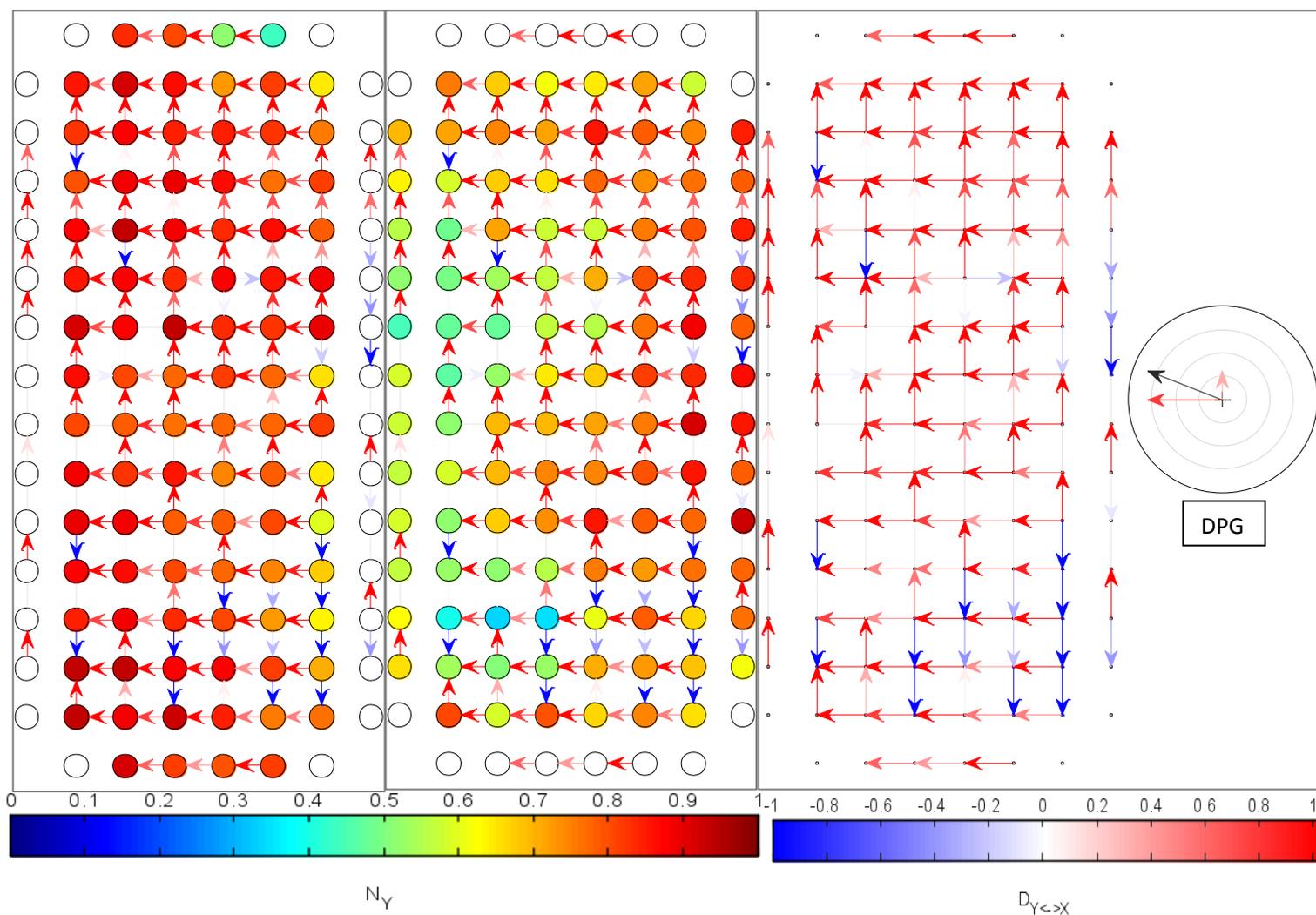


FIGURA 4.1.1-5: MA-H, MA-V Y MP DURANTE LOS 10s DE FA-O EN LA ZONA RA1.

Por último, los mapas durante FA a partir de los EGM-o (fig. 4.1.1-5) presentan los mismos efectos respecto a FA-u que en la comparativa RS-o/RS-u ([fig.4.1.1-3](#)), salvo que en este caso sí se refleja bien la actividad de la aurícula (más latidos durante FA). Además, por comparación con la [fig. 4.1.1-2](#) (RS-o), es patente durante FA-o la caída generalizada de valores de N_Y , sobre todo en el MA-V, lo que implica que se trata de una FA más organizada horizontalmente que verticalmente –esto no quedaba claro con el equivalente unipolar, FA-u ([fig. 4.1.1-4](#)). Por tanto, mediante señales EGM-o es posible una mayor diferenciación entre situaciones más y menos organizadas respecto a señales EGM-u.

Debido a lo expuesto, a partir de la sección 4.2 se trabajará con las señales EGM-o y sus mapas. Sin embargo, en las siguientes subsecciones se justifica y profundiza más en esta decisión.

4.1.2 Sobre los valores menores de N_Y durante RS en RA1

Dada la ocurrencia de valores de conectividad inesperadamente bajos durante RS en algunos electrodos (figuras 4.1 y 4.1.1-2), se investigaron las señales asociadas, descubriendo otras anomalías -en la propagación- y concluyendo finalmente la mejor adecuación de los EGM-o. A continuación se describen algunas de las pruebas realizadas.

Para hacer un seguimiento en el dominio temporal de las contribuciones entre electrodos a la N_Y , se diseñó una herramienta de visualización conjunta de EGM de un canal objetivo y los vecinos que contribuyen a la formación de su señal EGM-o. Aprovechando esta herramienta, puede verse también la propagación real de los TAL por la aurícula, pudiendo elegir un mismo punto morfológico de un TAL en los distintos canales y deduciendo mediante sustracción de los distintos instantes el sentido real de la propagación para ese TAL concreto.

Como ejemplo, se muestra este proceso en la figura 4.1.2-1, donde, para MA-H durante RS-u, se descubrió una contradicción en el canal 74 entre los sentidos de propagación deducidos del dominio temporal, y los calculados mediante CG en el MA-H.

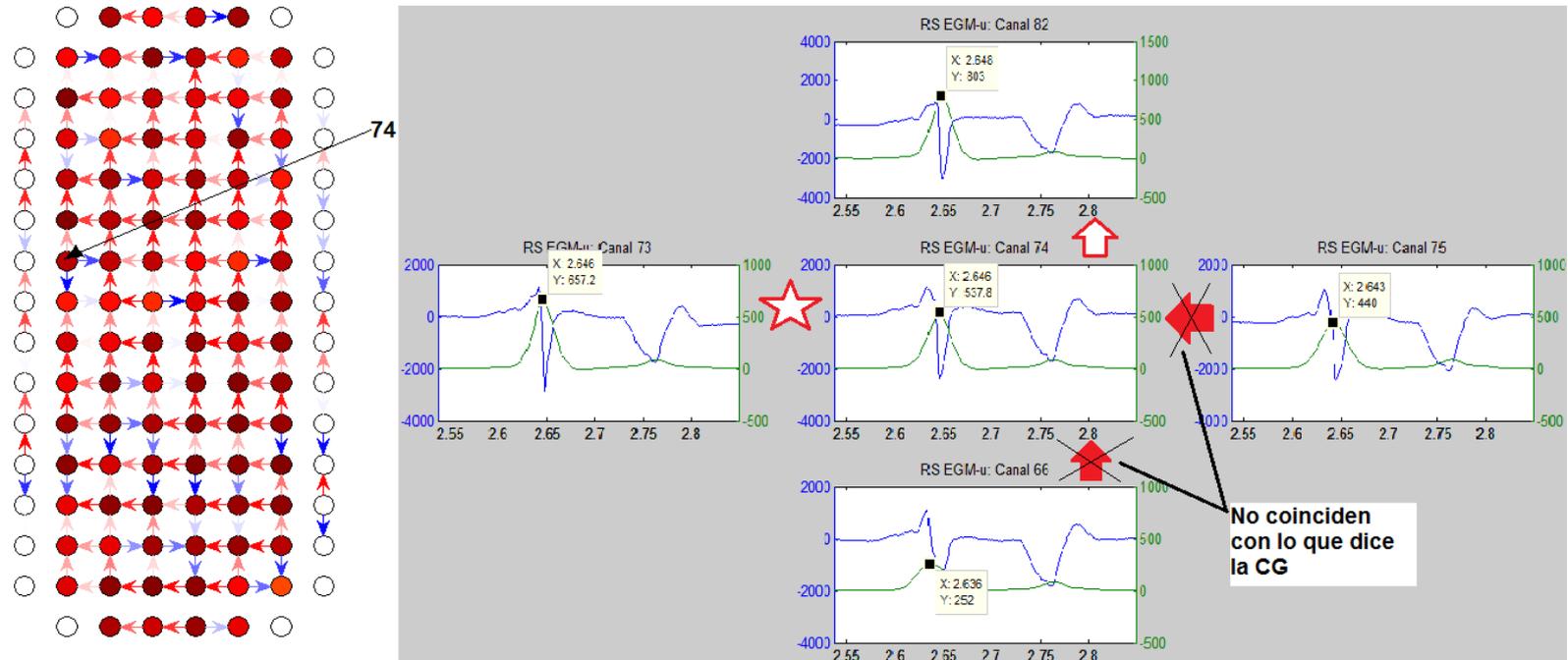


FIGURA 4.1.2-1: MA-H (IZDA.) Y EGM-U, ORIGINAL Y POST-BOTTERON (DCHA.), DEL CANAL 74 Y VECINOS, DURANTE RS-U EN RA1. SE DENOTA CON ESTRELLA LA IMPOSIBILIDAD DE CÁLCULO DE LA $D_{Y \leftrightarrow X}$ ENTRE CANALES 73 Y 74.

En esta prueba, se escogieron los máximos de la señal EGM-u preprocesada mediante Botteron como puntos comparativos y se vio que, mientras la $D_{Y \leftrightarrow X}$ entre los canales 74 y 82 coincidía con el sentido deducido del dominio temporal en ese TAL, las referentes a los canales vecinos 75 y 66 contradecían la versión del dominio temporal. Entre 73 y 74 no es posible computar la $D_{Y \leftrightarrow X}$ puesto que no hay electrodo a la izquierda del canal 73 que actúe en la fórmula (16) como W.

Por otra parte, en la fig. 4.1.1-2 se observan algunos canales afectados de N_Y muy bajo, sin aparente relación con la actividad de sus vecinos (procesados H o V), a saber: 6H (extremo del borde inferior), 11-13H, 14-15V, 21-22V, 29V, 62H, 68H, 93H, 104V (borde derecho), 116HV; lo que propició que se realizasen otras pruebas para ver si había problemas en la cancelación de los artefactos ventriculares

introducida por los EGM-o, al computar la CG sobre ellos. Sin embargo, volviendo a la prueba de la [fig. 4.1.2-1](#), si comparamos el MA-H durante RS-u con el MA-H durante RS-o, descubrimos ([fig. 4.1.2-2](#)) que este último corrige ese error detectado.

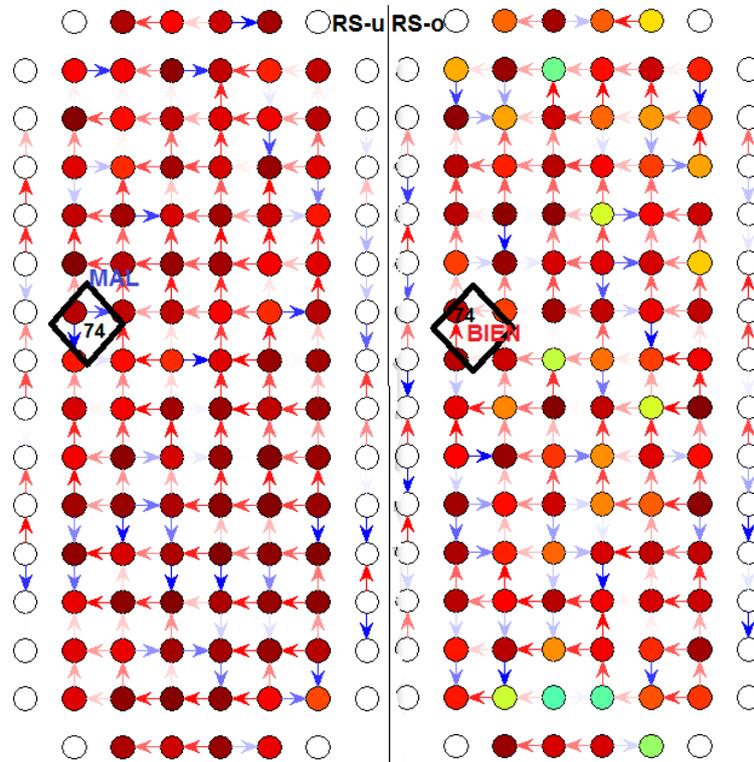


FIGURA 4.1.2-2: COMPARATIVA RS-U FRENTE A RS-O, ZONA RA1.

Todas estas observaciones durante RS, cuando no se esperaba irregularidad o desorganización (algunas de ellas apuntando hacia conclusiones enfrentadas), hicieron pensar en una aplicación más minuciosa de la CG de cara a la FA, por lo que se propuso procesar todos los registros tratados antes mediante una ventana deslizante.

4.1.3 Análisis de FA sobre ventana deslizante en RA1

Así pues, se ha propuesto el procesado de la CG en tramos de 1s, con desplazamiento de 0.5s (nota: $f_{\text{muestreo}} = 100 \text{ Hz} \rightarrow$ ventanas de 100 muestras, desplazamiento de 50 muestras), lo que arroja 9 ventanas en RS (5s) y 19 en FA (10s). Se generaron los tres mapas de la CG para cada ventana de procesado pero, por simplicidad, se adoptan diagramas estadísticos y otros para comparar los resultados entre canales. Asimismo, se presenta tan sólo el análisis durante FA, la situación de interés.

En la [figura 4.1.3-1](#) se muestra la evolución temporal de N_Y , calculado sobre la ventana descrita a través de los 10s de FA, a partir de los EGM unipolar y omnipolar, en los canales de ejemplo 10, 11 y 12 (se visualizaron todos los canales). Queda patente en ella el mayor detalle obtenido para N_Y , dando luz a variaciones indetectadas procesando el registro al completo.

En torno al segundo 6, se produce en todos los casos del ejemplo una caída de N_Y (mayor irregularidad). Con el propósito de recoger la variación temporal en la estadística de la actividad auricular de todo el catéter, se ha generado la [figura 4.1.3-2](#).

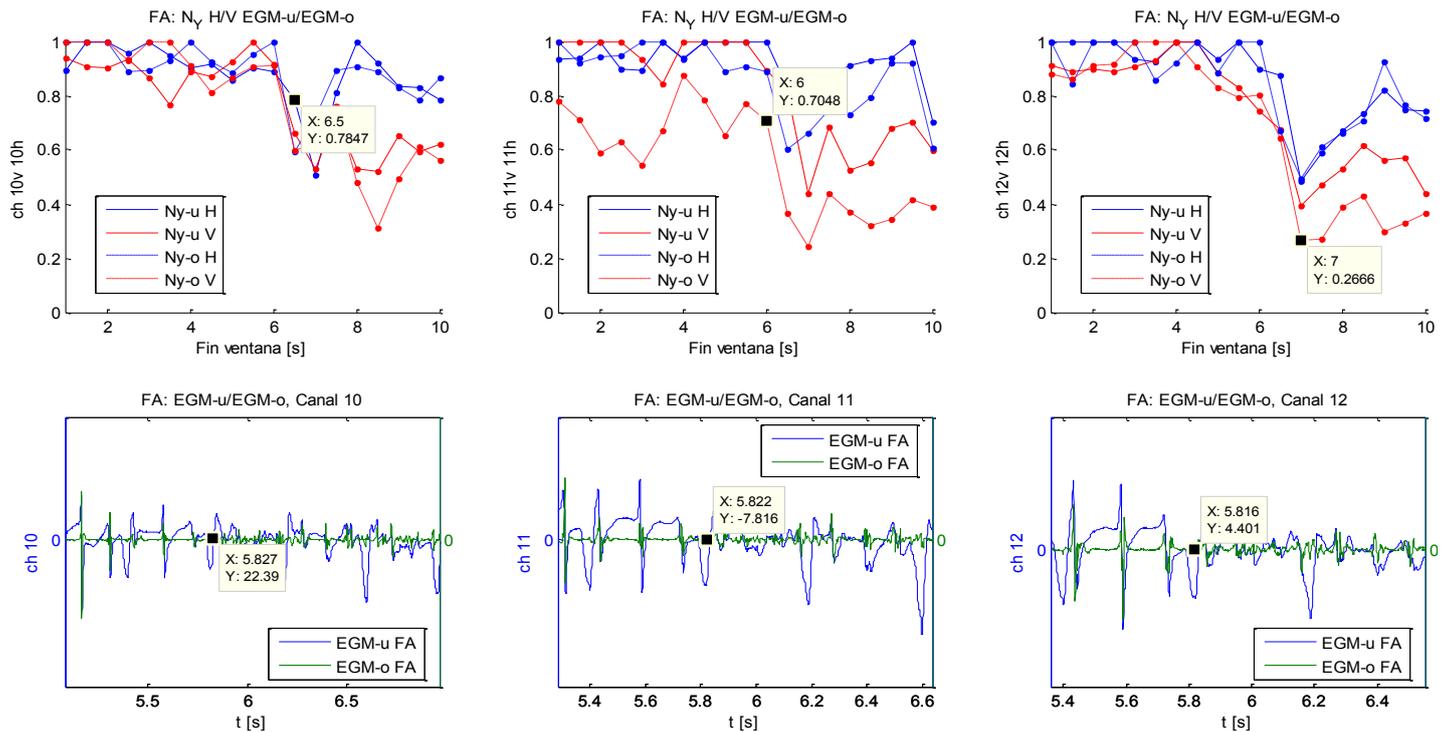


FIGURA 4.1.3-1: EVOLUCIÓN TEMPORAL DE N_Y , PROCESANDO H Y V, DURANTE FA-U Y FA-O; CANALES 10,11 Y 12 (ARRIBA). DETALLE DE LAS SEÑALES EGM ENTORNO AL INSTANTE DE CAMBIO EN LA REGULARIDAD (ABAJO). RA1.

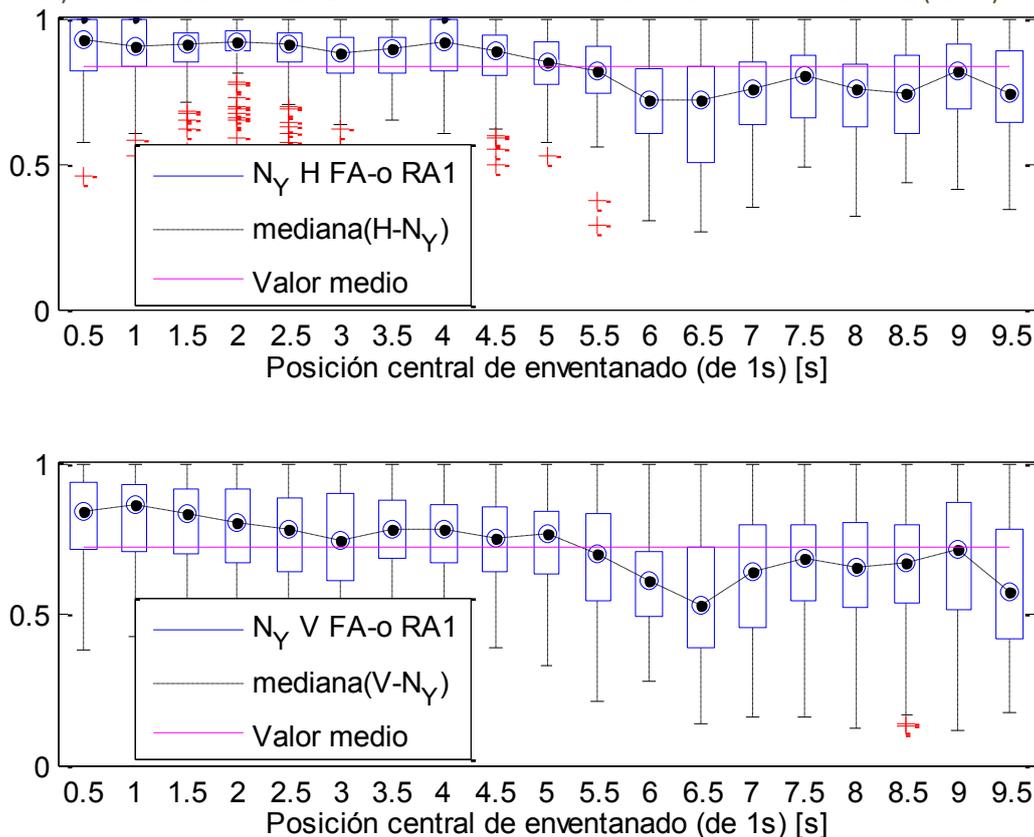


FIGURA 4.1.3-2: DIAGRAMAS DE CAJAS DE N_Y EN TODO EL CATÉTER EN RA1, DURANTE FA-O.

Como se ve en la fig. 4.1.3-2, la mediana (en negro, discontinuo) evoluciona desde unos valores superiores a la media de medianas del registro (en magenta) hasta unos inferiores, tanto en el procesado H como en el V. Este hecho nos lleva al planteamiento de dividir el registro de FA en dos, uno de mayor regularidad y otro de menor regularidad.

4.1.4 Análisis de FA1 y FA2: contrastes EGM-u/EGM-o

En un primer momento, se efectuó una división del registro de FA por la mitad exacta (cinco segundos cada parte), procesando nuevamente la CG para obtener N_Y , y arrojando el siguiente resultado para un test de *Wilcoxon* realizado a los diversos escenarios (tabla 4.1.4-1).

			<i>P-valor</i>
<i>EGM-u</i>	Procesado H	FA1 vs RS	0.0332
		FA2 vs RS	0.0000
	Procesado V	FA1 vs RS	0.5676
		FA2 vs RS	0.0000
<i>EGM-o</i>	Procesado H	FA1 vs RS	0.8342
		FA2 vs RS	0.0000
	Procesado V	FA1 vs RS	0.0000
		FA2 vs RS	0.0000

TABLA 4.1.4-1: TESTS DE *WILCOXON* ENTRE REGISTROS DE 5s EXACTOS: RS vs FA1 ('REGULAR'), FA2 ('IRREGULAR').

La hipótesis nula en este caso es la igualdad entre medianas de N_Y de ambos conjuntos de datos testados, asumiendo que provienen de la misma distribución de probabilidad. Así, $p > 0.05$ implica que no puede descartarse dicha igualdad, mientras que $p < 0.05$ supone la refutación de la hipótesis nula, es decir, que los datos provienen de distribuciones diferentes (a un nivel de significancia del 5%).

Como se desprende de la tabla 4.1.4-1, al enfrentar RS contra FA1 (el estado 'más organizado' de la FA en RA1), no siempre se consigue discernir estadísticamente si nos encontramos en RS o en FA. Como muestra la [fig. 4.1.3-2](#), el punto de inflexión en las medianas de N_Y —donde cruza su valor medio— está en un punto posterior a la mitad exacta del registro, es decir, se puede precisar más la división entre zona organizada y no organizada de la FA en RA1.

Atendiendo a las señales de las figuras [4.1.3-2](#) (comportamiento global) y [4.1.3-1](#) (ejemplo local), se definió un nuevo y más preciso instante de separación de FA1 y FA2 en $t = 5.82s$, y se repitió el procesamiento de la CG y los tests de *Wilcoxon*, además de calcular el resto de datos de la [tabla 4.1.4-2](#); esta vez, a sabiendas de estar actuando sobre señales de carácter diferente.

En ella, se observa la distribución de la variable N_Y —durante RS, FA1 y FA2— resumida por los pares estadísticos de media (μ) y desviación estándar (σ), y de mediana y rango intercuartílico (iqr). Por otra parte, los tests estadísticos de *Wilcoxon* realizados—cada señal con las otras dos de su mismo grupo de procesado H/V y origen unipolar/omnipolar ([tabla 4.1.4-2](#))— apuntan a que dicha variable es capaz de distinguir RS de FA1, salvo en tres casos en los que no es posible: en H y V en caso de EGM-u, pero sólo en H para EGM-o. Nótese además que se trata en general de p-valores menores—mejor clasificados— que en la [tabla 4.1.4-1](#). Reparando en los estadísticos de estos casos, vemos como realmente se trata de valores muy similares (tanto más cuanto mayor es el p-valor observado). Puesto que tenemos la certeza de que FA1 contiene fibrilación auricular relativamente organizada, pueden comprenderse estos valores; sin embargo, cabe destacar que son los EGM-o quienes arrojan mejores resultados caracterizando la señal N_Y , siendo por tanto más apta para la visualización y caracterización de la fibrilación auricular.

Se presenta a continuación, en las figuras 4.1.4-1 y 4.1.4-2, una simple comparativa visual unipolar/omnipolar de la señal FA1 mediante los 3 mapas de la CG desarrollados, que confirma la observación anterior. Además, se hicieron otras pruebas para corroborar esta cuestión.

N_Y		$\mu \pm \sigma$ mediana (iqr)	Tests de Wilcoxon			Tests de Wilcoxon			
			de N_Y : p-valor			de N_Y : p-valor			
			EGM-u			EGM-u			
			Procesado H			Procesado V			
			RS-u	FA1-u	FA2-u	RS-u	FA1-u	FA2-u	
EGM-u	H	RS-u	0,9364 ± 0,0473 0,9485 (0,0701)	-	0,1633*	0,0000	-	0,2109*	0,0000
		FA1-u	0,9493 ± 0,0359 0,9563 (0,0325)	0,1633*	-	0,0000	0,2109*	-	0,0000
		FA2-u	0,8110 ± 0,0931 0,8139 (0,1194)	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000	-
	V	RS-u	0,9132 ± 0,0701 0,9315 (0,0996)	-	0,1633*	0,0000	-	0,2109*	0,0000
		FA1-u	0,9054 ± 0,0644 0,9204 (0,0915)	0,1633*	-	0,0000	0,2109*	-	0,0000
		FA2-u	0,7283 ± 0,1575 0,7557 (0,1831)	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000	-
EGM-o	H	RS-o	0,8471 ± 0,1274 0,8858 (0,1526)	-	0,5903*	0,0000	-	0,0000	0,0000
		FA1-o	0,8577 ± 0,0937 0,8759 (0,0857)	0,5903*	-	0,0000	0,0000*	-	0,0000
		FA2-o	0,7035 ± 0,1215 0,7293 (0,1833)	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000	-
	V	RS-o	0,8359 ± 0,1277 0,8645 (0,1501)	-	0,5903*	0,0000	-	0,0000	0,0000
		FA1-o	0,7191 ± 0,1351 0,7538 (0,2020)	0,5903*	-	0,0000	0,0000*	-	0,0000
		FA2-o	0,5619 ± 0,1937 0,5479 (0,2949)	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000	-

TABLA 4.1.4-2: RESUMEN ESTADÍSTICO DE N_Y TRAS DIVIDIR EL REGISTRO DE FA EN REGULAR E IRREGULAR (FA1 Y 2). SE MUESTRAN LOS P-VALORES DEL TEST DE WILCOXON, DENOTANDO CON * AQUELLOS TESTS QUE INDICAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p > 5\%$).

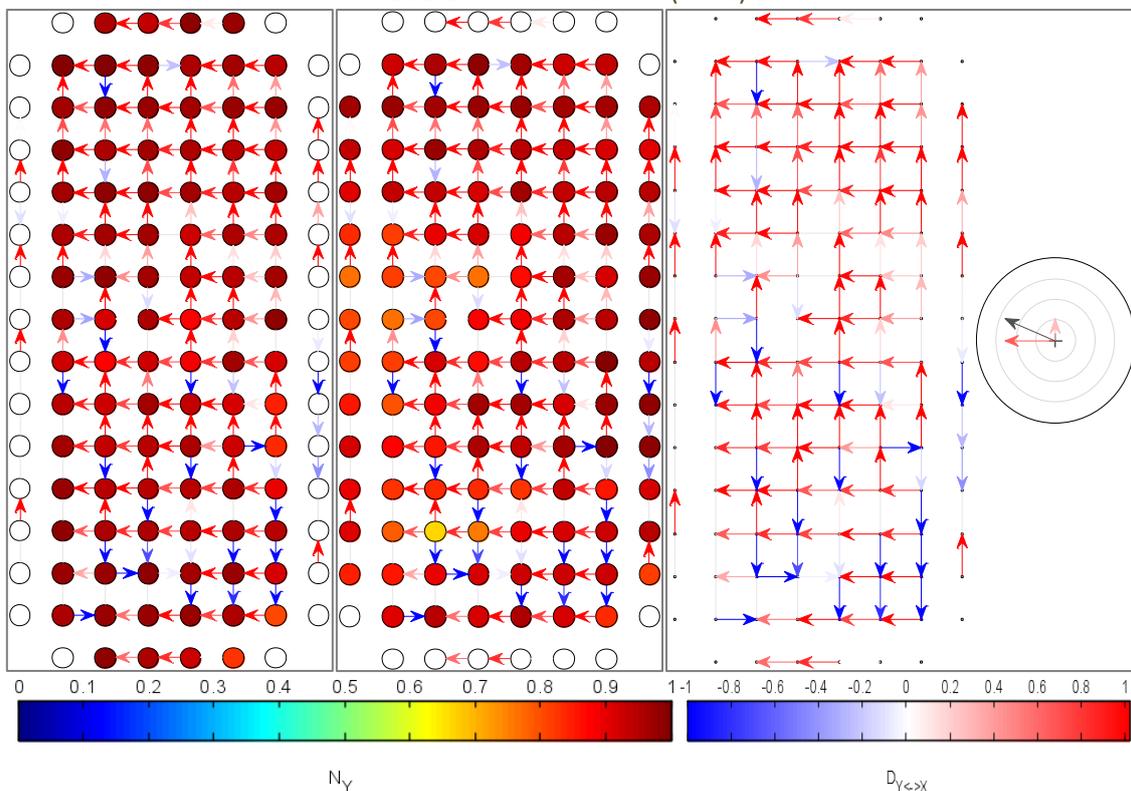


FIGURA 4.1.4-1: MA-H, MA-V Y MP DURANTE FA1-U (LOCALIZACIÓN RA1).

Comparando la [figura 4.1.5](#) (FA2) con la [fig. 4.1.4-2](#) (FA1), se observa una ligera rotación antihoraria de la DPG, manteniéndose el módulo. Podríamos tomar esto como un indicador del paso de una actividad regular (durante FA1), a una más caótica (FA2).

Por supuesto, los mapas durante FA2, correspondientes a la actividad desorganizada, muestran menores valores de N_{γ} que durante FA1. Asimismo, en ambos casos se da una menor conectividad (más tonos azules) en el MA-V que en el MA-H, efecto que se viene observando en todas las figuras equivalentes representadas, y que definitivamente confiere a esta zona de la aurícula una mayor organización en el procesado H (dirección 'real' vertical, si recordamos su disposición en la [fig. 2-1](#)) que en el V (horizontal), independientemente de la señal utilizada para la representación.

4.2 Sobre los registros RA1-4

Por completitud, se han procesado mediante la CG las otras tres zonas disponibles, tanto mediante ventana deslizante, como en su totalidad. Asimismo, se han obtenido el MA-H, el MA-V y el MP durante RS y FA y a partir de EGM-u y EGM-o. Como se ha justificado en el análisis sobre RA1, se descarta en esta sección el análisis de la CG obtenida a partir de señales EGM-u.

4.2.1 Zonas RA2, RA3 y RA4: evolución temporal de la CG

En primer lugar, se analiza la regularidad en el tiempo de N_Y en las muestras, para tener en cuenta subdivisiones como la realizada en el registro RA1 durante FA (fig. 4.1.3-2). Durante RS no se advierten variaciones en ninguno de los casos, por lo que a continuación nos centramos en las medidas obtenidas durante FA-o de los tres registros restantes (figuras 4.2.1-1, 4.2.1-2 y 4.2.1-3).

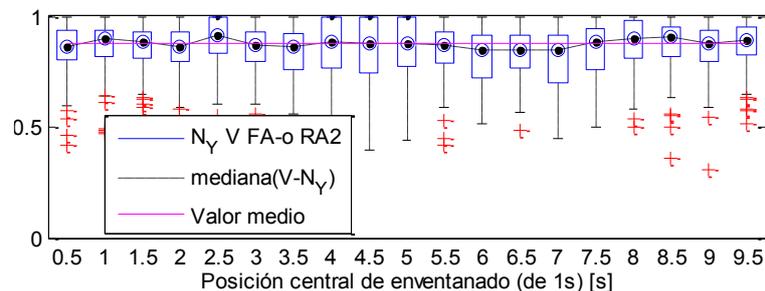
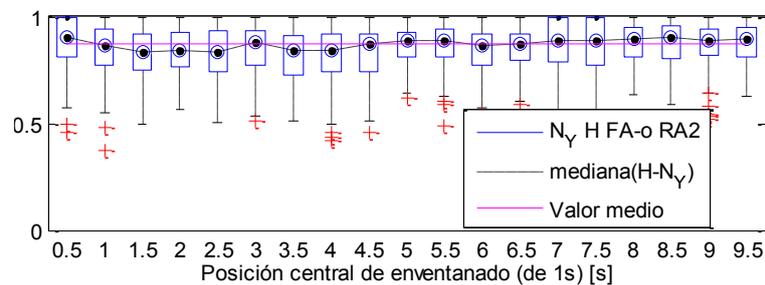


FIGURA 4.2.1-1: DIAGRAMAS DE CAJAS DE N_Y EN TODO EL CATÉTER EN RA2, DURANTE FA-O.

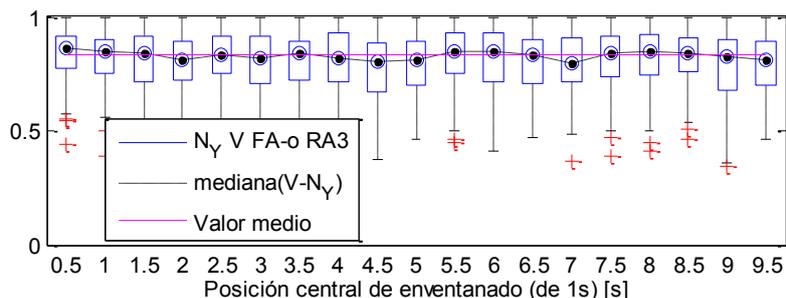
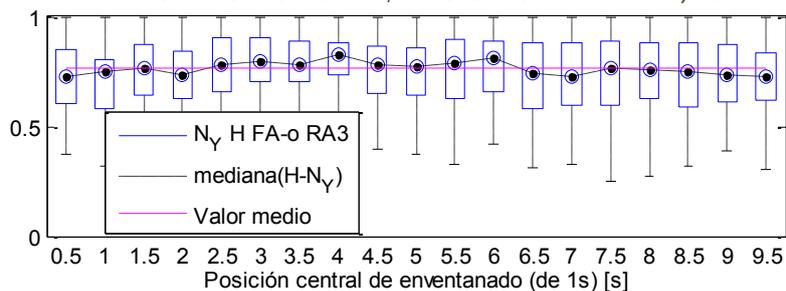


FIGURA 4.2.1-2: DIAGRAMAS DE CAJAS DE N_Y EN TODO EL CATÉTER EN RA3, DURANTE FA-O.

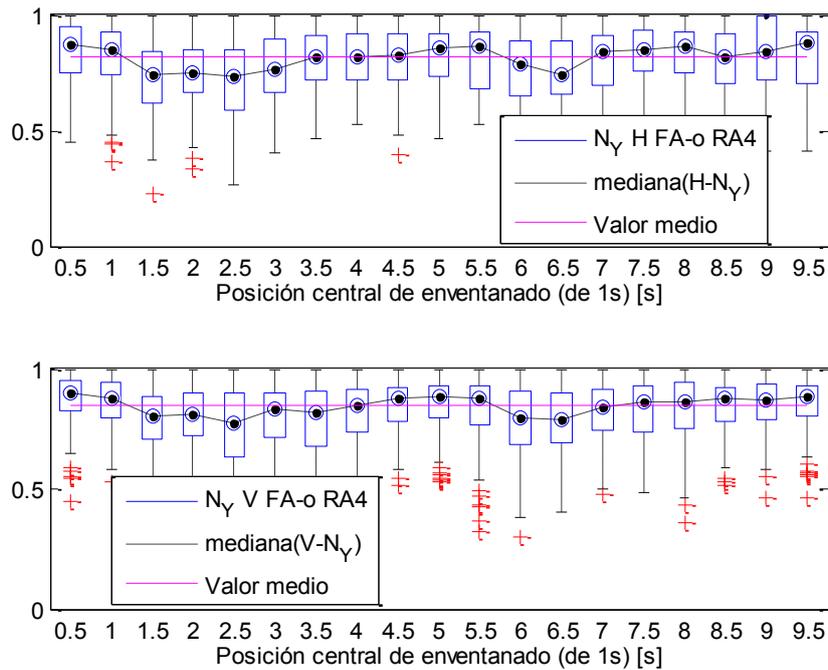


FIGURA 4.2.1-3: DIAGRAMAS DE CAJAS DE N_Y EN TODO EL CATÉTER EN RA4, DURANTE FA-O.

Como puede apreciarse, las zonas RA2 y RA3 tienen una FA muy homogénea en ambos procesados (H y V) y se descarta subdividir RA4 por la baja varianza respecto a la media del registro, observada en ambos procesados también en este caso (fig. 4.2.1-3).

4.2.2 Estadísticos sobre los registros completos RA1-4

Descartada la necesidad de hacer subdivisiones en los registros de las localizaciones RA2 a RA4, se muestra en la tabla 4.2.2-1 una comparativa estadística de los cuatro registros disponibles. Se incluyen EGM-u y RA1 por completitud –cabe recordar que el registro de FA en la localización RA1, a diferencia del resto, contenía dos subsegmentos de diferentes características que fueron analizados por separado en las secciones 4.1.3 a 4.1.5 (tabla 4.1.4-2), mientras que en esta tabla se ofrecen los valores medios de dicho registro (tachado).

		RS				FA			
		RA1	RA2	RA3	RA4	RA1	RA2	RA3	RA4
EGM-U	H	0,9364 ± 0,0475 0,9485 (0,0701)	0,9286 ± 0,0604 0,9458 (0,0649)	0,9085 ± 0,0709 0,9296 (0,0945)	0,8949 ± 0,0919 0,9324 (0,1117)	0,9258 ± 0,0381 0,9310 (0,0514)	0,9489 ± 0,0301 0,9557 (0,0343)	0,8520 ± 0,0776 0,8679 (0,0875)	0,8920 ± 0,0614 0,9005 (0,0904)
	V	0,9132 ± 0,0705 0,9315 (0,0996)	0,9224 ± 0,0612 0,9391 (0,0654)	0,9159 ± 0,0722 0,9325 (0,0835)	0,9018 ± 0,0796 0,9148 (0,1010)	0,8724 ± 0,0719 0,8842 (0,0971)	0,9418 ± 0,0413 0,9532 (0,0394)	0,9026 ± 0,0566 0,9136 (0,0822)	0,8872 ± 0,0741 0,9118 (0,0914)
EGM-O	H	0,8471 ± 0,1281 0,8858 (0,1526)	0,8766 ± 0,0944 0,9032 (0,1086)	0,8754 ± 0,1073 0,9161 (0,1316)	0,8282 ± 0,1263 0,8509 (0,1653)	0,8155 ± 0,0882 0,8251 (0,0933)	0,7980 ± 0,1073 0,8239 (0,1598)	0,6675 ± 0,1121 0,6712 (0,1554)	0,7446 ± 0,1168 0,7577 (0,1693)
	V	0,8359 ± 0,1283 0,8645 (0,1501)	<u>0,8259 ± 0,1159</u> <u>0,8474 (0,1639)</u>	0,8828 ± 0,0982 0,9112 (0,0894)	0,8551 ± 0,1256 0,8981 (0,1351)	0,9364 ± 0,1275 0,6964 (0,1975)	<u>0,8193 ± 0,1042</u> <u>0,8425 (0,1296)</u>	0,7628 ± 0,0987 0,7577 (0,1505)	0,7767 ± 0,1121 0,7823 (0,1563)

TABLA 4.2.2-1: ESTADÍSTICOS DE N_Y PARA TODOS LOS REGISTROS, APLICANDO LA CG A SEÑAL UNIPOLAR Y OMNIPOLAR. FORMATO: MEDIA ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR ARRIBA, MEDIANA (RANGO INTERCUARTÍLICO) DEBAJO.

Tanto la media como la mediana de N_Y -u H en las zonas RA1-4 durante RS tienden a decrecer y la varianza a aumentar, a medida que ascendemos en la aurícula derecha, lo que podría interpretarse como una disminución gradual de la regularidad de la propagación de las activaciones en función de la localización anatómica. Además, [como se hizo para RA1](#), se presentan en la tabla 4.2.2-2 los tests de Wilcoxon de N_Y -RS frente a FA- realizados para los 4 registros completos.

<i>Test de Wilcoxon:</i>			RA1	RA2	RA3	RA4
<i>p-valor</i>						
<i>RS vs FA</i>	<i>EGM-u</i>	<i>H</i>	0,0252	0,0995(*)	0,0000	0,1050(*)
		<i>V</i>	0,0000	0,0269	0,0083	0,0528(*)
	<i>EGM-o</i>	<i>H</i>	0,0005	0,0000	0,0000	0,0000
		<i>V</i>	0,0000	0,5256(*)	0,0000	0,0000

TABLA 4.2.2-2: P-VALORES DE LOS TESTS DE WILCOXON DE N_Y –RS vs FA– EN RA1-4. (*)→ VALORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p>0.05$).

En esta tabla se aprecia cómo en las señales EGM-u aparecen problemas para caracterizar estadísticamente de forma correcta RS y FA (hasta tres valores marcados con *), razón por la que fueron descartados. Centrándonos en EGM-o, vemos cómo los p-valores son prácticamente nulos salvo uno, lo cual refuerza la decisión de usar EGM-o para visualizar la CG de estos registros. El p-valor tan alto en RA2 para procesado V se debe (revisando la [figura 4.2.1-1](#)) a que RA2 tiene, en señales EGM-o durante FA, valores muy altos de N_Y en la dirección de procesado vertical, indistinguible del RS. Este parecido se refleja en las estadísticas subrayadas de la [tabla 4.2.2-1](#). Esto sugiere que incluso durante FA se produce una propagación regular de los impulsos eléctricos en esa zona de la aurícula, comparable a la existente durante RS.

4.2.3 Zonas RA2, RA3 y RA4: MA-H, MA-V y MP

Por último, se presentan los mapas omnipolares de la CG asociados a los 3 registros restantes (los de RA1 ya fueron expuestos en la [sección 4.1](#) y [subsección 4.1.1](#)), durante FA.

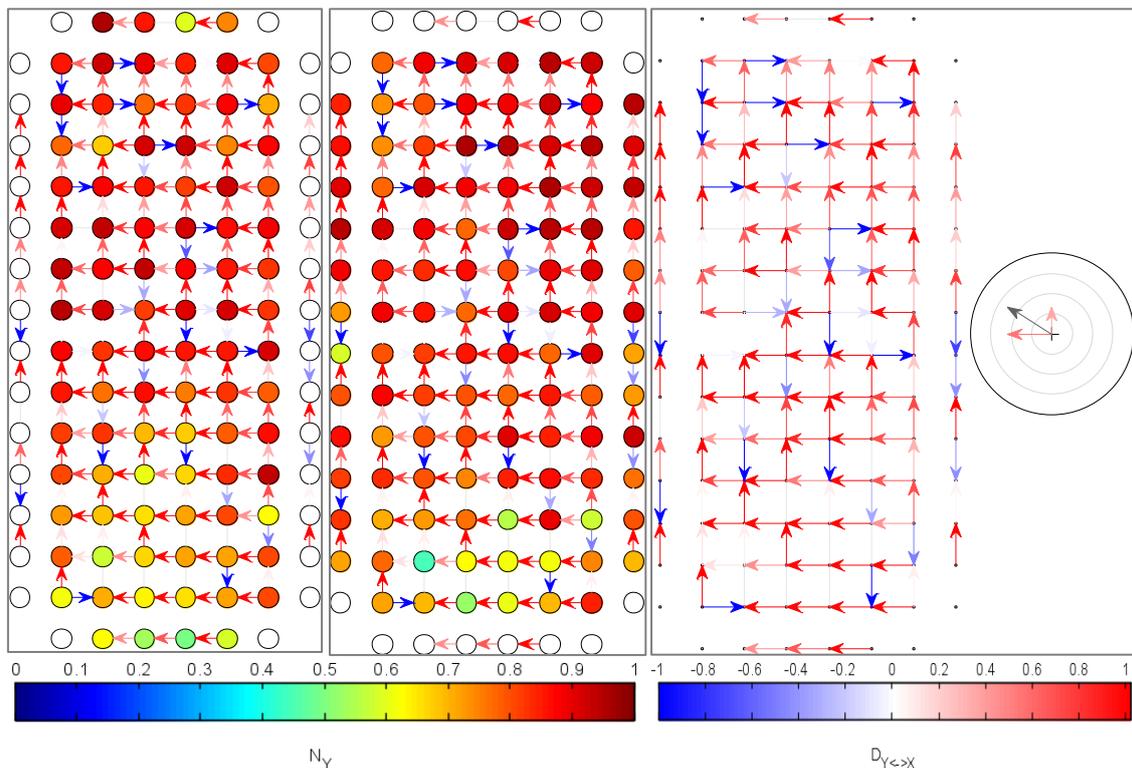


FIGURA 4.2.3-1: MA-H, MA-V Y MP DURANTE FA-O EN RA2.

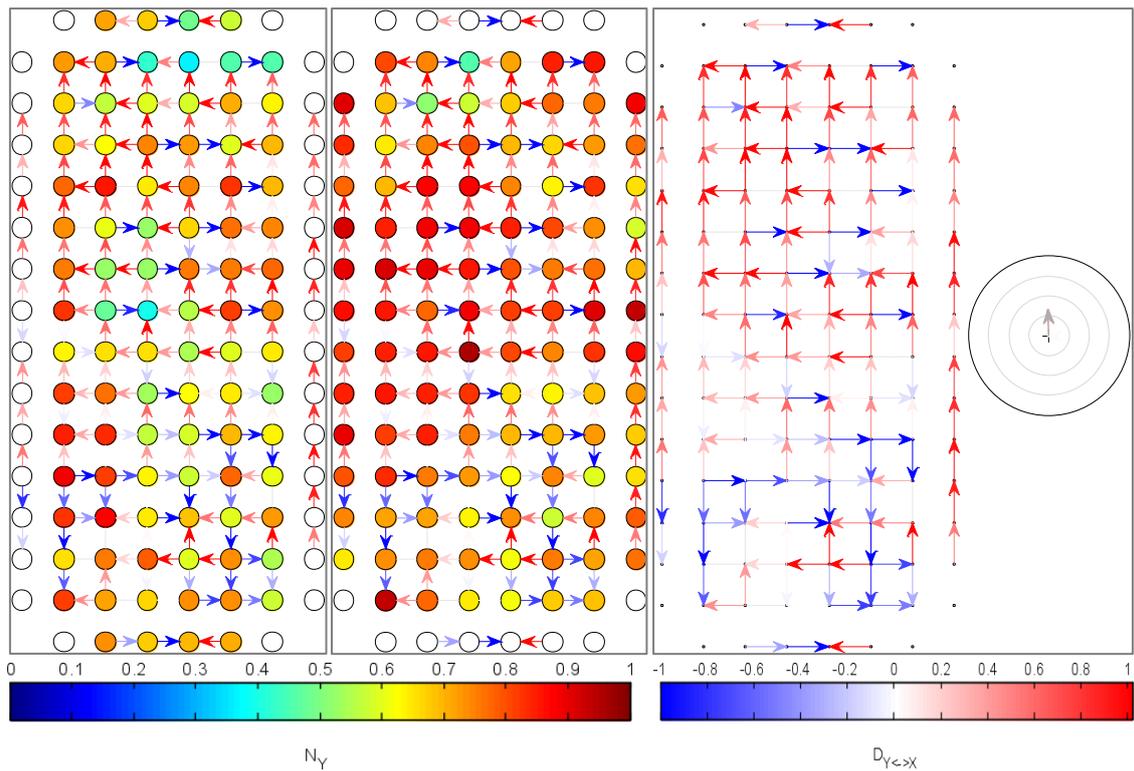


FIGURA 4.2.3-2: MA-H, MA-V Y MP DURANTE FA-O EN RA3.

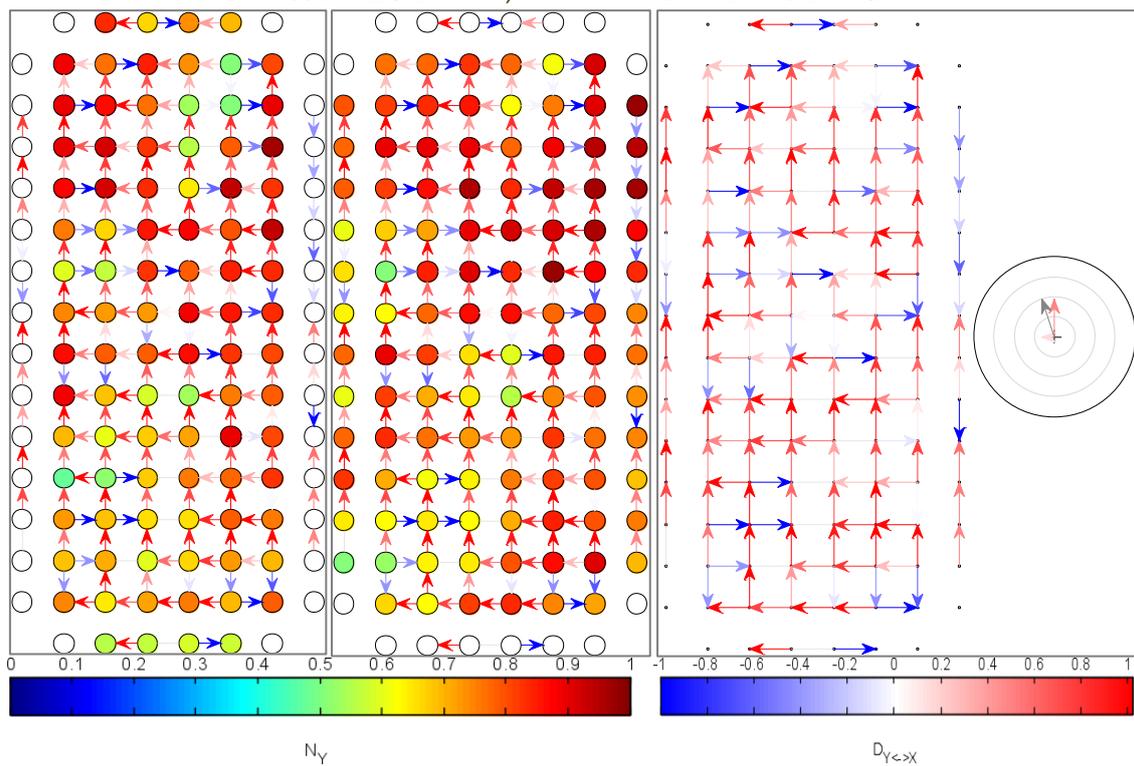


FIGURA 4.2.3-3: MA-H, MA-V Y MP DURANTE FA-O EN RA4.

Los MP muestran distintos patrones de propagación; algunos, como el de RA2, con dos zonas bien diferenciadas de transmisión de actividad auricular que dificultan la interpretación de su DPG. De los MA se puede destacar la mayor organización en procesado H que en V, comportamiento que se mantiene respecto a RA1, por lo que se puede decir que esto es así en toda la orejuela auricular derecha del paciente.

5. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

5.1 Conclusiones

El presente TFG ha supuesto la aplicación de técnicas aprendidas en el grado, como son las relacionadas con el procesado digital de señales mediante la herramienta MATLAB®. Asimismo, su desarrollo ha implicado la adquisición de conocimientos en diversas materias relacionadas con la presentación, edición y publicación de documentos, así como en ramas de conocimiento multidisciplinarias, en principio no vistas en el grado, como la anatomía, la electrofisiología o las enfermedades cardiovasculares. Además, durante el proceso de investigación del TFG, se ha aprendido a proponer y barajar diversas hipótesis, buscando los mecanismos que permitan descartar aquellas más alejadas de los elementos observables en la información disponible.

A partir de los resultados y discusión presentados, se extraen las siguientes conclusiones:

- Se ha propuesto, definido y desarrollado la señal EGM-omnipolar y demostrado su validez para caracterizar actividad auricular en dicho catéter.
- Se ha implementado de manera funcional la metodología de la CG descrita, aplicándose al catéter AME de alta densidad de electrodos.
- Se han desarrollado herramientas para el análisis y visualización de la actividad auricular de un paciente real a partir de registros pregrabados, contrastando su precisión entre diversas naturalezas de señales EGM y entre condiciones de RS y FA.
- Los resultados muestran que el ratio de conectividad entre vecinos N_{γ} calculado sobre el EGM-omnipolar es capaz de distinguir los distintos grados de organización observados en las señales de RS Y FA de una manera más clara que en las señales EGM-unipolar.
- Los mapas de dirección de la propagación indican a grandes rasgos, las direcciones predominantes de propagación en cada zona de la aurícula.

5.2 Líneas futuras

- En este trabajo se ha aplicado la CG a ternas de electrodos. El estudio de las relaciones de causalidad, en el sentido de la CG, entre conjuntos mayores de electrodos queda abierto. En este contexto, se proponen las siguientes líneas de investigación:
 - Aplicación de la CG a formaciones pentapolares en cruz (de manera análoga a la formación del EGM-o introducido en este TFG).
 - Aplicación de la CG a formaciones nonapolares: malla de 3x3.
 - Aplicación de la CG a catéteres multipolares de alta densidad (Pentaray®, Orion®), así como a los recientemente desarrollados catéteres de alta densidad intracavitarios.
- Por otro lado, sería deseable poder aplicar el algoritmo en segmentos de señal con distintos niveles de regularidad, desde RS (donde serían necesarios segmentos con más activaciones), a FA muy caótica, evaluando la validez del método. Esto último se propone que podría realizarse aplicándose a señales simuladas donde sea conocido el patrón de activación.
- Los mapas de dirección de propagación obtenidos con la señal EGM-omnipolar son coherentes en general con las direcciones esperadas de propagación. No obstante, para evaluar su utilidad en la caracterización de la activación de las aurículas sería necesario

compararlos con los mapas de activación obtenidos a partir de la detección de los tiempos de activación locales (TALs).

- De cara a valorar su uso en el laboratorio electrofisiológico, se propone también el estudio de la estabilidad y reproducibilidad de las medidas durante ciclos de señal más largos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] V. Fuster *et al.*, «ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation», *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, n.º 4, pp. e149-e246, ago. 2006.
- [2] J. Friberg, P. Buch, H. Scharling, N. Gadsbphioll, y G. B. Jensen, «Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation.», *Epidemiology*, vol. 14, n.º 6, pp. 666-672, nov. 2003.
- [3] D. Mozaffarian *et al.*, «Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association», *Circulation*, vol. 131, n.º 4, pp. e29-e39, ene. 2015.
- [4] J. Eckstein, M. Kühne, S. Osswald, y U. Schotten, «Mapping of atrial fibrillation - Basic research and clinical applications», *Swiss Medical Weekly*, vol. 139, n.º 35-36. pp. 496-504, 2009.
- [5] C. De los Nietos Miguel, «Nociones básicas de anatomía, fisiología y patología cardíaca NOCIONES BÁSICAS DE ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA CARDÍACA: BRADIARRITMIAS Y TAQUIARRITMIAS», *Enferm Cardiol. Año XIV*, vol. 1, n.º 40, pp. 7-20, 2007.
- [6] V. E. Hagens *et al.*, «Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study», *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, n.º 2, pp. 241-247, 2004.
- [7] G. Thrall, D. Lane, D. Carroll, y G. Y. Lip, «Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review», *Am J Med*, vol. 119, n.º 5, p. 448 e1-19, 2006.
- [8] G. Boriani, «The epidemiologic threat of atrial fibrillation: Need for secondary, primary, and primordial prevention», *Chest*, vol. 147, n.º 1, pp. 9-10, 2015.
- [9] A. Camm, P. Kirchhof, y G. et al. Lip, «Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)», *Eur. Heart J.*, vol. 31, n.º 19, pp. 2369-2429, 2010.
- [10] T. Lewis, «Auricular fibrillation: A common clinical condition», *Br. Med. J.*, vol. 2, p. 1528, 1909.
- [11] G. K. Moe y J. A. Abildskov, «Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge», *Am. Heart J.*, vol. 58, n.º 1, pp. 59-70, 1959.
- [12] Allesie, W. Lammers, F. Bonke, y J. Hollen, «Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation», 1985.
- [13] M. Haïssaguerre *et al.*, «Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins», *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, n.º 10, pp. 659-666, 1998.
- [14] N. De Groot *et al.*, «Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: Epicardial breakthrough», *Circulation*, vol. 122, n.º 17, pp. 1674-1682, 2010.
- [15] K. Nademanee *et al.*, «A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate», *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, n.º 11, pp. 2044-2053, 2004.
- [16] K. Nademanee, E. Lockwood, N. Oketani, y B. Gidney, «Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate», *Journal of Cardiology*, vol. 55, n.º 1. pp. 1-12, 2010.
- [17] P. Sanders *et al.*, «Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans», *Circulation*, vol. 112, n.º 6, pp. 789-797, 2005.

- [18] T. H. Everett IV, L. C. Kok, R. H. Vaughn, J. R. Moorman, y D. E. Haines, «Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, n.º 9, pp. 969-978, 2001.
- [19] F. Ravelli y M. Masè, «Computational mapping in atrial fibrillation: How the integration of signal-derived maps may guide the localization of critical sources», *Europace*, vol. 16, n.º 5. pp. 714-723, 2014.
- [20] G. W. Botteron y J. M. Smith, «A Technique for Measurement of the Extent of Spatial Organization of Atrial Activation During Atrial Fibrillation in the Intact Human Heart», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, n.º 6, pp. 579-586, 1995.
- [21] H. J. Sih, D. P. Zipes, E. J. Berbari, y J. E. Olgin, «A high-temporal resolution algorithm for quantifying organization during atrial fibrillation», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, n.º 4, pp. 440-450, 1999.
- [22] V. Barbaro, P. Bartolini, G. Calcagnini, S. Morelli, a Michelucci, y G. Gensini, «Automated classification of human atrial fibrillation from intraatrial electrograms.», *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 23, n.º February, pp. 192-202, 2000.
- [23] L. Faes, G. Nollo, R. Antolini, F. Gaita, y F. Ravelli, «A method for quantifying atrial fibrillation organization based on wave-morphology similarity», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, n.º 12 I, pp. 1504-1513, 2002.
- [24] U. Richter, A. Bollmann, D. Husser, y M. Stridh, «Right atrial organization and wavefront analysis in atrial fibrillation», *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 47, n.º 12, pp. 1237-1246, 2009.
- [25] F. Ravelli, M. Masè, A. Cristoforetti, M. Marini, y M. Disertori, «The logical operator map identifies novel candidate markers for critical sites in patients with atrial fibrillation», *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 115, n.º 2-3, pp. 186-197, 2014.
- [26] S. M. Narayan, D. E. Krummen, M. W. Enyeart, y W. J. Rappel, «Computational Mapping Identifies Localized Mechanisms for Ablation of Atrial Fibrillation», *PLoS One*, vol. 7, n.º 9, 2012.
- [27] A. Yaksh *et al.*, «Atrial fibrillation: To map or not to map?», *Netherlands Heart Journal*, vol. 22, n.º 6. pp. 259-266, 2014.
- [28] Z. F. Issa, J. M. Miller, y D. P. Zipes, *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Second Edition*. 2012.
- [29] M. Allesie y N. de Groot, «CrossTalk opposing view: Rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation», *J. Physiol.*, vol. 592, n.º 15, pp. 3167-3170, 2014.
- [30] U. Richter *et al.*, «A novel approach to propagation pattern analysis in intracardiac atrial fibrillation signals», *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 39, n.º 1, pp. 310-323, 2011.
- [31] U. Richter, L. Faes, F. Ravelli, y L. Sornmo, «Propagation pattern analysis during atrial fibrillation based on sparse modeling», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, n.º 5, pp. 1319-1328, 2012.
- [32] M. Rodrigo, A. Liberos, M. S. Guillem, J. Millet, y A. M. Climent, «Causality Relation Map: A Novel Methodology for the Identification of Hierarchical Fibrillatory Processes», *Proc. Comput. Cardiol.*, vol. 38, pp. 173-176, 2011.
- [33] M. Rodrigo, M. S. Guillem, A. Liberos, J. Millet, O. Berenfeld, y A. M. Climent, «Identification of Fibrillatory Sources by Measuring Causal Relationships», en *Proc. Computing in Cardiology*, 2012, vol. 39, pp. 705-708.

- [34] M. Rodrigo, A. Liberos, A. M. Climent, y M. S. Guillem, «Identification of Ablation Sites in Atrial Flutter by Causal Method», en *Proc. Computing in Cardiology*, 2013, vol. 40, pp. 707-710.
- [35] M. Rodrigo *et al.*, «Identification of Dominant Excitation Patterns and Sources of Atrial Fibrillation by Causality Analysis», *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, n.º 8, pp. 2364-2376, 2016.
- [36] C. W. . Granger, «Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross- Spectral Methods», *Econometrica*, vol. 37, n.º 3, pp. 424-438, 1969.
- [37] A. Alcaine, N. M. S. De Groot, P. Laguna, J. P. Martínez, y R. P. M. Houben, «Spatiotemporal model-based estimation of high-density atrial fibrillation activation maps», *Digit. Signal Process. A Rev. J.*, vol. 54, pp. 64-74, 2016.
- [38] R. P. M. Houben, N. M. S. De Groot, y M. A. Allesie, «Analysis of fractionated atrial fibrillation electrograms by wavelet decomposition», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, n.º 6, pp. 1388-1398, 2010.
- [39] H. Lütkepohl, *New Introduction to Multiple Time Series Analysis*. 2005.
- [40] G. Schwarz, «Estimating the Dimension of a Model», *Ann. Stat.*, vol. 6, n.º 2, pp. 461-464, 1978.
- [41] A. Alcaine *et al.*, «A Multi-Variate Predictability Framework to Assess Invasive Cardiac Activity and Interactions during Atrial Fibrillation», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 64, n.º 5, pp. 1157-1168, 2017.
- [42] L. Barnett y A. K. Seth, «The MVGC multivariate Granger causality toolbox: A new approach to Granger-causal inference», *J. Neurosci. Methods*, vol. 223, pp. 50-68, 2014.
- [43] L. Faes, D. Kugiumtzis, G. Nollo, F. Jurysta, y D. Marinazzo, «Estimating the decomposition of predictive information in multivariate systems», *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, vol. 91, n.º 3, 2015.
- [44] A. Porta y L. Faes, «Wiener-Granger Causality in Network Physiology with Applications to Cardiovascular Control and Neuroscience», *Proceedings of the IEEE*, vol. 104, n.º 2. pp. 282-309, 2016.
- [45] L. Faes, D. Marinazzo, S. Stramaglia, F. Jurysta, A. Porta, y N. Giandomenico, «Predictability decomposition detects the impairment of brain–heart dynamical networks during sleep disorders and their recovery with treatment», *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 374, n.º 2067, p. 20150177, 2016.
- [46] D. Chicharro, «On the spectral formulation of Granger causality», *Biol. Cybern.*, vol. 105, n.º 5-6, pp. 331-347, 2011.
- [47] L. Faes, A. Porta, y G. Nollo, «Information decomposition in bivariate systems: Theory and application to cardiorespiratory dynamics», *Entropy*, vol. 17, n.º 1, pp. 277-303, 2015.
- [48] A. K. Seth, «Measuring autonomy and emergence via Granger causality.», *Artif. Life*, vol. 16, n.º 2, pp. 179-96, 2010.