

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 527**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/316** (2011.01)

**A61B 5/361** (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2019 PCT/EP2019/077610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2020 WO20074712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2019 E 19783542 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023 EP 3863510**

54 Título: **Identificación de pilotos de fibrilación cardíaca usando señales ópticas o eléctricas únicas**

30 Prioridad:

**11.10.2018 EP 18382729**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2024**

73 Titular/es:

**CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES  
CARDIOVASCULARES CARLOS III (F.S.P.)  
(50.0%)  
C/ Melchor Fernández Almagro, 3  
28029 Madrid, ES y  
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN  
CARLOS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GARCÍA QUINTANILLA, JORGE;  
FILGUEIRAS RAMA, DAVID;  
PÉREZ CASTELLANO, NICASIO y  
PÉREZ-VILLACASTÍN DOMÍNGUEZ, JULIÁN**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 968 527 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para la identificación de pilotos de fibrilación cardíaca y/o la huella de activaciones rotacionales usando señales ópticas o eléctricas únicas sin requerir adquisición panorámica simultánea

5

**Campo técnico de la invención**

Esta invención se refiere en general al tratamiento mínimamente invasivo de órganos dentro del cuerpo. De manera más particular, esta invención se refiere a la determinación de zonas de ablación para tratamientos de ablación aplicados al tejido cardíaco. Cualquier método de tratamiento no es parte de la invención reivindicada.

10

**Antecedentes de la invención**

Existen evidencias de un aumento progresivo en la carga global de fibrilación auricular (AF), su incidencia, prevalencia y mortalidad asociada entre 1990 y 2010. Solo en Europa, la prevalencia actual de AF es del 2%, el doble que en la pasada década. Dado que la AF está asociada a una morbimortalidad significativa, este aumento en el número de individuos con AF tendrá importantes implicaciones en la salud pública. De hecho, se ha notificado recientemente que el riesgo medio de padecer alguna vez en la vida AF es del 37%. El aislamiento de venas pulmonares (AVP) se considera todavía el pilar de la ablación con catéter para el tratamiento de AF. Sin embargo, la ablación de AF basada en radiofrecuencia durante periodos persistentes (AF persistente: episodios de AF de  $\geq 7$  días de duración, PersAF) es compleja y está asociada a resultados menos favorables que la AF paroxística (episodios de AF de  $< 7$  días de duración). Esta última es una consecuencia del hecho de que muchos más mecanismos y regiones auriculares diferentes pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de PersAF. Para mejorar los resultados, la ablación que se dirige al sustrato que supuestamente mantiene la PersAF se añadió a menudo al AVP. Las dos técnicas más comunes para la modificación de sustrato fueron la creación de lesiones lineales en la aurícula izquierda (LA) o los "auriculogramas complejos fraccionados" (CFAE) dirigidos. Sin embargo, el ensayo STAR-AF II concluyó que no había beneficio aumentado en estas dos técnicas además del AVP. En este contexto, los nuevos enfoques tales como la ablación de áreas con dispersión espaciotemporal, o costosos sistemas de adquisición panorámica simultánea de múltiples electrodos (64-256) (MESPAS, por ejemplo, RhythmView™, Abbott / Cardiolsight™, Medtronic) están usándose cada vez más además del sistema de mapeo electroanatómico convencional preceptivo para mejorar los resultados en la PersAF. Tales enfoques pretenden detectar y extirpar supuestos pilotos ("drivers") (rotacionales o centrífugos) usando algoritmos patentados. Estos supuestos pilotos se extirpan sin tener en cuenta sus dinámicas de frecuencia de activación lo que, para algunos, puede estar justificado ya que los intentos anteriores para guiar la ablación usando frecuencia dominante (DF) produjeron resultados deficientes en la PersAF. Sin embargo, esto podría hacer que estos enfoques fueran potencialmente inespecíficos. Adicionalmente, la sensibilidad y especificidad de los MESPAS usados para detectar activaciones rotacionales (rotores) y/o activaciones centrífugas (focos) están limitadas además por múltiples aspectos técnicos. Así, los resultados clínicos actuales obtenidos con aquellos sistemas son controvertidos y son tema de debate. Además, el uso de estos MESPAS patentados y sus propios materiales fungibles aumenta considerable el coste de los procedimientos de ablación de AF.

15

20

25

30

35

40

45

A partir de lo anterior, queda claro que la incorporación de algoritmos de señal única capaces de detectar activaciones rotacionales (rotores) y/o regiones de piloto "de alta jerarquía" de fibrilación cardíaca (preferiblemente AF) en un sistema de mapeo electroanatómico convencional sin la necesidad de costosos sistemas de adquisición panorámica simultánea mejoraría, simplificaría y haría significativamente más rentable estos procedimientos de ablación para fibrilación cardíaca (preferiblemente AF, o PersAF) adaptados a los pacientes y de base mecanicista.

Un dispositivo de la técnica anterior para adquirir señales cardíacas se conoce por el documento US 2016/166166 A1.

50

**Breve descripción de las figuras**

Figura 1. A. Concepto de AM/FM usado en radiodifusión. Cabe mencionar que en FM los aumentos en la señal de modulación azul hacen que las sinusoides oscilen de manera proporcionalmente más rápida y viceversa. B. AM y FM están presentes durante la fibrilación cardíaca debido a la deriva de onda de desplazamiento/rotor. Una representación esquemática de un trozo de tejido cardíaco se muestra en rojo. Cuando una deriva de filamento de onda de desplazamiento/núcleo de rotor se aproxima a la mancha cuadrada azul, la amplitud de los potenciales de acción disminuye dando como resultado un aumento de iAM (en rojo). Simultáneamente, a medida que la fuente emisora de ondas (filamento de onda de desplazamiento/núcleo de rotor) se aproxima, la iFM percibida (en azul) en la mancha aumenta (efecto Doppler). En esta representación esquemática, esta situación se produce a 1,8 y 4,4 segundos. Por lo tanto, un aumento simultáneo de iAM/iFM es indicativo de deriva de ondas de desplazamiento/rotores en los alrededores. Al mismo tiempo, las áreas con los valores más altos de promedio (media/mediana) de iFM serán aquellas que facilitan jerárquicamente la fibrilación (pilotos). El panel derecho muestra la estimación de tal promedio iFM mediante sus valores de mediana/media (8 Hz ambos) y con el enfoque espectral convencional de frecuencia dominante (DF) (5,6 Hz). Cabe mencionar que los intervalos de tiempo con la iFM más alta normalmente muestran las amplitudes más bajas y viceversa. Esto último afecta a la altura de sus

55

60

65

picos espectrales de potencia correspondiente. Esta y otras cuestiones limitan los enfoques jerárquicos basados en DF. C. Representación esquemática del enfoque traslacional realizado para desarrollar esta invención.

5 Figura 2. Ejemplos de iAM/iFM de una película óptica de un corazón de oveja con PersAF. A. Fila superior: señal  
 óptica de un píxel (cuadrado gris, mayor que el tamaño de píxel real para fines ilustrativos) cruzada mediante una  
 singularidad de fase (PS) de reentradas en figura de ocho en 3 intervalos de tiempo diferentes (fila inferior). Los  
 10 tiempos en los cuales cualquier PS (círculos blancos en la fila inferior) pasa por el píxel están marcados con una  
 espiral. Los tiempos de activación están marcados con puntos azules. Los puntos rojos muestran el inicio y el final  
 de la fase cero. Los tiempos de activación se usan para generar la señal iFM (segunda fila, en azul). Las  
 excursiones de amplitud de fase 0 se usan para generar la señal iAM (segunda fila, en rojo). Se detectan los  
 15 intervalos de tiempo con aumento sostenido simultáneo de iFM (segunda fila, trazos gruesos en azul) e iAM (trazos  
 gruesos en rojo) que alcanzan un umbral de iAM especificado previamente. Este píxel se marcó como "positivo de  
 huella rotacional". La tercera fila muestra una señal FM | AM "sintética" en la que los intervalos "positivos de huella  
 rotacional" detectados por el algoritmo se destacan con una línea azul más gruesa. B. Señal de un píxel cercano a  
 20 áreas barridas por los rotores en deriva, pero no cruzada realmente por la PS asociada a sus núcleos. Cabe  
 mencionar que todavía existen intervalos con aumento simultáneo de iFM e iAM. Sin embargo, la iAM no alcanza el  
 umbral especificado previamente, lo que significa que el núcleo de rotor no ha estado lo suficientemente cerca del  
 píxel. Por lo tanto, el algoritmo sí que marca el píxel como "negativo de huella rotacional". C. Señal de un píxel lejos  
 de áreas barridas realmente por los rotores en deriva. Cabe mencionar que, aunque todavía está presente, iAM no  
 25 es tan perceptible como en los píxeles cercanos o cruzados realmente por rotores en deriva. Por lo tanto, el  
 algoritmo sí que marca el píxel como "negativo de huella rotacional". D. Comparación entre los píxeles realmente  
 cruzados por una PS (mapa PS, "método de referencia") y los píxeles detectados por el algoritmo de señal única  
 como "positivo de huella rotacional" (mapa iFM/iAM). Cabe observar la similitud extremadamente alta entre ellos,  
 dando como resultado >97% de valores de sensibilidad y especificidad en este ejemplo. El tamaño de un catéter de  
 30 ablación convencional de 3,5 mm de punta se muestra como referencia. Las señales mostradas en A-C se tomaron  
 desde 'a', 'b', y 'c'.

Figura 3. Algoritmo de señal única usado con señales ópticas para calcular modulación de frecuencia instantánea  
 (iFM) y detectar huellas rotacionales basándose en las modulaciones de frecuencia y de amplitud instantáneas (iAM  
 / iFM) contenidas en las señales ópticas durante la AF. En esta versión del algoritmo, el periodo refractario mínimo  
 30 usado para calcular activaciones en el dominio de tiempo se calcula a partir de las frecuencias dominantes de las  
 señales OAP y APS. El resto de la figura es evidente. Se proporcionan más detalles en el texto. APS: señal de  
 pendiente positiva absoluta, FM |AM: señal modulada en frecuencia y amplitud, FM: señal modulada en frecuencia,  
 iAM: señal de modulación de amplitud instantánea, iFM: señal de modulación de frecuencia instantánea, OAP:  
 35 potenciales de acción ópticos, OE: señal envolvente óptica, PSD: densidad espectral de potencia.

Figura 4. Intentos de despolarización múltiple/despolarizaciones parciales están presentes en una señal óptica  
 durante los intervalos en los cuales singularidades de fase (círculos blancos) serpentean a través del entorno de  
 40 píxeles. Son el resultado del frente de onda rotacional que cruza el píxel a una frecuencia no fisiológica muy alta  
 aparentemente. Cabe mencionar que, aunque el píxel está encuadrado con un cuadrado negro, podría ser necesario  
 hacer zoom en la figura para exhibirlo debido a su tamaño minúsculo. A. Tres activaciones completas seguidas por  
 un intento despolarización en un breve periodo de tiempo antes de que se termine la reentrada de figura de ocho. B.  
 Siete intentos de despolarización/despolarizaciones parciales en menos de 600 ms, lo que podría considerarse  
 45 como una frecuencia de activación no fisiológica.

Figura 5. Algoritmo de señal única usado con señales ópticas para calcular modulación de frecuencia instantánea  
 (iFM) y detectar huellas rotacionales basándose en las modulaciones de frecuencia y de amplitud instantáneas (iAM  
 / iFM) contenidas en las señales ópticas durante AF. En esta versión del algoritmo, el periodo refractario mínimo está  
 50 fijado en 50 ms sin tener en cuenta las frecuencias dominantes de las señales AP y APS. Así, el algoritmo puede  
 explicar despolarizaciones parciales no fisiológicas aparentemente de alta frecuencia como las mostradas en la  
 figura 4. Esto hace que la detección de activaciones sea muy sensible, pero potencialmente inespecífica. El resto de  
 la figura es evidente. Se proporcionan más detalles en el texto. Los acrónimos como en la figura 3.

Figura 6. Algoritmo de rechazo de campo lejano ventricular usado para detectar de forma precisa activaciones  
 55 auriculares. A. Señal de ECG de superficie. Los complejos QRS están resaltados en naranja y artefactos de  
 estimulación en cian. Los intervalos grises son los intervalos en los que se aplicará el algoritmo de rechazo. B. Señal  
 unipolar sin procesar procedente del seno coronario con campo lejano ventricular claro. C. Señal de pendiente  
 negativa absoluta (ANS) que se usará más tarde para detectar tiempos de activación. Las flechas rojas exhiben los  
 60 picos falsos generados por las deflexiones negativas del campo lejano ventricular. Algunas de ellas pueden ser de  
 hecho simultáneas a las activaciones auriculares verdaderas. D. Se estima una señal de campo lejano ventricular  
 usando el análisis de componentes principales (PCA). Véanse detalles en el texto. E. Señal unipolar después de la  
 sustracción del campo lejano ventricular estimado en D. F. ANS se calcula de nuevo a partir de la señal unipolar  
 "limpia" mostrada en E. Cabe mencionar que alguna actividad ventricular de pendiente negativa residual está todavía  
 65 presente (en rojo). G. Entonces, la señal bipolar correspondiente se analiza durante los intervalos grises y la  
 actividad de pendiente negativa en F entre activaciones auriculares en la señal bipolar (intervalos de tiempo con  
 fondo verde) se elimina porque sería muy probable que corresponda a actividad ventricular residual. H. La actividad

de pendiente negativa durante intervalos verdes se elimina de la ANS antes de detectar activaciones como los tiempos con el máximo de pendientes negativas (véase la figura 9 para más detalles sobre activaciones de detección). I. Señal unipolar “limpia” con puntos en cian que marcan los tiempos de activación detectados en la ANS mostrada en H.

5  
 10  
 15  
 20  
 25

Figura 7. Cálculo de iFM e iAM *in vivo* y detección de huella rotacional de señal única a partir de señales eléctricas unipolares. A. Los tiempos de activación (primera fila, puntos en cian) se usaron para generar la señal iFM (segunda fila, trazo en cian). Las excursiones de amplitud entre los inicios y finales de deflexiones negativas (primera fila, puntos rojos) se usaron para generar la señal iAM (segunda fila, trazo en rojo). Se detectan intervalos de tiempo con aumento sostenido simultáneo de iFM (cian en grueso) e iAM (rojo en grueso) que alcanzan un umbral especificado previamente (85% en este ejemplo, línea roja horizontal con puntos). Por lo tanto, esta ubicación de electrodo se marcó como “positivo de huella rotacional”. La tercera fila exhibe una señal FM | AM sintética que se parece a los potenciales de acción óptica correspondientes. Los intervalos de “positivo de huella rotacional” están resaltados (cian en grueso). B. Instantáneas de la película de fase obtenidas interpolando datos a partir de los 20 electrodos de un catéter PentaRay desplegado completamente en la RAA. Las ubicaciones de electrodos de “positivo de huella rotacional” están resaltadas con cuadrado en cian. Cabe mencionar la correlación elevada entre electrodos resaltados y el centro de rotación en la película de fase. C. Electrogramas unipolares que confirman la activación rotacional exhibida en C. Las flechas rojas marcan despolarizaciones parciales que pueden explicarse mediante la precesión del núcleo rotacional (figura 4). D. Jerarquía combinada (iFM<sub>mediana</sub>) + mapas de huella rotacional. Las ubicaciones de “positivo de huella rotacional” están marcadas con cuadrados negros o blancos para facilitar la exhibición dentro de áreas claras/oscuras respectivamente. Cabe mencionar que, aunque muchas regiones exhibieron activaciones rotacionales repetitivas, incluyendo las RAA y LAA, la mayoría de ellas no son relevantes jerárquicamente para conducir la AF ya que terminó súbitamente y no era inducible después de extirpar solo el área púrpura localizada en el seno coronario. Es importante señalar que las huellas rotacionales se encontraron también en esa región. Los asteriscos marcan la ubicación a partir de cual se recuperó la señal en A. CS: seno coronario, ICV: vena cava inferior, LAA: orejuela auricular izquierda, RAA: orejuela auricular derecha, SCV: vena cava superior.

30  
 35  
 40  
 45

Figura 8. Generación de mapas de modulación de frecuencia instantánea (iFM) mediana a partir de datos electroanatómicos *in vivo* en un cerdo con AF persistente (PsAF) para detectar regiones “piloto”. A. Fila superior: señal unipolar a partir de la RAA (“a” en panel C). Se detectan tiempos de activación locales en la señal de pendiente negativa absoluta (ANS) (trazo naranja) usando el algoritmo detallado en la figura 9. Estos tiempos de activación y sus separaciones se usan para crear una señal modulada en frecuencia sinusoidal (FM, unidades arbitrarias) y la señal iFM (medida en Hz). El valor mediano de la última señal se usa como una medida del nivel de jerarquía de esa ubicación espacial específica dentro de las aurículas durante el proceso de fibrilación (5,3 Hz, percentil 70). B. Fila superior: señal unipolar desde el CS (punto “b” en panel C) después de la minimización de campo lejano ventricular. Las flechas rojas marcan la actividad de pendiente negativa residual. Véase la figura 6 para más detalles sobre el algoritmo de rechazo de campo lejano ventricular. De nuevo, el valor mediano de la señal iFM se usa como una medida del nivel de jerarquía de esa ubicación espacial específica (7,3 Hz, valor máximo) dentro de las aurículas durante el proceso de fibrilación. C. Mapa de pilotos obtenido mediante interpolación de los valores medianos iFM en los 3204 puntos usados para generarlo (pequeños puntos blancos). Las “islas” con valores medianos altos iFM se consideran pilotos. Izquierda: vista anterior. Derecha: vista posterior. CS: seno coronario, ICV: vena cava inferior, LAA: orejuela auricular izquierda, RAA: orejuela auricular derecha, RSPV: vena pulmonar superior derecha, SCV: vena cava superior. Las figuras 13-14 muestran las similitudes y diferencias entre el enfoque iFM presentado y los intentos anteriores para cuantificar la jerarquía durante la fibrilación auricular mediante frecuencia dominante.

50

Figura 9. Algoritmo de señal única usado con señales eléctricas unipolares para calcular la modulación de frecuencia instantánea (iFM) y detección de huellas rotacionales basándose en las modulaciones de frecuencia y de amplitud instantáneas (iAM / iFM) contenidas en señales unipolares eléctricas durante AF *in vivo*. Se proporcionan más detalles en el texto. ANS: pendiente negativa absoluta, FM | AM: señal modulada en frecuencia y amplitud, FM: señal modulada en frecuencia, iAM: señal de modulación de amplitud instantánea, iFM: señal de modulación de frecuencia instantánea, PSD: densidad espectral de potencia, UE: señal envolvente unipolar.

55

Figura 10. Esta figura muestra cómo la huella rotacional y los mapas combinados (mediana de iFM + huella rotacional) cambian, dependiendo de los criterios establecidos para una huella rotacional positiva (2, 3, 4 o 5 ciclos consecutivos en los cuales se cumplen las condiciones de algoritmo). Cuanto más alto es el número de ciclos consecutivos requerido, más aisladas están las áreas en rojo. Sin embargo, las regiones anatómicas con huellas rotacionales positivas siguen siendo las mismas.

60

Figura 11. Sustracción de QRST de una derivación de ECG de superficie. El ECG ventricular estimado se obtiene usando PCA, y luego se sustrae para obtener actividad auricular. En este ejemplo, el componente de frecuencia que exhibe la actividad auricular era claramente visible en el espectro de ECG original (flecha roja), pero esto no es siempre el caso (véase también figura 12).

65

Figura 12. Sustracción de QRST de una derivación de ECG de superficie. El ECG ventricular estimado se obtiene usando PCA, y luego se sustrae para obtener actividad auricular. En este ejemplo, el componente de frecuencia que

exhibe la actividad auricular no estaba claramente presente en el espectro de ECG original.

Figura 13. Comparación de los enfoques para detectar regiones relevantes jerárquicamente (regiones de piloto) en AF persistente: 1) Modulación de frecuencia instantánea (iFM) mediana, 2) iFM media, 3) Frecuencia dominante bipolar (DF) (límite superior para DF: 16 Hz), 4) DF bipolar (límite superior para DF: 8 Hz) y 5) DF bipolar (límite superior para DF: 8 Hz, solo puntos con índice de regularidad RI >0,2). a,b,c,d,e,f,g,h,i exhiben las ubicaciones desde donde se recuperaron las señales mostradas en la figura 14. Véase el texto para detalles.

Figura 14. Ejemplos de señales desde diferentes regiones auriculares que ilustran la incapacidad relativa de valores de frecuencia dominante obtenidos a partir de las señales bipolares para detectar las regiones más relevantes jerárquicamente durante AF persistente. La primera fila en cada panel muestra la señal bipolar, su densidad espectral de potencia, frecuencia dominante (DF) e índice de regularidad (RI). La segunda fila exhibe la señal unipolar sin procesar (trazo en gris con rayas) y la señal unipolar resultante después de la minimización de campo lejano ventricular (trazo en negro). La tercera fila muestra la señal de pendiente negativa absoluta (ANS) en la que se detectan tiempos de activación (círculos en cian) para calcular la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) mostrada en la cuarta fila en azul. Los círculos rojos en la tercera fila exhiben los valores de amplitud de la señal unipolar usados para calcular la modulación de amplitud instantánea (iAM, trazo en rojo en la cuarta fila). Asimismo, los valores medios y medianos iFM se muestran para resumir el promedio local de frecuencia de activación. a. Señal con una buena correlación entre DF bipolar e iFM mediana/media. a. Señal con una buena correlación entre DF bipolar e iFM mediana/media pero RI<0,2 debido a los picos de armónico. Cabe mencionar que este tipo de señal se habría eliminado del mapa en los enfoques anteriores. c. Señal con una correlación aceptable entre DF bipolar e iFM mediana/media y RI>0,2. Figura 14 (continuación), d. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media debido a que el segundo armónico se seleccionó como DF. El uso de 8 Hz como el límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 11,8 hasta 5,7 Hz y RI disminuyó desde 0,16 hasta 0,10. Cabe mencionar que incluso mostrando una correlación mejorada (DF bipolar=5,7 Hz, iFM mediana =6,0 Hz), un RI<0,2 excluiría que se incluya esta señal en el mapa para guiar la ablación. e. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media. Al usar 8 Hz como el límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 15,8 hasta 6,8 Hz y RI disminuyó desde 0,13 hasta 0,06. f. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media. Al usar 8 Hz como límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 15,8 hasta 7,2 Hz y RI disminuyó desde 0,13 hasta 0,07. Figura 14 (continuación), g. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media. Al usar 8 Hz como el límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 11,2 hasta 5,2 Hz y RI disminuyó desde 0,13 hasta 0,08. h. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media. Al usar 8 Hz como el límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 11,7 hasta 5,8 Hz y RI disminuyó desde 0,15 hasta 0,10. i. Señal con una correlación muy mala entre DF bipolar e iFM mediana/media. Al usar 8 Hz como límite superior para DF, DF bipolar disminuyó desde 14,0 hasta 5,1 Hz y RI disminuyó desde 0,16 hasta 0,07. Cabe mencionar que este punto era uno de los puntos con la iFM mediana más alta (7,3 Hz, valor máximo) y se localizó dentro de la región que se extirpó para terminar con la AF persistente. Sin embargo, la DF bipolar era solo de 5,1 Hz (en el mejor de los casos) en esta ubicación que no se habría identificado como un objetivo tan relevante usando un enfoque DF.

Figura 15. Ejecución del algoritmo iFM/iAM para detectar huellas rotacionales en películas ópticas desde ovejas con PersAF. A. Instantáneas de muestra de la oveja #1 con un rotor en deriva (fila superior) que abandona finalmente el campo de visión. Luego, aparecen frentes de onda planos en el campo de visión. El algoritmo de señal única arrojó resultados positivos (blanco "+") en los píxeles cerca del punto de pivote del rotor en deriva (singularidades de fase, PS). Es importante señalar que durante los intervalos de frente de onda plano ninguno de los píxeles se etiquetó como positivos. El mapa PS exhibe en rojo los píxeles que estaban realmente cruzados por un PS (método de referencia). El mapa etiquetado como iFM/iAM exhibe en rojo los píxeles que eran "positivo de huella rotacional" de acuerdo con el algoritmo iFM/iAM. Considerando una tolerancia de 1,25 mm (áreas azul claro, ancho igual al radio de un electrodo de ablación convencional), ambos mapas son extremadamente similares. B. Instantáneas de muestra de la oveja #2 que exhiben un intervalo de tiempo con activación centrífuga. C. Instantáneas de muestra de la oveja #3 que exhiben a intervalo de tiempo con activación de avance. El pixel marcado con un cuadrado gris muestra una señal de muestra durante el mismo intervalo de tiempo. Se presenta un aumento simultáneo en iFM e iAM. Por lo tanto, los avances iniciales parecen ser el resultado de una onda de desplazamiento con un filamento cambiante que se acerca a la superficie del epicardio mapeado. De hecho, esta activación de avance inmediatamente se convirtió en una reentrada en figura de ocho de deriva. D. Combinaciones óptimas de la totalidad de los 5 parámetros usados en el algoritmo iFM/iAM para detectar huellas rotacionales.

Figura 16. A. Instantáneas ópticas de muestra de la oveja #4 que exhiben una reentrada en figura de ocho, avances y frentes de onda planos. Cabe mencionar que el algoritmo iFM/iAM de señal única exhibió constantemente huellas rotacionales positivas en píxeles cercanos a las singularidades de fase (PS) de la reentrada de figura de ocho. En cambio, no se exhibieron detecciones positivas por el algoritmo durante los intervalos de tiempo con activaciones de frente de onda centrífugo/ plano. B. Mapas SP e iFM/iAM de una muestra de película de mapeo óptica de la oveja #5.

Figura 17. Resultados cuantitativos *in vivo*. A. Datos descriptivos del modelo porcino de PersAF. B. Datos descriptivos sobre mapeo electroanatómico. C. Valores de iFM, gradientes, distribución regional y estabilidad

espaciotemporal de regiones "de alta jerarquía". D. Datos de ablación. E. Cuantificación de huella rotacional y correlación espacial con pilotos de fibrilación auricular "de alta jerarquía". Los datos normalmente se exhiben con diagramas de caja y bigotes. Los valores P se muestran solo para diferencias significativas estadísticamente.

5 Figura 18. Las regiones de "alta jerarquía" son extremadamente estables a medio plazo (horas). A. Caso de muestra con supresión de PersAF durante la entrega de radiofrecuencia basado en catéter. Cabe observar la similitud extremadamente alta entre el primer y el segundo mapa, adquiridos ~2,5 horas de distancia. La PersAF se suprimió satisfactoriamente después de extirpar la región de seno coronario en el área delineada con fucsia durante 11,4 minutos. Luego, la AF se reindujo usando una frecuencia muy alta de electroestimulación auricular y el episodio se sostuvo desde >10 min. Por lo tanto, continuamos extirpando la otra región de piloto (delineada con la línea discontinua naranja) durante 11 minutos más, lo que produjo una supresión de AF exitosa. Luego, la AF ya no era sostenible desde más de algunos minutos. B. Caso de muestra con remodelación auricular extensiva debido a insuficiencia tricuspídea severa. Los valores de  $iFM_{mediana}$  auricular extremadamente altos por grandes áreas de la aurícula izquierda se documentaron después del mapeo. Los últimos nos impidieron conseguir supresión de AF exitosa durante la entrega de radiofrecuencia. Este panel muestra el único cerdo en el que la ablación no suprimió la PersAF. Los valores de  $iFM_{mediana}$  en dicho cerdo eran mucho más altos que en el resto de los animales (LA: ~15 Hz, RA: ~9 Hz). De nuevo, cabe observar la gran similitud entre el primer y el segundo mapa adquiridos >2,5 horas de distancia. Es importante señalar que, a pesar del suministro de radiofrecuencia durante 97 minutos, la PersAF no se suprimió. Sin embargo, la ablación dio lugar a una reducción importante en la frecuencia de activación auricular global medida por DF desde el ECG de superficie de 12 derivaciones (panel inferior). Los asteriscos marcan las ubicaciones desde donde se recuperaron las señales exhibidas.

Figura 19. Las regiones de "alta jerarquía" parecen estables a largo plazo. A. Un cerdo se mantuvo con vida durante 4 meses más después de un primer procedimiento de ablación, y antes de realizar un segundo procedimiento de mapeo + ablación. La PersAF se suprimió súbitamente y se interpretó como no sostenible después de extirpar la región de seno coronario durante el primer procedimiento. Por ello, la carga AF (porcentaje de tiempo AF) se redujo temporalmente al 0%. Llevó >3 semanas de alta frecuencia de electroestimulación auricular alcanzar el 100% de carga AF. Se muestran señales desde ubicaciones marcadas con un asterisco y mapas de tensión bipolar antes de la ablación en la figura 20. Los valores de  $iFM_{mediana}$  eran mucho más bajos en el segundo procedimiento (obsérvese las diferentes escalas de color). Las áreas de "alta jerarquía" en el primer procedimiento que no se extirparon permanecieron como regiones clave en el segundo procedimiento. Asimismo, una nueva área con valores atípicos  $iFM_{mediana}$  constantes altos se encontró en LA y su ablación suprimió la PersAF después de 3,4 minutos del suministro de radiofrecuencia. Luego, la AF volvió a provocarse y duró >10 minutos, de modo que se reanudó el protocolo de ablación. Después de completar la región en LA posterior, extirpar el área que se dejó involuntariamente en el procedimiento anterior y los valores atípicos  $iFM$  fiables en el límite del tejido extirpado previamente en el seno coronario, la AF se suprimió de nuevo (tiempo de radiofrecuencia total: 19,8 min). Luego, todos los episodios de AF reinducidos se mantuvieron potencialmente mediante la región de "alta jerarquía" no extirpada en la RA y se suprimieron espontáneamente después de 8-9 minutos (<10 min), de manera que el protocolo de ablación no se continuó. B. Cerdo de muestra con 2 procedimientos de mapeo con 78 días de distancia. Las áreas objetivo eran estables desde el primer al segundo procedimiento de mapeo. Panel izquierdo: durante el segundo procedimiento la PersAF se suprimió satisfactoriamente después de ~47 minutos de entrega de radiofrecuencia dentro del área delineada con una línea fucsia discontinua. Luego, se necesitaron 20 minutos más de entrega de radiofrecuencia para completar esa área y para extirpar la otra región de alta jerarquía en el seno coronario (línea discontinua naranja). Una señal desde la ubicación de asterisco blanco se muestra en la figura 21. Luego, los episodios de fibrilación auricular ya no eran más tiempo sostenibles después de la alta frecuencia de electroestimulación auricular (episodio reinducido más largo: 17 segundos). Panel central: mapa  $iFM_{mediana}$  adquirido ~2.5 horas antes. Panel derecho: mapa  $iFM_{mediana}$  adquirido 78 días antes (sin ablación) con las mismas regiones "de alta jerarquía" que facilitan PersAF.

50 Figura 20. Esta figura es una versión extendida del panel A en la figura 19. Se muestran adicionalmente los mapas de tensión antes de la ablación y señales desde las regiones de piloto adicionales. Este cerdo se sometió a 2 procedimientos de ablación con ~4 meses de distancia para demostrar que la supresión de AF persistente súbita durante el primer procedimiento de ablación fue el resultado de una modificación importante del sustrato subyacente que estaba manteniendo la AF persistente. A. Primer procedimiento de ablación. Panel izquierdo: tensión bipolar antes de la ablación durante AF. Ambas aurículas consistían en su mayoría de tejido sano (>0,5 mV). Solo las regiones venosas o peri-anulares mostraron tensiones bipolares  $\leq 0,5$  mV. Panel derecho: la AF persistente se suprimió después de extirpar una región de alta jerarquía en el seno coronario durante ~10 min. Cabe mencionar que un área de alta jerarquía en la abertura de la vena pulmonar inferior y cercana al seno coronario se dejó involuntariamente. B. Después del primer procedimiento de ablación, se mantuvo con vida al cerdo durante 4 meses más antes de intentar un segundo procedimiento de mapeo + ablación. Después de la supresión súbita de AF persistente durante el primer procedimiento de ablación, la carga AF se redujo al 0%. Llevó más de 3 semanas de alta frecuencia de electroestimulación auricular alcanzar el 100% de la carga AF de nuevo. Este hecho confirma que las regiones de alta jerarquía extirpadas eran extremadamente relevantes para el mantenimiento de AF persistente. C. Segundo procedimiento de ablación. Panel izquierdo: mapa de tensión bipolar durante la AF. Adicionalmente a las regiones venosas o peri-anulares, la región de seno coronario que se había extirpado durante el primer procedimiento también presentaba valores bajos de tensión bipolar. El nuevo episodio de AF persistente presentó

valores atípicos fiables de alta jerarquía en el área que anteriormente se dejó de manera involuntaria, en el límite del área extirpada en el seno coronario, y en la aurícula izquierda posterior (PLA). Cabe mencionar que esta AF era considerablemente más lenta que la del procedimiento anterior. La AF persistente se suprimió después de 3,4 min del suministro de radiofrecuencia en la aurícula izquierda posterior (delineada con la línea fucsia discontinua).  
 5 Luego, la AF volvió a provocarse y duró >10 minutos. Por lo tanto, el protocolo de ablación se reanudó para completar la ablación en la aurícula izquierda posterior, y para dirigirse al área que se dejó involuntariamente en el procedimiento anterior y a los valores atípicos en el límite del tejido extirpado previamente en el seno coronario. Tal enfoque suprimió la AF de nuevo (tiempo RF total: 19,8 min) y la AF no era más tiempo sostenible durante más de 10 minutos.

10 Figura 21. Señal de muestra con la  $iFM_{\text{mediana}}$  máxima desde el mapa mostrado en la figura 19B. Esta señal se recuperó desde el seno coronario ("\*" blanco en la figura 19B). Cabe observar la presencia de 6 intervalos de modulación de frecuencia instantánea en aumento durante  $\geq 4$  ciclos (línea gruesa en azul). Aunque la  $iAM$  correspondiente no alcanzó el umbral del 85% requerido para considerar que un rotor atravesó la ubicación, estos intervalos sostenidos de aumento de  $iFM$  indican probablemente la presencia de rotores/ondas de desplazamiento cercanos.

15 Figura 22. Capacidad de traslación del enfoque  $iFM/iAM$  para suprimir episodios de PersAF recurrentes en pacientes que se hayan sometido a  $\geq 1$  procedimiento previo de aislamiento de venas pulmonares (AVP). Después de confirmarse el AVP, se adquirió un único mapa biauricular. A. Muestra de caso de paciente sometido a un tercer procedimiento de ablación después de dos procedimientos de ablación anteriores fallidos. El enfoque basado en  $iFM/iAM$  identificó regiones "de alta jerarquía" grandes y rápidas que cubren una parte considerable de la superficie auricular total, similar al caso del cerdo mostrado en la figura 18B. Tales áreas grandes impidieron que una estrategia de ablación limitada suprimiera súbitamente la PersAF. Así, la limitación de la ablación a la región  
 20 delineada con la línea fucsia discontinua durante 12,5 min no modificó las frecuencias de activación auricular en el ECG de 12 derivaciones. El paciente se sometió a cardioversión, pero, como se esperaba, el AF se redujo después a algunos días. No obstante, este tipo de mapas pueden anticipar fallos de una estrategia de ablación limitada, aunque otras opciones terapéuticas como la ablación quirúrgica puede ser todavía una opción para pacientes sintomáticos. B. Muestra de caso de paciente con una región de alta jerarquía identificada con el enfoque  $iFM/iAM$ . La entrega de radiofrecuencia limitada durante  $\sim 10$  min suprimió la PersAF satisfactoriamente. Después de la  
 25 reinducción, el aleteo auricular común era la única arritmia inducible, que se suprimió finalmente creando una lesión lineal en el istmo cavotricuspideo. Después de nueve meses de seguimiento, este paciente sigue en el ritmo sinusal sin tomar medicación antiarrítmica.

### 35 Descripción de la invención

Abreviaturas usadas: AF: fibrilación auricular, ANS: pendiente negativa absoluta, APS: pendiente positiva absoluta, ECG: electrocardiograma, FM: señal modulada en frecuencia, FM |AM: señal modulada en frecuencia y amplitud,  $iAM$ : modulación de amplitud instantánea,  $iFM$ : modulación de frecuencia instantánea, MESPAS: sistemas de  
 40 adquisición panorámica simultánea de múltiples electrodos (64-256), PersAF: fibrilación auricular persistente, PS: singularidad de fase, PSD: densidad espectral de potencia.

En la siguiente descripción, numerosos detalles específicos se exponen para proporcionar una comprensión exhaustiva de los diversos principios de la presente invención. Sin embargo, resultará evidente al experto en la  
 45 materia que no todos estos detalles no siempre se necesitan para practicar la presente invención. En este ejemplo, los circuitos conocidos, control lógico, y los detalles de instrucciones de programa informático para algoritmos y procesos convencionales no se han mostrado en detalle para no ocultar los conceptos generales innecesariamente.

Los aspectos de la presente invención pueden realizarse en un código de programación de software que se mantenga normalmente en un almacenamiento permanente, tal como un medio legible por ordenador. En un entorno  
 50 cliente/servidor, dicho código de programación de software puede almacenarse en un cliente o un servidor. El código de programación de software puede realizarse en cualquiera de una variedad de medios no transitorios conocidos para usar con un sistema de procesamiento de datos, tales como un disquete, disco duro, medios electrónicos o CD-ROM. El código puede distribuirse en dichos medios, o puede distribuirse a usuarios desde la memoria o  
 55 almacenamiento de un sistema informático a través de una red de algún tipo para almacenar dispositivos en otros sistemas informáticos para usar por usuarios de dichos otros sistemas.

Los principales descubrimientos de esta invención son: 1) el análisis combinado de las  $iFM$  e  $iAM$  presentes en señales únicas durante la fibrilación cardíaca puede detectar "pilotos de alta jerarquía" y/o la huella de activaciones  
 60 rotacionales (rotores) con alta sensibilidad y especificidad sin la necesidad de MESPAS costosos (véase la figura 1A-B); 2) las "islas" /regiones de tejido con valores de  $iFM$  promedio reproducibles más altos que su entorno son aquellas que sostienen realmente la fibrilación cardíaca (pilotos "de alta jerarquía"), son estables al menos durante horas, y su ablación suprime súbitamente la fibrilación cardíaca y se interpretan como no sostenibles (véase la figuras 17D, 18 y 19); 3) las activaciones rotacionales (rotores) son sensibles pero no específicas para estas  
 65 regiones (véase la figura 17E); y 4) es viable trasladar este enfoque al tratamiento de fibrilación cardíaca, preferiblemente fibrilación auricular, de manera más preferible a pacientes con fibrilación auricular persistente (véase

la figura 22).

Es importante mencionar que nuestros descubrimientos se han obtenido principalmente de modelos de animales realistas (véase la figura 1C) con largos tiempos de evolución y comparables a humanos en peso corporal (mediana: 96 kg, véase la figura 17A). Representan en su mayoría un sustrato puro de PersAF (fibrilación auricular persistente) sin ninguna otra morbilidad asociada que pueda estar presente en pacientes. Aunque algunos podrían percibir esto como una debilidad, consideramos dicho modelo como una fortaleza porque nos ha permitido probar nuestra invención e hipótesis sin ningún factor confuso. Además, los resultados de estudios clínicos normalmente incluyen pacientes que, aunque clasificados como PersAF, pueden estar en el ritmo sinusal al comienzo del procedimiento de ablación. Por lo tanto, la AF necesita iniciarse en maniobras de electroestimulación en estos pacientes y la ablación con radiofrecuencia puede conducir a una supresión de AF fortuita. En cambio, gracias a la amplia monitorización a la que se ha sometido nuestro modelo animal a largo plazo, podemos garantizar que todos los animales habían tenido PersAF durante muchos meses al comienzo del procedimiento (véase la figura 17A). Esto hace que la supresión fortuita de PersAF sea mucho menos probable. Es importante señalar que las frecuencias de fibrilación en el modelo animal eran muy similares a las documentadas en pacientes, con la excepción del cerdo en el que la ablación no suprimió la PersAF (véase la figura 18B). Una limitación intrínseca de modelos de animal complejos es que son caros y se necesita mucho tiempo para generar los especímenes adecuados con AF persistente de larga duración (hasta 18,3 meses, véase la figura 17A). Por lo tanto, los tamaños de muestra son pequeños comparados con la mayoría de los estudios clínicos. Sin embargo, las consideraciones éticas y las limitaciones temporales en procedimientos clínicos o quirúrgicos han impedido normalmente que los estudios en humanos prueben de manera concluyente de forma concluyente la estabilidad espaciotemporal de pilotos en término medio (horas). Por lo tanto, deben incentivarse las pruebas de nuevos enfoques de ablación en modelos de animal realistas de PersAF antes de trasladarlas a pacientes, especialmente cuando están reportándose resultados clínicos conflictivos.

Por otro lado, se conoce el mapeo de fase de datos eléctricos para detectar pilotos potenciales y/o rotores durante la fibrilación cardíaca. Sin embargo, tal conocimiento está vinculado normalmente con el uso de múltiples electrodos y depende completamente de su ubicación y separación. Además, dependiendo del procedimiento de señales realizado, el mapeo de fase de señales eléctricas puede ser poco específica para la detección de rotores. En contrastes y como se muestra en los ejemplos de la presente memoria, nuestro algoritmo iFM-iAM permite la detección por única señal *in vivo* de las ubicaciones con una huella rotacional sin la necesidad de llevar a cabo el mapeo de fase de electrogramas múltiples adquiridos simultáneamente por MESPAS costosos o catéteres con múltiples varillas desplegadas completamente. Nuestra invención consigue valores de sensibilidad y especificidad extremadamente altos con <2,5 mm de precisión, lo que es más que suficiente considerando que el diámetro de una lesión de ablación es considerablemente mayor. Podría esperarse solo películas de fase suficientemente fiables usando catéteres de múltiples varillas cuando están desplegados adecuadamente y tienen buen contacto con el tejido. Este escenario no pudo conseguirse en áreas importantes de las aurículas (seno coronario, venas pulmonares, tabique, etc.). De hecho, los intentos anteriores de buscar activaciones rotacionales mediante el posicionamiento secuencial de un catéter PentaRay completamente desplegado reportaron una cobertura de mapeo de ~65% de la superficie auricular del endocardio, e incluso algunos problemas pueden aparecer debido a una interpolación de datos dispersos. Por lo tanto, el mapeo de fase de datos eléctricos no puede considerarse un "método de referencia", y esta es la razón de por qué solo usamos películas de fases eléctricas para evaluar cualitativamente la correlación entre los núcleos rotacionales en tales películas y las ubicaciones "de positivo de huella rotacional" detectadas por el algoritmo iFM/iAM dentro de áreas donde el catéter PentaRay estaba desplegado completamente (véase la figura 7B). Por esta razón, la validación del algoritmo iFM-iAM para detectar huellas rotacionales se realiza usando películas de mapeo ópticas *ex vivo* de alta calidad que se consideran universalmente como el verdadero 'método de referencia'. Sin embargo, tienen el inconveniente de que no pueden obtenerse en *in vivo*, y no pueden incorporarse a la práctica clínica. Cabe mencionar que, a diferencia del algoritmo iFM-iAM que trabaja con señales únicas, el mapeo de fase de películas de mapeo ópticas sí que requiere múltiples señales. Sin embargo, el resto de las limitaciones técnicas anteriormente mencionadas del mapeo de fase no se aplican a las películas de mapeo ópticas debido a su alta resolución espaciotemporal (6400 señales separadas ~0,43- 0,62 mm). Algunos ejemplos de detección de huellas rotacionales con el algoritmo iFM-iAM frente al "método de referencia" (singularidades de fase, PS, detectadas por mapeo de fase de películas de mapeo ópticas de alta resolución) se muestran en las figuras 2, 15 y 16.

Asimismo, podría argumentarse que nuestros mapas iFM de "piloto" son similares a los mapas de frecuencia dominante (DF) bipolar usados en anteriores enfoques que ofrecieron resultados subóptimos en la PersAF. Sin embargo, existen importantes diferencias conceptuales y prácticas. En primer lugar, DF es una medida espectral (obtenida del dominio de frecuencia) que selecciona la frecuencia del pico espectral más alto como un sustituto de la frecuencia de activación de señales. Por el contrario, los mapas iFM se obtienen de mediciones de dominio de tiempo que son más robustas que las mediciones espectrales para un rango más amplio de señales eléctricas cuando se usan logaritmos diseñados apropiadamente. A diferencia de DF, la iFM sigue los cambios dinámicos en la frecuencia de activación local a lo largo de la duración de la señal y permite la detección de intervalos con huella rotacional o ráfagas de alta frecuencia. En segundo lugar, la morfología y contenido iAM/iFM de señales eléctricas con frecuencia dan lugar a múltiples picos espectrales con alturas similares que hace que el análisis de DF sea complejo. Además, los intervalos de tiempo con la iFM más alta normalmente exhiben las amplitudes más bajas y viceversa. Esto último afecta a la altura de sus picos espectrales de potencia correspondientes. Por lo tanto, las

amplitudes de señal normalmente más altas en los intervalos de tiempo más lentos afectan considerablemente el cálculo de DF (véase la figura 18). En tercer lugar, confiamos principalmente en las señales unipolares procedentes de electrodos de tamaño de 1 mm en lugar de en señales bipolares cuyas amplitudes dependen de la orientación de frente de onda, no son directamente proporcionales a las de los potenciales de acción subyacentes y son más propensas al fraccionamiento. En las figuras 13 y 14A puede encontrarse una comparación entre rendimiento de iFM y DF en mapas y trazados de muestra de un animal particular.

Adicionalmente, encontramos una reproducibilidad intracaso extraordinaria (95,7%) en la ubicación de regiones de piloto “de alta jerarquía” entre los mapas adquiridos ~2,5 horas de distancia (véase la figura 17B, panel derecho y figura 17C, fila inferior, panel derecho). El pequeño porcentaje (4,3%) que no era reproducible en los dos mapas podría deberse a que antes o con retraso después de la despolarización aparezcan espontáneamente islas en regiones diferentes y a la ubicación cambiante en una base latido a latido. La supresión de PersAF y la no sostenibilidad después de extirpar regiones “de alta jerarquía” en la mayoría de los procedimientos confirmaron que un pequeño número de regiones localizadas puede mantener la PersAF al menos a medio plazo. Aunque la estabilidad espaciotemporal a corto plazo (minutos) de mapas AF de contacto y no contacto se ha reportado previamente con resultados controvertidos, la estabilidad de piloto a medio plazo se ha asumido normalmente con fundamento subyacente para algunos enfoques de ablación adaptados al paciente PersAF. Sin embargo, que nosotros sepamos, tal estabilidad no se había demostrado de forma concluyente hasta ahora al realizarse dos mapas de contacto de alta densidad muy detallados adquiridos con muchas horas de distancia. Esto podría ser porque los enfoques mecanicistas anteriores se han probado directamente en pacientes, y demasiado largos, para este propósito se requerirían procedimientos éticamente dudosos. Además, la mayoría de los enfoques de ablación adaptados al paciente no consideran el contenido de frecuencia dinámica o la jerarquía de las regiones de activación rotacional/centrífuga identificadas como “pilotos de AF”. De acuerdo con nuestros descubrimientos, el objetivo no deben ser todas las regiones con activaciones focales o rotacionales sino solo las de “alta jerarquía”. Es importante señalar que casi la mitad de estas regiones de piloto “de alta jerarquía” se encontraron en el seno coronario/suelo de aurícula izquierda u orejuela auricular izquierda/pared libre de aurícula izquierda (véase la figura 17C, fila inferior, panel central). Sin embargo, los MESPAS que usan catéteres cesta o imágenes de ECG no son óptimos para mapear estas regiones. Alrededor de un tercio de estas regiones de piloto “de alta jerarquía” estaban ubicadas en la unión de aurícula derecha posterior /vena cava superior. Aquellas ubicaciones son coherentes con algunos enfoques que aíslan rutinariamente la orejuela auricular izquierda o extirpan activadores que pueden (re)iniciar la AF en aquellas regiones.

No hay ninguna controversia sobre el papel de los activadores focales desde ubicaciones fijadas (por ejemplo venas pulmonares) en el (re)inicio de AF. Sin embargo, el hecho de que los episodios de PersAF pueden suprimirse normalmente (al menos transitoriamente) y no solo se restablezcan por cardioversión eléctrica no soporta un mecanismo focal meramente no reentrante focal para mantener la AF. Asimismo, algunos llamados focos podrían representar realmente avances generados por una onda de desplazamiento intramural (rotores 3D) con formas de filamento no lineales (véase la figura 15C). En cambio, algunas huellas rotacionales efímeras observadas pueden ser la consecuencia de colisiones de onda que inician actividad rotacional transitoria. A pesar de que el propósito de esta invención era distinguir no de forma concluyente entre mecanismos centrífugos o rotacionales en estas regiones, la presencia de huellas rotacionales durante  $\geq 5$  ciclos consecutivos en  $>97\%$  de las regiones “de alta jerarquía” argumenta a favor de ondas de desplazamiento/rotores o reentrada intramural microanatómica como el principal mecanismo subyacente para el mantenimiento de PersAF en nuestro modelo de cerdo de PersAF duradera. Digno de mención es el hecho de que alrededor de tres cuartos de las huellas rotacionales se encontraron fuera de las regiones de “alta jerarquía” (véase la figura 17E, panel derecho). Eso sugiere que los enfoques actuales de regiones de activación rotacional/ centrífuga de ablación o de dispersión espaciotemporal sin tener en cuenta su iFM podrían ser extremadamente sensibles, pero poco específicos para detectar regiones verdaderas de piloto. De hecho, hemos visto un exceso de rotores llevando a cabo varias rotaciones y que aparecen repetidamente en regiones de baja jerarquía que no eran relevantes para mantener PersAF (véase un caso de muestra en la figura 7).

Los enfoques de ablación en PersAF anteriores adaptados al paciente basados en mecanicismo han tratado de alcanzar diferentes objetivos para la ablación: i) lugares de DF alta; ii) activación rotacional y centrífuga detectada con MESPAS y algoritmos patentados; iii) dispersión espaciotemporal visualmente detectada; y iv) dominios de rotor detectados con un catéter PentaRay y mapeo de fase de datos eléctricos. Nuestra invención propone un enfoque completamente diferente que ha mostrado una gran tasa de éxito en un modelo de animal clínicamente relevante de PersAF duradero. Nuestra invención suprimió la PersAF satisfactoriamente en la amplia mayoría de procedimientos (92,3%) y AF se interpretó como no sostenible después de 16,9 y 20,4 minutos del suministro de radiofrecuencia, respectivamente (véase la figura 17D, 18 y 19).

Nuestros datos soportan la afirmación de que la PersAF se mantiene a menudo por algunas regiones auriculares con los valores de iFM promedio más altos que son, al menos, estables de manera espaciotemporal durante muchas horas. La activación rotacional es sensible pero no específica de estas regiones de conducción de “alta jerarquía”. Tanto las huellas rotacionales como las regiones de piloto “de alta jerarquía” inalterables pueden detectarse de manera precisa mediante análisis iFM-iAM de señales únicas sin requerir MESPAS patentados costosos. Este enfoque puede implementarse fácilmente en cualquier sistema de mapeo electroanatómico usado rutinariamente

para reducir considerablemente el coste asociado a procedimientos de ablación para PersAF mecanicistas adaptados al paciente.

5 Por consiguiente, un primer aspecto de la invención se refiere al uso, preferiblemente *ex vivo* (fuera del cuerpo humano o animal) de la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) calculada como recíproca de los intervalos entre activaciones cardíacas consecutivas durante la fibrilación cardíaca, en el que dichas activaciones se detectan por i) una única o múltiples señales unipolares eléctricas obtenidas a través de un único o múltiples electrodos de mapeo, o ii) una única o múltiples señales ópticas obtenidas a través de una única o múltiples fibras ópticas, en el que preferiblemente las ubicaciones espaciales en los tiempos de la adquisición se usan para construir un mapa electroanatómico del corazón en un sujeto que lo necesita, para detectar regiones de “piloto” o de “alta jerarquía” en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca. Alternativamente, el primer aspecto de la invención, también se refiere al uso de la señal modulada en frecuencia (FM) en un contexto de fibrilación cardíaca obtenida como una señal sinusoidal que incorpora la iFM presente durante la fibrilación cardíaca calculada como se ha descrito anteriormente, para detectar regiones de “piloto” o de “alta jerarquía” en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca.

Adicionalmente, un segundo aspecto de la invención se refiere a, preferiblemente método *in vitro* o *ex vivo* (fuera del cuerpo humano o animal), para detectar regiones de “piloto” o de “alta jerarquía” en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, preferiblemente con fibrilación auricular, de manera más preferible con fibrilación auricular persistente, que comprende las siguientes etapas:

a. construir un mapa electroanatómico del corazón, o de una parte del corazón tal como una aurícula, ambas aurículas, un ventrículo o ambos ventrículos, del sujeto obtenidas a través de un dispositivo de mapeo con i) uno o más electrodos y/o ii) una o más fibras ópticas incrustadas, y obtener i) señales unipolares eléctricas a través de los electrodos y/o ii) señales ópticas a través de las fibras ópticas;

b. detectar activaciones a través de i) las señales unipolares eléctricas o ii) las señales ópticas a través de cualquier método conocido para detectar activaciones en señales cardíacas. Preferiblemente dichas activaciones se seleccionan por i) la señal ANS como se describe más adelante, o ii) la señal APS como se define más adelante.

c. De las activaciones de la etapa b), la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) se obtiene a partir de las i) señal(es) unipolares eléctricas o ii) señal(es) ópticas, calculando la recíproca de los intervalos entre activaciones consecutivas en segundos (cuanto más corto el intervalo entre activaciones consecutivas, más alto el valor de iFM);

d. Luego, los valores medios, medianos o de percentil específico (por ejemplo, percentiles 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90) de la iFM se calculan para cada señal en el mapa electroanatómico y se exhiben sobre mapas electroanatómicos del corazón;

en el que un mapa de pilotos obtenido por interpolación de los valores medios, medianos o de percentil específico de iFM en cada uno de los puntos usados para generar el mapa, se usa para detectar puntos cardíacos con valores medios, medianos o de percentil específico de iFM más altos que su entorno que se consideran las regiones que conducen potencialmente la fibrilación cardíaca (“pilotos” o regiones de “alta jerarquía”).

Tal como se usa en la presente memoria, por “piloto” o regiones de “alta jerarquía” en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca se entienden regiones con valores medios, medianos (percentil 50) u otro percentil específico de iFM que son más altos que los mismos valores en las ubicaciones circundantes (regiones de tejido cardíaco o “islas” de alto percentil 50 medio, mediano u otro percentil específico de iFM).

Tal como se usa en la presente memoria, el término “piloto” se entiende preferiblemente como “piloto principal”. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “pilotos de alta jerarquía” se entiende preferiblemente como regiones “de alta jerarquía” o “de piloto principal”.

En una realización preferida del primer o segundo aspecto de la invención, las activaciones se detectan calculando en primer lugar i) la(s) señal(es) de “pendiente negativa absoluta” (ANS) que se obtiene(n) como el valor absoluto de la derivada temporal de una única o múltiples señales unipolares eléctricas obtenidas a través de un único o múltiples electrodos de mapeo, en los intervalos con pendiente negativa (los únicos que alojan potencialmente activaciones cardíacas en señales unipolares eléctricas) y asignando un valor 0 en los intervalos con pendientes positivas; o calculando en primer lugar ii) la(s) señal(es) de “pendiente positiva absoluta” (APS) que se obtiene(n) como el valor absoluto de la derivada temporal de una única o múltiples señales ópticas obtenidas a través de una única o múltiples fibras ópticas, en los intervalos con pendiente positiva (los únicos que alojan potencialmente activaciones cardíacas en señales ópticas) y asignando un valor 0 en los intervalos con pendientes negativas.

En otra realización preferida del primer o segundo aspecto de la invención o de cualquiera de sus realizaciones preferidas, la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular, y los intervalos entre activaciones cardíacas consecutivas durante la fibrilación auricular para proporcionar la iFM se calculan detectando en primer lugar deflexiones negativas

auriculares falsas debido al campo lejano eléctrico ventricular en una señal eléctrica unipolar adquirida a partir de una aurícula de un corazón de un sujeto durante la fibrilación auricular, que comprende las siguientes etapas:

5 a. Adquirir dos señales eléctricas unipolares a partir de dos ubicaciones auriculares cercanas en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular a través de al menos dos electrodos.

10 b. Adquirir una señal a través de ECG de superficie o una señal eléctrica a partir de una ubicación ventricular en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular para detectar activaciones ventriculares a través de al menos un electrodo.

15 c. Obtener una señal eléctrica bipolar a partir de las 2 señales eléctricas unipolares adquiridas en la etapa a) usando cualquier método conocido para este propósito (por ejemplo sustracción de ambas señales eléctricas unipolares y posteriormente filtrado de paso de banda 30-500 Hz).

20 d. Detectar intervalos que contienen deflexiones negativas auriculares unipolares falsas como intervalos cuando simultáneamente: i) las señales eléctricas unipolares desde las aurículas adquiridas en la etapa a) presentan pendiente negativa; ii) la señal de ECG de superficie o la ventricular adquiridas en la etapa b) exhiben activación ventricular; y iii) la señal eléctrica bipolar obtenida en la etapa c) contiene tensiones insignificantes;

en el que la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) se calcula, así como la recíproca de los intervalos entre activaciones auriculares consecutivas durante la fibrilación auricular descartando activaciones contenidas en las deflexiones negativas auriculares unipolares falsas detectadas en la etapa d).

25 Cabe mencionar que el método anterior (etapas a) a d)) para detectar deflexiones negativas auriculares falsas debido a un campo lejano eléctrico ventricular en una señal eléctrica unipolar adquirida a partir de una aurícula de un corazón de un sujeto durante la fibrilación auricular, también constituye un aspecto diferente de la presente invención independientemente de si se usa o no para calcular la iFM.

30 En otra realización preferida del primer o segundo aspecto de la invención o de cualquiera de sus realizaciones preferidas, la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular, y las activaciones auriculares en señales eléctricas unipolares adquiridas a partir de las aurículas de un sujeto con fibrilación auricular para proporcionar los valores de iFM, preferiblemente con fibrilación auricular persistente, se calculan mediante un método que comprende las siguientes etapas:

35 a. adquirir al menos dos señales eléctricas unipolares a partir de dos ubicaciones auriculares cercanas en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular a través de al menos dos electrodos,

40 b. adquirir una señal a través de ECG de superficie o una señal eléctrica a partir de una ubicación ventricular en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular para detectar activaciones ventriculares a través de al menos un electrodo;

45 c. obtener una señal eléctrica bipolar a partir de las 2 señales eléctricas unipolares adquiridas en la etapa a) usando cualquier método conocido para este propósito (por ejemplo sustracción de ambas señales eléctricas unipolares y posteriormente 30-500 Hz filtrado de paso de banda);

d. aplicar cualquier método de sustracción de campo lejano ventricular conocido a la señal unipolar auricular adquirida en la etapa a) (por ejemplo usando análisis de componentes principales para estimar la señal de campo lejano ventricular);

50 e. calcular la señal ANS a partir de la señal obtenida después de realizar la etapa d) como se ha descrito anteriormente;

55 f. detectar máximos locales en la señal ANS. Los tiempos en los cuales se detectan los máximos locales se consideran activaciones auriculares potenciales. Preferiblemente dichos máximos se seleccionan después de cumplir tanto la condición A (una altura y prominencia mínimas) y condición B (una separación mínima de los máximos locales detectados anterior y siguiente). De manera más preferible, se usan las siguientes condiciones específicas:

60 Condición A: *Altura y prominencia mínimas* =  $\max \{0,03, 0,05 \cdot P_{95} (ANS)\}$

en el que el percentil 95 de valores de señal ANS se usa como una referencia en lugar del valor máximo para impedir umbrales excesivos debido a valores elevados por artefactos en la pendiente de señal óptica y 0,03 se usa como umbral de nivel de ruido.

65 Condición B:

Separación mín. entre activaciones

$$= \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \text{mediana} \{ DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP} \}} \text{ ms} \right\}$$

5 o alternativamente condición B:

Separación mín. entre activaciones

$$= \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \min \{ DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP} \}} \text{ ms} \right\}$$

10 en el que  $DF_{UNI}$  es la frecuencia dominante de la señal eléctrica unipolar,  $DF_{ANS}$  la frecuencia dominante de la señal ANS y  $DF_{BIP}$  la frecuencia dominante de la señal eléctrica bipolar.  $DF_{UNI}$ ,  $DF_{ANS}$  y  $DF_{BIP}$  se calculan como las frecuencias con el pico más alto en la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales unipolares, ANS y bipolares, respectivamente. PSD se calcula mediante cualquier método conocido (por ejemplo periodograma de Welch);

15 e. rechazar las activaciones auriculares falsas contenidas en las deflexiones unipolares negativas auriculares falsas residuales detectadas por el método descrito anteriormente;

20 f. identificar las activaciones usadas para calcular la señal iFM;

Condición B:

Separación mín. entre activaciones =

$$25 = \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \text{mediana} \{ DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP} \}} \text{ ms} \right\}$$

O alternativamente, condición B:

30 Separación mín. entre activaciones =

$$= \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \min \{ DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP} \}} \text{ ms} \right\}$$

35 en el que  $DF_{UNI}$  es la frecuencia dominante de la señal eléctrica unipolar,  $DF_{ANS}$  la frecuencia dominante de la señal ANS y  $DF_{BIP}$  la frecuencia dominante de la señal eléctrica bipolar.  $DF_{UNI}$ ,  $DF_{ANS}$  y  $DF_{BIP}$  se calculan como las frecuencias con el pico más alto en la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales unipolares, ANS y bipolares, respectivamente. PSD se calcula mediante cualquier método conocido (por ejemplo periodograma de Welch);

40 g. descartar las activaciones auriculares falsas contenidas en las deflexiones unipolares negativas auriculares falsas residuales detectadas por el método descrito anteriormente;

h. identificar las activaciones usadas para calcular la iFM.

45 Preferiblemente, después de la etapa g) se lleva a cabo un método iterativo para permitir solo variaciones fisiológicas en los intervalos entre activaciones consecutivas. Tal metodología puede llevarse a cabo tal como se describe en [Ng *et al.* *Iterative Method to Detect Atrial Activations and Measure Cycle Length From Electrograms During Atrial Fibrillation*. IEEE Trans Biomed Eng., febrero de 2014; 61(2):273-278].

50 Cabe mencionar que el método anterior (etapas a) a g)) para detectar activaciones auriculares en señales eléctricas unipolares adquiridas a partir de las aurículas de un sujeto con fibrilación auricular, también constituye un aspecto diferente de la presente invención independientemente de si pudiera usarse para calcular la iFM.

55 En otra realización preferida del primer o segundo aspecto de la invención o de cualquiera de sus realizaciones preferidas, la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular o ventricular, y el método usado para detectar activaciones cardíacas en señales ópticas adquiridas a partir del corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, preferiblemente con fibrilación auricular, de manera más preferible con fibrilación auricular persistente, comprende las siguientes

etapas:

5 a. adquirir una o más señales ópticas a partir del corazón, o de una parte del corazón tal como una aurícula, ambas aurículas, un ventrículo o ambos ventrículos, del sujeto obtenidas a través de un dispositivo con una o más fibras ópticas incrustadas, y obtener señales ópticas a través de las fibras ópticas;

b. calcular la(s) señal(es) APS a partir de la(s) señal(es) obtenida(s) después de realizar la etapa a) como se ha descrito anteriormente.

10 c. Detectar máximos locales en la(s) señal(es) APS. Los tiempos en los cuales se detectan los máximos locales se consideran activaciones cardíacas potenciales. Preferiblemente dichos máximos se seleccionan después de cumplir tanto con la condición A (una altura y prominencia mínimas) y condición B (una separación mínima de los máximos locales detectados anterior y siguiente). De manera más preferible, se usan las siguientes condiciones específicas:

15 Condición A: *Altura y prominencia mínimas* =  $0,02 \cdot P_{95}$  (APS)

en el que el percentil 95 de valores de señal APS se usa como una referencia en lugar del valor máximo para impedir umbrales excesivos debido a valores elevados por artefactos en la pendiente de señal óptica

20 Condición B:

*Separación mín. entre activaciones*

$$= \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \min \{ DF_{\text{óptica}}, DF_{\text{APS}} \}} \text{ ms} \right\}$$

25 en el que  $DF_{\text{óptica}}$  es la frecuencia dominante de la señal óptica y  $DF_{\text{APS}}$  la frecuencia dominante de la señal APS.  $DF_{\text{óptica}}$  y  $DF_{\text{APS}}$  se calculan como las frecuencias con el pico más alto en la densidad espectral de potencia (PSD) de la señal óptica y señal APS respectivamente. PSD se calcula mediante cualquier método conocido (por ejemplo periodograma de Welch).

30 d. Identificar las activaciones usadas para calcular la iFM.

Preferiblemente, después de la etapa c) se lleva a cabo un método iterativo para permitir solo variaciones fisiológicas en los intervalos entre activaciones consecutivas. Tal metodología puede llevarse a cabo tal como se describe en [Ng *et al.* Iterative Method to Detect Atrial Activations and Measure Cycle Length From Electrograms During Atrial Fibrillation. IEEE Trans Biomed Eng., febrero de 2014; 61(2):273-278].

35 Cabe mencionar que el método anterior (etapas a) a c)) para detectar activaciones cardíacas en señales ópticas adquiridas a partir del corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, también constituye un aspecto diferente de la presente invención independientemente de si se usa o no para calcular la iFM.

40 Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso preferiblemente un uso *in vitro* o *ex vivo* (fuera del cuerpo humano o animal), de la señal iFM calculada como la recíproca de los intervalos entre activaciones consecutivas y la señal iAM calculada a partir de las excursiones de amplitud de las deflexiones señal que contienen activaciones, en el que cuanto más bajas son estas excursiones de amplitud, más alta es la iAM, durante la fibrilación cardíaca, en el que dichas activaciones se detectan por i) una única o múltiples señales unipolares eléctricas obtenidas a través de un único o múltiples electrodos de mapeo, o ii) una única o múltiples señales ópticas obtenidas a través de una única o múltiples fibras ópticas, en el que preferiblemente las ubicaciones espaciales en los tiempos de la adquisición se usan para construir un mapa electroanatómico del corazón en un sujeto que lo necesita, para detectar puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto durante la fibrilación cardíaca. Alternativamente, el tercer aspecto también se refiere al uso de la señal modulada en frecuencia y amplitud (FM | AM) señal en un contexto de fibrilación cardíaca obtenida como una señal sinusoidal que incorpora las iFM e iAM presentes durante la fibrilación cardíaca calculada como se ha descrito anteriormente, para detectar puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto durante la fibrilación cardíaca.

55 Por otro lado, un cuarto aspecto de la invención proporciona un método, preferiblemente *ex vivo* (fuera del cuerpo humano o animal), para detectar puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto durante la fibrilación cardíaca usando señales únicas, opuesto a múltiples señales, que comprende:

60 a. adquirir i) señales unipolares eléctricas o ii) señales ópticas del corazón, o de una parte del corazón tal como una aurícula, ambas aurículas, un ventrículo o ambos ventrículos, del sujeto a través de un dispositivo de mapeo con i) uno o más electrodos y/o ii) una o más fibras ópticas incrustadas, y obtener i) las señales unipolares eléctricas a través de los electrodos y/o ii) las señales ópticas a través de las fibras ópticas;

a. detectar activaciones a través de i) las señales unipolares eléctricas o ii) las señales ópticas a través de cualquier método conocido para detectar activaciones en señales cardíacas. Preferiblemente dichas activaciones se seleccionan por i) la señal ANS descrita anteriormente; o ii) la señal APS como se ha descrito anteriormente.

b. calcular la iFM tal como se describe en el primer o segundo aspecto de la invención o como se describe en cualquiera de sus realizaciones preferidas; y calcular la iAM a partir de la secuencia de excursiones de amplitud de i) las deflexiones negativas que contienen activaciones en señales eléctricas unipolares o ii) las fases ópticas 0 que contienen activaciones en señales ópticas: en el que cuanto más bajas son estas excursiones de amplitud, más alta es la iAM; y

c. detectar intervalos con i) aumento simultáneo en iFM e iAM (alcanzando un determinado umbral de iAM), lo que es indicativo de rotores en deriva que se aproximan a un punto cardíaco o ii) simultáneamente valores de iAM e iFM altos, lo que es indicativo de rotores estacionarios o rotores que serpentean alrededor de un punto cardíaco. Preferiblemente dichos intervalos se seleccionan tras cumplir al menos una de las condiciones A o B:

Condición A: un aumento simultáneo en iFM e iAM, lo que es indicativo de rotores en deriva que se aproximan a un punto cardíaco (por ejemplo rotores 1 y 2 en filas 9/10 de la figura 3). Específicamente, la siguiente condición lógica debe cumplirse preferiblemente: aumentar iFM(t) durante al menos parámetro\_1 ciclos Y [(aumentar iAM(t) con una excursión mínima de parámetro\_2 % durante al menos parámetro\_3 ciclos alcanzando al menos parámetro\_4 %) O iAM(t)  $\geq$  parámetro\_4 %].

Condición B: valores simultáneos de iAM e iFM altos, lo que es indicativo de rotores estacionarios o rotores que serpentean alrededor de un punto cardíaco (por ejemplo rotor 3 en filas 9/10 de la figura 3). Específicamente, la siguiente condición lógica debe cumplirse preferiblemente: iFM(t)  $\geq$  parámetro\_5 percentil E iAM(t)  $\geq$  parámetro\_4 % durante al menos 2 ciclos

Cabe mencionar que si iAM permanece por encima del parámetro\_4 %, la huella rotacional todavía se detecta después del final del aumento de ciclos iFM en la condición A. En otras palabras, después del aumentar simultáneamente los intervalos iAM e iFM, el algoritmo podría hacerse para considerar que el rotor todavía está por allí, mientras iAM se mantiene sobre el umbral del parámetro\_4 % umbral sin tener en cuenta su iFM. Ese detalle específico del algoritmo está garantizado por la amplitud extremadamente baja/frecuencia extremadamente alta de las activaciones durante tales intervalos, lo que puede dar lugar a una infradetección de despolarizaciones completas/ parciales propiamente dichas por cumplir con los criterios del algoritmo dando lugar a valores bajos, de no aumento de iFM. Ejemplos de este tipo de situación se muestran en la figura 4.

Cabe mencionar que uno o más parámetros específicos pueden deshabilitarse en el algoritmo si están asignados a los siguientes valores:

*parámetro\_1* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_3* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_4* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_5* = 100 (deshabilitado)

Pueden conseguirse valores de sensibilidad y especificidad muy buenos usando solo 2 parámetros y ajustando los 3 restantes a sus valores 'deshabilitados'. Por ejemplo, los siguientes parámetros consiguieron una sensibilidad media de 92,2% y una especificidad media de 87,7% con una tolerancia de 1,25 mm:

*parámetro\_1* = 3

*parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_3* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_4* = 85

*parámetro\_5* = 100 (deshabilitado)

Asimismo, los siguientes parámetros consiguieron una sensibilidad media de 95,4% y una especificidad media de 93,3% con una tolerancia de 2,50 mm:

*parámetro\_1* = 4

*parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

5 *parámetro\_3* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_4* = 80

*parámetro\_5* = 100 (deshabilitado)

10 Pueden conseguirse valores de sensibilidad y especificidad incluso mejores usando solo 3 parámetros y ajustando los 2 restantes a sus valores “deshabilitados”. Por ejemplo, los siguientes parámetros consiguieron una sensibilidad media de 91,8% y una especificidad media de 90,6% con una tolerancia de 1,25 mm, y una sensibilidad media de 97,2% y una especificidad media de 93,3% con una tolerancia de 2,50 mm:

15 *parámetro\_1* = 3

*parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

20 *parámetro\_3* = 2

*parámetro\_4* = 85

*parámetro\_5* = 100 (deshabilitado)

25 Cuando se añade un cuarto parámetro mientras se ajusta el restante deshabilitado, la sensibilidad y especificidad pueden mejorarse adicionalmente. Por ejemplo, los siguientes parámetros consiguieron una sensibilidad media de 93,2% y una especificidad media de 90,4% con una tolerancia de 1,25 mm:

30 *parámetro\_1* = 4

*parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_3* = 2

35 *parámetro\_4* = 80

*parámetro\_5* = 70

40 Asimismo, los siguientes parámetros consiguieron una sensibilidad media de 97,1% y una especificidad media de 94,8% con una tolerancia de 2,50 mm:

*parámetro\_1* = 4

45 *parámetro\_2* = 0 (deshabilitado)

*parámetro\_3* = 3

*parámetro\_4* = 80

50 *parámetro\_5* = 70

Para optimizar adicionalmente los valores de sensibilidad y especificidad conseguidos por el algoritmo, pueden usarse la totalidad de los 5 parámetros. Los parámetros para los cuales el algoritmo alcanzó su suma máxima de sensibilidad (93,1%) y especificidad (90,6%) con una tolerancia de 1,25 mm son los siguientes:

*parámetro\_1* = 4

*parámetro\_2* = 25

60 *parámetro\_3* = 3

*parámetro\_4* = 80

65 *parámetro\_5* = 70

Los parámetros para los cuales el algoritmo alcanzó su suma máxima de sensibilidad (97,0%) y especificidad (95,1%) con una tolerancia de 2,50 mm son los siguientes:

5 *parámetro\_1* = 4

*parámetro\_2* = 35

*parámetro\_3* = 3

10 *parámetro\_4* = 80

*parámetro\_5* = 70

15 La tabla 1 exhibe las combinaciones de parámetros probadas. La tabla 2 exhibe las combinaciones óptimas para todas las tolerancias y para cualquier número de parámetros "habilitados" (de un parámetro a la totalidad de los cinco parámetros) para: A) maximizar la suma de sensibilidad y especificidad; B) maximizar la sensibilidad siempre que la especificidad sea > 95%; o C) maximizar especificidad siempre que la sensibilidad sea ≥ 95%

20 Un quinto aspecto de la invención se refiere a un método terapéutico de ablación, que se lleva a cabo mediante la construcción de un mapa electroanatómico del corazón y la realización de un mapa de pilotos tal como se define en el segundo aspecto de la invención, y la selección de zonas de ablación dentro de las regiones de piloto, y la extirpación del tejido cardíaco en las zonas de ablación.

25 Un sexto aspecto de la invención se refiere a un método terapéutico de ablación, que se lleva a cabo mediante la detección de puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca tal como se define en el cuarto aspecto de la invención, y la selección de zonas de ablación dentro de los puntos cardíacos con activación rotacional, y la extirpación del tejido cardíaco en las zonas de ablación. Esta selección de zonas de ablación puede restringirse a puntos cardíacos en los cuales las condiciones A o B en el cuarto aspecto de la invención se cumplen para intervalos consecutivos o totales que duran más que un tiempo específico o número de ciclos.

30 De acuerdo con un séptimo aspecto de la invención se proporciona además un aparato médico que incluye una sonda o catéter, adaptado para la inserción en un corazón, incluyendo la sonda un cuerpo alargado, y uno o más electrodos de mapeo o fibras ópticas dispuestos en una parte distal del cuerpo, una memoria que tiene programas almacenados en la misma, una pantalla, y un procesador vinculado a la pantalla que está acoplado para acceder a la memoria para ejecutar los programas. El procesador puede conectarse para recibir una entrada proporcionada por los electrodos de mapeo o fibras ópticas, en el que los programas hacen que el procesador realice las etapas de obtener una única o múltiples señales unipolares eléctricas o señales ópticas desde un objetivo en el corazón a través de los electrodos de mapeo o fibras ópticas, generar un mapa electroanatómico basado en los datos eléctricos u ópticos asignados, realizar el método del segundo o cuarto aspecto de la invención, y presentar el mapa electroanatómico en la pantalla de un modo en el que las regiones de "piloto" o de "alta jerarquía" y/o puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto se identifican.

45 Un octavo aspecto de la invención se refiere a un programa informático para el procesamiento mediante un ordenador para identificar las regiones de "piloto" o de "alta jerarquía" y/o puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, en el que dicho programa informático realiza al menos una etapa, preferiblemente todas las etapas, del método del segundo y/o cuarto aspecto de la invención, y preferiblemente presenta un mapa electroanatómico de un modo en el que las regiones de "piloto" o de "alta jerarquía" y/o puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto se identifican.

50 Un medio legible por ordenador que tiene integrado en el mismo un programa informático de acuerdo con el octavo aspecto de la invención.

55 Los siguientes ejemplos son puramente para fines ilustrativos y no limitan la presente invención.

### Ejemplos

60 Ejemplo 1. Las modulaciones de frecuencia y de amplitud instantáneas (iAM/iFM) detectan huellas rotacionales y regiones de alta jerarquía inalterables en la fibrilación auricular persistente sin la necesidad de adquisición panorámica simultánea

### RESUMEN

65 Fundamento: Los sistemas de adquisición panorámica simultánea de múltiples electrodos (MESPAS) patentados costosos están usándose cada vez más junto con sistemas de mapeo electroanatómicos convencionales (EAMS) para mejorar los resultados en la fibrilación auricular persistente (PersAF) mediante la extirpación de los supuestos

pilotos rotacionales/focales sin tener en cuenta su modulación de frecuencia instantánea (iFM).

Objetivos: demostrar que las regiones de miocardio invariables con una iFM promedio más alta que su entorno sostienen la PersAF y que la actividad rotacional es sensible pero no específica de ellas. Para ese propósito, desarrollamos algoritmos de señal única novedosos basados en modulaciones de frecuencia y de amplitud instantáneas (iFM-iAM) para detectar huellas rotacionales y regiones de alta jerarquía sin requerir MESPAS.

Métodos y resultados: los algoritmos iFM-iAM se detectaron en 125 películas ópticas a partir de 5 ovejas con PersAF. Se generaron mapas auriculares electroanatómicos de alta densidad *in vivo* mediante el registro de señales unipolares de 8 segundos y sus ubicaciones espaciales en 16 cerdos con PersAF (mediana[P25-P75]: 96[82-108] kg). Las regiones de miocardio de un promedio alto de iFM se consideraron pilotos. Se generaron dos mapas de piloto/ huella rotacional combinados con 2,6[2,4-2,9] horas de distancia para probar la estabilidad espaciotemporal y ablación de guía en 12 cerdos que desarrollaron PersAF después de 3,7[2,2-9,7] meses de estimulación de taquicardia auricular. En los dos mapas adquiridos 4,1[2,8-5,2] meses después (4920[4435-5855] señales/mapa), las regiones de alta jerarquía (2,5[2,0-4,0] regiones/mapa) eran coincidentes en su mayoría (95,7%) y su ablación suprimió la PersAF en el 92,3% de procedimientos (tiempo de radiofrecuencia hasta la supresión: 16,9[9,2-35,8] min; hasta la no sostenibilidad: 20,4[12,8-44,0] min). Se encontraron huellas rotacionales en cada región de alta jerarquía, si bien la mayoría (76,8% [70,5%-83,6%]) estaban ubicadas fuera. La capacidad de traslación de este enfoque se probó satisfactoriamente en 3 pacientes con PersAF recurrente.

Conclusiones: La PersAF se mantiene con frecuencia mediante algunas regiones de alta jerarquía que son estables espaciotemporalmente durante al menos horas. La activación rotacional es sensible pero no específica de estas regiones. Por lo tanto, los enfoques de ablación en cada región con rotores / focos / dispersión espaciotemporal sin tener en cuenta su iFM promedio pueden tener baja especificidad. Tanto las huellas rotacionales como las regiones de alta jerarquía pueden localizarse mediante los algoritmos de señal única iFM-iAM sin MESPAS. Estos algoritmos pueden integrarse en EAMS convencionales para reducir considerablemente costes en procedimientos de ablación adaptados al paciente/mecanicistas.

Abreviaturas y acrónimos no convencionales

AF: fibrilación auricular

AM: modulación de amplitud

CS: seno coronario

DF: frecuencia dominante

FM: modulación de frecuencia

HRAP: electroestimulación auricular a alta frecuencia (20 Hz)

iAM: modulación de amplitud instantánea

iFM: modulación de frecuencia instantánea

LA: aurícula izquierda

LAA: orejuela auricular izquierda

MESPAS: sistemas de adquisición panorámica simultánea de múltiples electrodos (64-256)

PersAF: fibrilación auricular persistente

PS: singularidad de fase

AVP: aislamiento de venas pulmonares

RA: aurícula derecha

RAA: orejuela auricular derecha

RV: ventrículo derecho

VF: fibrilación ventricular

## MÉTODOS

5 Todos los procedimientos en animales fueron aprobados por los Comités para el Cuidado y Uso de Animales y cumplieron con las directrices institucionales de NIH, españolas (RD53/2013, ECC/566/2015) y europeas (2010/63/EU). El Comité de Ética de Hospital Clínico San Carlos aprobó el procedimiento en pacientes, y los sujetos dieron su consentimiento informado.

*Modelos experimentales ovinos y porcinos de AF persistente*

10 El protocolo de electroestimulación auricular de alta frecuencia (HRAP) usado para generar ovejas con PersAF se había reportado previamente con detalle. El protocolo de electroestimulación auricular rápido usado para generar  
 15 ovejas con AF persistente se había reportado previamente con detalle. Brevemente, el marcapasos se programó con un algoritmo que consistía en 30 segundos de electroestimulación a 20 Hz seguidos por 10 segundos de percepción. Es importante señalar que para generar un modelo de AF persistente clínicamente relevante, el algoritmo de electroestimulación se detuvo después de 20-24 semanas. La AF persistente se definió tomando como base los criterios usados para AF humana como los episodios de >7 días de duración tras haber desconectado el programa de electroestimulación rápida.

20 En cerdos, los marcapasos con capacidades de grabación de episodios se implantaron en animales de 18 ~6-meses de edad (peso ~45 kg). Las varillas auriculares y ventriculares se insertaron en la punta de RAA y RV, respectivamente. Después de 10 días de recuperación, el nódulo atrioventricular se extirpó y comenzó la electroestimulación ventricular. A diferencia de las ovejas, la HRAP daría lugar a ventrículos debilitados de otro modo. En 16/18 cerdos, se programaron marcapasos para inducir AF mediante electroestimulación de taquicardia por ráfagas de 30 segundos (20 Hz, el doble del umbral diastólico) seguido por una percepción de 6 segundos. Tras  
 25 la detección de ritmo sinusal, la electroestimulación se reanudó automáticamente. Se almacenaron electrogramas para confirmar exactamente el suceso, generar curvas de carga y seguir la evolución de la AF desde los episodios paroxísticos iniciales hasta el establecimiento de la PersAF (episodios de >7 días de duración sin HRAP). Los 2/18 restantes constituyeron el grupo de operación simulada. Los marcapasos fueron consultados y se realizó un ecocardiograma cada 3 semanas.

*Mapeo óptico ex vivo de corazones de ovejas con AF persistente*

30 Como se ha informado previamente con detalle, cinco corazones de ovejas (=66 kg) con AF persistente después 5-6 meses de AF inducida continuamente mediante electroestimulación de taquicardia se usaron para el mapeo óptico. Los corazones se sometieron a perfusión de Langendorff con solución de Tyrode. Después de una punción auricular transeptal, todos los orificios venosos se sellaron a excepción de la vena cava inferior que se conectó a un sensor digital y a una cánula de extremo abierto para controlar la tensión intraauricular. La tensión se incrementó luego a un subumbral de nivel de inducción de AF de 5 cm de H<sub>2</sub>O, pareciendo la tensión LA diastólica y se mantuvo durante todo el experimento. Se realizó el mapeo óptico epicardial (Di-4-ANEPPS 5-10 mg/mL, Blebbistatin 10 mM, excitación por láser 532 nm) de la orejuela auricular izquierda (LAA). La fluorescencia emitida (645 nm) se proyectó en una cámara CCD (80x80 píxeles, 600 fotogramas(s)). Se permitió que la AF espontánea continuara ininterrumpidamente durante 50 minutos. Se adquirieron películas ópticas (5 segundos) en intervalos de 2-minutos (25 películas/oveja, 125 películas en total).

*Procesamiento de señales ópticas ex vivo*Mapeo de fase y detección de singularidad de fase

50 Después del filtrado de paso bajo espaciotemporal con un núcleo de forma cónica, y eliminación de deriva cuando se presenta (sustracción de la salida de un filtro de media móvil), se obtuvieron películas de fase mediante transformación de Hilbert de los potenciales de acción óptica. Una singularidad de fase (PS) se definió como el punto de pivote donde todas las fases convergen durante activación rotacional. La detección de PS se implementó como se ha descrito previamente usando software realizado a la medida en Matlab.

Dominio de tiempo iFM e iAM y detección de huella rotacional

Las siguientes etapas se realizaron para cada señal en la película óptica (señales 80x80=6400): 1) detección de activaciones en los tiempos cuando las pendientes de fase 0 son máximas; 2) medición de fase 0 amplitud; 3) cálculo de iFM a partir de la secuencia de tiempos de activación (cuanto más corto es el intervalo entre activaciones consecutivas, más alta es la iFM); 4) cálculo de iAM a partir de la secuencia de amplitudes de fase 0 (cuanto más baja es la amplitud, más alta es la iAM). La figura 2 muestra ejemplos obtenidos a partir de una película con dinámicas extremadamente complejas. Cuanto más cerca se obtiene la señal a partir de un punto cruzado por rotores, más aumenta la iAM (intervalos rojos en grueso). Asimismo, los intervalos de aumento de iFM (efecto Doppler, intervalos azules en grueso) están presentes como rotores en deriva que se aproximan a un punto. Por lo tanto, la detección de señal única de una huella rotacional estaba basada en: i) un aumento simultáneo en iFM e iAM (alcanzando un determinado umbral de iAM), lo que es indicativo de rotores en deriva que se aproximan a un punto

(figura 2A, rotores 1-2), o ii) valores simultáneamente altos de iAM e iFM, lo que es indicativo de rotores cuasiestacionarios o rotores que serpentean alrededor de una ubicación (figura 2A, rotor 3). SE proporcionan descripciones detalladas de los algoritmos de señal única usados:

5 La figura 3 describe con detalle el algoritmo usado para calcular la modulación de frecuencia instantánea (iFM), modulación de amplitud instantánea (iAM) y detección de huella rotacional usando la señal óptica exhibida en la figura 2A como ejemplo.

10 Esta señal óptica (fila 1 en la figura 3) corresponde a un píxel específico de la película óptica (80x80=6400 píxeles) filtrado previamente como se ha descrito antes. Cabe mencionar que el mismo procesamiento se realizó para cada píxel en las películas ópticas. En primer lugar, se computó la pendiente (primera derivada:  $dV/dt$ ) de la señal óptica. Dado que los tiempos de activación en potenciales de acción óptica se definen normalmente en los tiempos de máxima pendiente positiva dentro de la "fase 0", los intervalos en los cuales la pendiente era negativa no proporcionaron información útil con relación a los tiempos de activación y se asignaron a valor cero. De este modo se obtuvo una señal con picos correspondientes solo a intervalos de pendiente positiva (pendiente positiva absoluta, APS, fila 2). Esta señal puede calcularse fácilmente de la siguiente manera:

$$APS(t) = \frac{1}{2} \left( \left| \frac{d OAP(t)}{dt} \right| + \frac{d OAP(t)}{dt} \right)$$

20 Luego, los tiempos cuando los picos en  $APS(t)$  cumplen los siguientes criterios se seleccionaron como tiempos de activación: i) un valor por encima de un umbral mínimo de pendiente (pendiente mínima), ii) una prominencia por encima de un valor determinado (prominencia mínima), y iii) separar al menos a periodo refractario mínimo a partir de los picos anteriores y siguientes.

25 La pendiente mínima se estableció como la quinta parte (2%) del percentil 95 de los valores pico de amplitud. De manera similar, la prominencia mínima se estableció como la quinta parte (2%) del percentil 95 de los valores pico de prominencia:

$$APS_{min} = 0,02 P_{95} (APS) \text{ au/ms}$$

30 Los percentiles 95s usaron como referencia en lugar del valor máximo (percentil 100) para impedir umbrales excesivos debido a valores elevados por artefactos en la pendiente de señal óptica:

El periodo refractario mínimo se estableció para cada píxel como:

35

$$RP_{min} = \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \min\{DF_{OAP}, DF_{APS}\}} \text{ ms} \right\}$$

40 donde  $DF_{OAP}$  es la frecuencia dominante de los potenciales de acción óptica y  $DF_{APS}$  la frecuencia dominante de la señal  $APS(t)$ .  $DF_{OAP}$  y  $DF_{APS}$  se calcularon como las frecuencias con el pico más alto en la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales  $OAP(t)$  y  $APS(t)$  respectivamente. La PSD se estimó mediante un periodograma convencional de la señal multiplicada previamente mediante una ventana de Kaiser ( $\beta=2,5$ ) y se completó con ceros al siguiente nivel de potencia de 2 más alto.

45 Ambas frecuencias dominantes se usan como un sustituto aproximado de la recíproca del intervalo promedio entre activaciones. El factor 1000 se usó para convertir este tiempo en ms. Dado que los intervalos de activación se acortan y se alargan dinámicamente durante la fibrilación, el factor  $1/1,95$  se usa para permitir intervalos hasta 1,95 veces más cortos que el promedio sustituto  $[(1/DF)*1000 \text{ ms}]$ . Tal valor normalmente proporciona un límite razonablemente inferior para el periodo refractario local. No obstante, si ese valor era inferior a 50 ms, este último se usó como el periodo refractario mínimo para el algoritmo. Los tiempos de activación resultantes se exhiben como puntos azules en la fila 3 de la figura 3. Sin embargo, aunque dicho límite inferior para el periodo refractario puede explicar el acortamiento dinámico fisiológico de los intervalos de activación locales, algunas veces podría dar lugar a intervalos artificiales demasiado cortos. Por lo tanto, se usó un algoritmo adaptativo iterativo para perfeccionar activaciones permitiendo solo cambios fisiológicos en estos ciclos de activación auricular. En esta señal específica, no se realizaron cambios en tiempos de activación por el algoritmo iterativo adaptativo (figura 3, fila 4).

55 Adicionalmente, la amplitud de la "fase 0" de los potenciales de acción se calculó como la excusión de fluorescencia (unidades arbitrarias) entre los tiempos en los cuales la pendiente va por debajo del 4% de la pendiente en el tiempo de activación. Los valores de fluorescencia en los tiempos de activación y sus límites de amplitud superior e inferior correspondientes para la "fase 0" se exhiben como puntos azules y rojos respectivamente en la fila 5 de la figura 3. Al interpolar tales amplitudes de excusión, obtuvimos la señal "de envolvente óptica" (figura 3,  $OE(t)$ , fila 6). Dado que estas amplitudes cambian dinámicamente también (es decir, están moduladas por diversos factores), su señal

60

de modulación de amplitud instantánea (iAM) correspondiente (figura 3, fila 9, trazo en rojo) se calculó de la siguiente manera:

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

5 Cabe mencionar que cuanto más baja es la envolvente óptica, más alta es la iAM. Así, intervalos con valores de iAM bajos corresponden a tiempos en los que la envolvente óptica no está afectada, mientras que los intervalos con valores de iAM altos corresponden a tiempos en los que la envolvente óptica está extremadamente afectada por algún/algunos factor(es) (por ejemplo un rotor en deriva está pasando cerca).

10 Asimismo, una señal modulada en frecuencia (FM(t)) se obtuvo ajustando una onda sinusoidal para alcanzar sus máximos en los tiempos de activación detectados previamente (figura 3, fila 7).

15 De este modo, la densidad o dispersión de la distribución de las oscilaciones en esta onda sinusoidal FM, refleja directamente los cambios dinámicos en la frecuencia de activación de tejido en esa ubicación específica de una manera intuitiva.

Además, una señal (FM | AM) modulada en frecuencia y amplitud se obtuvo al multiplicar la señal FM y la señal envolvente óptica (figura 3, fila 8):

$$FM|AM(t) = OE(t) \cdot FM(t)$$

25 Adicionalmente para reflejar directamente de una manera intuitiva los cambios dinámicos en la frecuencia de activación de tejido en esa ubicación específica, esta señal FM | AM exhibe de una manera clara los cambios dinámicos en la amplitud de la "fase 0".

Finalmente, el valor de frecuencia instantánea entre 2 tiempos de activación consecutivos se calculó como la inversa del intervalo entre estas activaciones en segundos. Analíticamente, dados N tiempos de activación consecutivos en ms ( $t_0, t_1 \dots, t_N$ ), la señal iFM(t) se calcula de la siguiente manera:

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

donde  $u(t)$  es la función de escalón unitario de Heaviside, definida como  $u(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$

35 La fila 9 en la figura 3 exhibe la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) resultante (trazo azul).

La detección de señal única de una huella rotacional se basó con arreglo a una de las siguientes condiciones:

40 Condición A: un aumento simultáneo en iFM e iAM, que es más específico de rotores en deriva que se acercan a un punto (por ejemplo rotores 1 y 2 en filas 9/10 de la figura 3). Específicamente, debe cumplirse la siguiente condición lógica:

45 *umentar iFM(t) para al menos un ciclo de parámetro1 Y [(aumentar iAM(t) con una excursión mínima de parámetro2 % durante al menos ciclos de parámetro3 alcanzando al menos parámetro4 %) O iAM(t) ≥ parámetro4 %]*

Condición B: valores de iAM e iFM simultáneos altos, lo que es más sensible para rotores cuasi-estacionarios o rotores que serpentean alrededor de una ubicación (por ejemplo rotor 3 en filas 9/10 de la figura 3) que no necesariamente presentan efecto Doppler dado que no necesariamente están aproximándose a la ubicación, sino que están rodeándola. Específicamente, debe cumplirse la siguiente condición lógica:

50 *iFM(t) ≥ parámetro 5 de percentil AND iAM(t) por parámetro4 % durante al menos 2 ciclos*

En el ejemplo mostrado en las figuras 2-5 y 15-16 se usaron los siguientes parámetros:

55 *parámetro1= 4 (aumento mínimo de ciclos iFM)*

*parámetro2= 25 % (excursión iAM mínima)*

*parámetro3= 3 (aumento mínimo de ciclos iAM)*

*parámetro4= 80 % (umbral de iAM)*

5 *parámetro5= percentil 70 (percentil iFM mínimo sin aumentar iFM junto con iAM ≥parámetro4)*

Como se informa en la sección de resultados, estos parámetros eran los únicos para los cuales el algoritmo alcanzó su suma máxima de sensibilidad y especificidad con una tolerancia de 1,25 mm.

10 Cabe mencionar que, si iAM permanece por encima del parámetro4 %, la huella rotacional todavía se detecta después del final del aumento de ciclos iFM en la condición A. En otras palabras, después del aumento simultáneo de intervalos iAM e iFM, el algoritmo considera que el rotor todavía está allí alrededor mientras que la iAM se mantiene por encima del umbral de parámetro4 sin tener en cuenta sus iFM. Ese detalle específico del algoritmo está garantizado por la amplitud extremadamente baja/frecuencia extremadamente alta de las OAP durante tales intervalos, lo que puede dar lugar a una infradetección de despolarizaciones completas parciales propiamente dichas por no cumplir con los criterios del algoritmo. Ejemplos de este tipo de situación se muestran en la figura 4.

15 La figura 5 muestra los resultados del algoritmo si el periodo refractario mínimo está fijado en 50 ms sin tener en cuenta las frecuencias dominantes de las señales OAP y APS. Ese cambio consigue que las despolarizaciones parciales de baja amplitud/alta frecuencia exhibidas en la figura 4 debido a la proximidad de un núcleo rotacional serpenteante no se han ignorado. Sin embargo, a pesar del hecho de que este enfoque podría ser más sensible para detectar rotores que son estacionarios o serpentea alrededor del píxel, introduce el riesgo de considerar otras causas potenciales de cambio de señal (ruido impulsivo, despolarizaciones en la capa contralateral de las aurículas, etc.) como despolarizaciones parciales o completas propiamente dichas. Esta la razón de por qué el algoritmo se aplicó a partir de ahora con el límite inferior del periodo refractario calculado a partir de las frecuencias dominantes de las señales OAP y APS (versión de algoritmo mostrada en la figura 3). De todos modos, los intervalos "positivos de huella rotacional" detectados finalmente por las dos versiones del algoritmo eran prácticamente los mismos. Esto fue gracias al algoritmo descrito con detalle anteriormente y marcado con un asterisco en la figura 3 que permite detectar todavía la presencia de un rotor en intervalos de amplitud muy baja después de aumentar simultáneamente iAM e iFM, pero sin el equivalente de riesgos de sobresensado.

*Sensibilidad y especificidad de la detección de huella rotacional*

20 Las ubicaciones detectadas como "positivo de huella rotacional" por el algoritmo iFM-iAM se compararon con las ubicaciones positiva para PS (puntos de pivote de activación rotacional en películas de fase). Los algoritmos de sensibilidad/especificidad se calcularon para 3 tolerancias espaciales: 0, 1,25 (radio de catéter de ablación) y 2,5 mm (diámetro de catéter de ablación). Un ejemplo con tolerancia de 1,25 mm se muestra en la figura 2D. Cabe mencionar que a diferencia del mapeo de fase que requiere múltiples señales para detectar rotaciones, el algoritmo iFM-iAM detecta huellas rotacionales para cada señal de manera independiente. Se proporcionan más detalles:

40 Los algoritmos de detección de sensibilidad y especificidad de la huella rotacional se calcularon usando las definiciones habituales:

$$\begin{aligned}
 \text{Sensibilidad} &= \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \\
 \text{Especificidad} &= \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}
 \end{aligned}$$

45 *Positivos verdaderos:* píxeles realmente cruzados por una singularidad de fase (punto de pivote de una activación rotacional) que se clasificaron como "positivo de huella rotacional" por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

50 *Verdaderos negativos:* píxeles no cruzados por una singularidad de fase que se clasificaron como "negativo de huella rotacional" por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

*Falsos positivos:* píxeles no cruzados por una singularidad de fase que se clasificaron como "positivo de huella rotacional" por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

55 *Falsos negativos:* píxeles realmente cruzados por una singularidad de fase que se clasificaron como "negativo de huella rotacional" por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

60 Aquellas eran las definiciones usadas en el nivel de píxel, es decir, cuando la tolerancia se fijó en 0 mm. Sin embargo, en un escenario real, la ablación específica de tales píxeles minúsculos no será viable. De hecho, si un catéter de ablación se centrara en una ubicación de píxel positiva para singularidades de fase y se entregara energía de radiofrecuencia allí, la lesión creada sería mucho mayor que el tamaño de píxel real. Por lo tanto, también

calculamos la sensibilidad y especificidad del algoritmo iFM/iAM permitiendo tolerancias de 1,25 mm (radio de un catéter de ablación convencional) y 2,5 mm (diámetro de un catéter de ablación convencional). Cabe mencionar que estas tolerancias son más pequeñas que las lesiones reales creadas por un catéter de ablación convencional. Así, las definiciones se modificaron de la siguiente manera cuando se consideró una tolerancia de 1,25/2,5 mm:

5 *Positivos verdaderos*: píxeles realmente cruzados por una singularidad de fase que se clasificaron como “positivo de huella rotacional” o estaban dentro de una distancia de 1,25/2,5 mm de aquellos realmente clasificados como positivo de huella rotacional por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

10 *Verdaderos negativos*: píxeles no cruzados por una singularidad de fase y más allá de una distancia de 1,25/2,5 mm de aquellos realmente cruzados por una singularidad de fase, que se clasificaron como “negativo de huella rotacional” por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

15 *Falsos positivos*: píxeles no cruzados por una singularidad de fase y más allá de una distancia de 1,25/2,5 mm de aquellos realmente cruzados por una singularidad de fase, que se clasificaron como positivo de huella rotacional por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

20 *Falsos negativos*: píxeles realmente cruzados por una singularidad de fase que se clasificaron como “negativo de huella rotacional” y estaban más allá de una distancia de 1,25/2,5 mm de aquellos clasificados realmente como “positivo de huella rotacional” por el algoritmo iFM/iAM de señal única.

#### Mapeo electroanatómico *in vivo* de cerdos con PersAF

25 La mapeo y procedimientos de ablación se guiaron con el sistema NavX Precision (Abbott). Un catéter decapolar se hizo avanzar hacia el interior de la vena cava superior hasta alcanzar una posición en la cual la señal del bipolo distal era insignificante. Luego, el electrodo distal se usó como referencia unipolar. Se adquirieron mapas en el modo de “CFE-medio”. Aunque no se usaron datos CFE, esto nos permitió almacenar señales unipolares de 8 segundos en cada ubicación. Un catéter PentaRay (20 polos, de Biosense Webster) se posicionó secuencialmente durante 8 segundos en diferentes ubicaciones del endocardio para reconstruir la anatomía de aurícula derecha (RA) y seno coronario (CS). Una varilla de ECG se almacenó simultáneamente para alimentar un algoritmo fuera de línea que minimizó el campo lejano ventricular en las grabaciones unipolares. Se garantizaron las estabildades de catéter y electrograma durante la ventana de 8 segundos usando la herramienta usada en NavX Precision para ese propósito. Una finalizado el mapa RA, el catéter PentaRay se hizo avanzar transeptalmente y la LA se mapeó de la misma manera. Más de una hora después tras finalizar el primer mapa, el mismo procedimiento se inició de nuevo para obtener otro conjunto de datos biauriculares extremadamente detallados. La estabilidad espaciotemporal de los mapas generados se evaluó comparando los mapas obtenidos del primer y del segundo conjunto de datos.

#### *Procesamiento de señales eléctricas in vivo*

##### 40 Minimización de campo lejano ventricular

Una estimación del campo lejano ventricular se sustrajo de las señales unipolares. La estimación se basó en análisis de componentes principales. Después de la sustracción, a veces quedan pequeños artefactos ventriculares residuales. Por esta razón, un segundo algoritmo novedoso que usa ECG, unipolar y señales bipolares, se añadió para distinguir si los intervalos unipolares de pendiente negativa resultantes durante activación ventricular eran residuos de campo lejano ventricular o activaciones auriculares verdaderas. Se proporcionan más detalles:

Una estimación del campo lejano ventricular se sustrajo de señales unipolares. La estimación se basó en análisis de componentes principales (PCA), como se describe en otra parte. Específicamente para este estudio, el método PCA se aplicó a una ventana alrededor del pico R del QRS complejo (intervalos naranjas en la figura 6A), que se extendía desde el comienzo de la onda Q (o la punta de los estímulos si la electroestimulación ventricular estaba presente: puntas en cian en la figura 6A) hasta el final de la onda S. El mismo tamaño de ventana se usó para todos los complejos QRS en una señal unipolar (tamaño del complejo QRS más largo en el ECG correspondiente simultáneo, figura 6A-B). Cabe mencionar que los complejo QRS en la señal unipolar auricular dan lugar a picos falsos en la señal de pendiente negativa absoluta (ANS) que se usará más tarde para detectar tiempos de activación. Estos picos están marcados con flecha rojas en la figura 6C. En el método PCA, los complejos QRS desde los trazos unipolares se consideran como realizaciones desde procesos estocásticos para los que se deriva una matriz de covarianza. Luego, los vectores propios y valores propios de la matriz de covarianza se calculan con los vectores propios colocados en una matriz  $E$  y los valores propios colocados en una matriz diagonal  $D$ . Desde estas dos matrices, se derivan una matriz de blanqueamiento (una matriz que transforma la matriz de observación original  $X$  en una matriz de componentes principales blanqueados) y una matriz de desblanqueamiento (una matriz que deshace el proceso de blanqueamiento):

65 *Matriz de blanqueamiento*:  $W = D^{-1/2}E^T$

*Matriz de desblanqueamiento*:  $W^{-1} = ED^{1/2}$

Los componentes principales pueden obtenerse entonces de la matriz de observación y matriz de blanqueamiento mediante multiplicación:

5 *Componentes principales:  $P = WX$*

Estos componentes principales se combinaron usando sus pesos asociados en la matriz de desblanqueamiento para crear una plantilla individualizada para cada complejo QRS en la señal unipolar. Dado que se supone que los primeros componentes principales expresan la actividad ventricular porque expresan la mayor parte de la varianza de las observaciones originales, las plantillas QRS se crearon combinando los primeros 1-2 componentes principales, usando sus variables de mezcla asociadas desde la matriz de desblanqueamiento  $W^{-1}$  (figura 6D). Estas plantillas QRS se sustrajeron luego de las señales unipolares originales (figura 6E).

Aunque el rendimiento de este algoritmo es bastante bueno, quedan algunas veces artefactos ventriculares residuales y su falsa actividad correspondiente en la señal ANS (intervalos rojos en la figura 6F). Por esta razón, un segundo algoritmo novedoso que usa ECG, señales unipolares y bipolares se añadió para distinguir si los intervalos de pendiente negativa durante activación ventricular eran residuos de campo lejano ventricular o activaciones auriculares verdaderas. Para hacer esto, la actividad bipolar significativa como una consecuencia de una activación auricular se detectó en la señal bipolar. Se detectaron intervalos dentro de las ventanas QRS usadas previamente para el algoritmo PCA (rectángulos grises) que no presentaron actividad bipolar significativa (rectángulos verdes en la figura 6G). La señal ANS se blanqueó luego durante aquellos intervalos verdes ya que la actividad de pendiente negativa presente dentro de ellos no se consideró como una activación auricular verdadera sino como una actividad ventricular residual (intervalos rojos en la figura 6F). Luego, se detectaron tiempos de activación en la señal ANS "blanqueada" (figura 6H) y se trasladaron a la señal unipolar correspondiente después la sustracción QRS (figura 6I). Más detalles sobre la detección de tiempos de activación se presentan más abajo.

Cabe mencionar que, aunque las señales bipolares son por definición menos propensas al campo lejano ventricular, son inferiores a las señales unipolares para marcar tiempos de activación precisos, sus amplitudes no son directamente proporcionales a aquellas en los potenciales de acción subyacentes, y son más propensas al fraccionamiento. Esta la razón de por qué se han usado solo en este estudio para reforzar la sustracción de campo lejano ventricular y para perfeccionar tiempos de activación unipolar cuando es necesario a través de un algoritmo iterativo.

### 35 Computación de dominio de tiempo iFM e iAM: generación de mapas de "piloto" y detección de huella rotacional

Se detectaron activaciones en los tiempos cuando las pendientes de las deflexiones negativas unipolares eran máximas (puntos en cian en la figura 7A y 8A-B). A partir de estos tiempos de activación se generó la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM). Luego los valores promedio iFM (mediana) se calcularon para cada señal en el mapa electroanatómico y se exhibieron por la anatomía auricular (figura 7D y 8C). Las "islas" con valores de  $iFM_{mediana}$  claramente más altos que su entorno se consideraron como regiones de "alta jerarquía" que conducen potencialmente la PersAF. Los puntos en las áreas facilitadoras se inspeccionaron visualmente para garantizar que las estimaciones automáticas fueran fiables. Es importante señalar que, si los puntos aislados presentaban valores atípicos pero fiables de alta  $iFM_{mediana}$ , se etiquetaron con círculos púrpura ya que los algoritmos de interpolación espacial usados para generar mapas 3D pueden enmascararlos. La metodología de interpolación 3D se describe más abajo.

Adicionalmente a iFM, la iAM también se necesita para detectar ubicaciones de "positivo de huella rotacional". Las amplitudes de deflexión negativa unipolar (sustitutas de las amplitudes de fases ópticas 0) se calcularon alrededor de cada tiempo de activación (puntos rojos en la figura 7A) para computar la señal iAM (cuanto más baja es la excursión de amplitud, más alta es la iAM). Luego se generó una señal modulada en frecuencia y amplitud (FM | AM) que incorpora ambos cambios dinámicos iFM e iAM y que es similar a una señal óptica (tercera fila en la figura 7A). La detección de señal única de una huella rotacional se basó en los mismos criterios presentados anteriormente para señales ópticas. El algoritmo clasificó la señal en la figura 7A como "positivo de huella rotacional" que podría confirmarse por mapeo de fase de datos eléctricos interpolados desde los 20 electrodos PentaRay que se desplegaron completamente en la RAA (figura 7B) y por el análisis de su secuencia de activación (figura 7C). Finalmente, la información de mapas  $iFM_{mediana}$  (mapas de "piloto") y ubicaciones "positivas de huella rotacional" se presentaron juntas para exhibir fácilmente su correlación espacial (figura 7D). Se proporcionan más detalles:

La figura 8 muestra ejemplos de cálculo de modulación de frecuencia instantánea (iFM) a partir de 2 señales unipolares (el mismo cerdo presentado en la figura 7). La señal exhibida en el panel A es de una región con activación rotacional, pero con baja jerarquía (iFM mediana: 5,3 Hz, percentil 70). La señal exhibida en panel B es de una región con alta jerarquía (iFM mediana: 7,3 Hz, valor máximo). La ablación de esa área suprimió la PersAF y se interpretó como no inducible. La figura 9 describe con detalle el algoritmo usado para calcular la modulación de frecuencia instantánea (iFM), modulación de amplitud instantánea (iAM) y detección de huella rotacional usando como un ejemplo la señal unipolar exhibida en la figura 8A (fila 1 en la figura 9). La pendiente (primera derivada:  $dV/dt$ ) de la señal unipolar se computó. Aunque los intervalos con pendientes positivas pueden proporcionar

información útil sobre la orientación del frente de onda eléctrico con respecto al electrodo unipolar de grabación, los tiempos de activación en potenciales de acción unipolar se definen normalmente en los tiempos de máxima pendiente negativa dentro de deflexiones intrínsecas. Por lo tanto, los intervalos en los cuales la pendiente era positiva se asignaron a un valor cero en la primera derivada. De este modo, se obtuvo una señal con picos correspondientes solo a intervalos de pendiente negativa (pendiente negativa absoluta, ANS, medida en mV/ms, fila 2 en la figura 9). Esta señal puede calcularse fácilmente de la siguiente manera:

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

Luego, los tiempos cuando los picos en  $ANS(t)$  cumplían los siguientes criterios se seleccionaron como tiempos de activación: i) una amplitud por encima de un umbral mínimo (pendiente mínima), ii) una prominencia por encima de un valor determinado (prominencia mínima), iii) una amplitud por encima del umbral de ruido, y iv) separar al menos un periodo refractario mínimo del anterior y de los siguientes.

La pendiente mínima (amplitud y prominencia) se estableció como:

$$ANS_{min} = \max\{0,03 \text{ mV/ms}, 0,05 \cdot P_{95} \text{ (ANS) mV/ms}\}$$

donde el umbral de ruido para la señal ANS se estableció en 0,03 mV/ms. El percentil 95 se usó como referencia en lugar del valor máximo (percentil 100) para impedir umbrales excesivos debido a valores altos por artefacto en la pendiente de señal unipolar.

El periodo refractario mínimo se estableció de la siguiente manera:

$$RP_{min} = \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \cdot \min\{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}} \text{ ms} \right\}$$

donde  $DF_{UNI}$ ,  $DF_{ANS}$  y  $DF_{BIP}$  son las frecuencias dominantes de las señales unipolares, ANS y bipolares respectivamente.  $DF_{UNI}$ ,  $DF_{ANS}$  y  $DF_{BIP}$  se calcularon como las frecuencias con el pico más alto en la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales unipolares( $t$ ),  $ANS(t)$  y  $bipolares(t)$  respectivamente. La PSD se estimó por un periodograma convencional de la señal multiplicada previamente mediante una ventana de Kaiser ( $\beta=2,5$ ) y se completó con ceros hasta la potencia de 2 más alta. Todas estas frecuencias dominantes pueden usarse como un sustituto aproximado de la recíproca del intervalo promedio entre activaciones. El factor 1000 se usó para convertir este tiempo en ms. Dado que los intervalos de activación se acortan y se alargan dinámicamente durante la fibrilación, el factor  $1/1,95$  se usa para permitir intervalos hasta 1,95 veces más cortos que el promedio sustituto ( $1/DF$ )\*1000 ms. Tal valor normalmente proporcionaba un límite razonablemente inferior para el periodo local refractario. No obstante, si ese valor fuera inferior a 50 ms, este último se usó como el periodo refractario mínimo para el algoritmo. Los tiempos de activación resultantes se exhiben como puntos azules en la fila 4 de la figura 9. En algunos sujetos específicos en los cuales  $\min\{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}$  era baja por artefactos, el valor mediano de las frecuencias dominantes se usó en su lugar:

$$RP_{min} = \max \left\{ 50 \text{ ms}, \frac{1000}{1,95 \text{ mediana } \{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}} \text{ ms} \right\}$$

Sin embargo, aunque dicho límite inferior para el periodo refractario puede explicar cambios dinámicos fisiológicos en los intervalos de activación locales, a veces puede dar lugar a intervalos artificiales demasiado cortos. Por lo tanto, se usó un algoritmo adaptativo iterativo para perfeccionar activaciones permitiendo cambios fisiológicos en las longitudes de activación auricular. En esta señal específica no se realizaron cambios en tiempos de activación por el algoritmo iterativo adaptativo (figura 9, fila 5).

En algunos casos, con frecuencia se presentan activaciones de amplitud/pendiente muy baja y los criterios no se cumplen para intervalos fisiológicos demasiado largos. En tales casos, el umbral de ruido para la señal ANS se rebajó iterativamente en etapas de 0,005 mV/s y el algoritmo adaptativo iterativo se ejecutó de nuevo hasta que esos intervalos demasiado largos no estuvieron presentes.

Adicionalmente, la amplitud de las deflexiones negativas intrínsecas en señales unipolares (sustituto de la "fase 0" en potenciales de acción óptica) se calculó como la excursión de tensión unipolar (mV) entre los tiempos en los cuales la pendiente va por debajo del 4% de la pendiente en el tiempo de activación correspondiente. Los valores

unipolares en los tiempos de activación y sus límites correspondientes de amplitud inferior y superior para la deflexión negativa intrínseca se exhiben como puntos azules y rojos respectivamente en la fila 6 de la figura 9. Al interpolar tales amplitudes de excursión, obtuvimos la señal "envolvente unipolar" ( $UE(t)$ , figura 9, fila 7) como un sustituto de la señal envolvente óptica en la figura 3. Es importante señalar que las amplitudes en intervalos de activación ventricular están interpoladas desde las vecinas porque podría estar afectadas por el campo lejano ventricular incluso después las estrategias de minimización QRS aplicadas. Dado que estas amplitudes cambian dinámicamente también (es decir, están moduladas por diversos factores), su señal de modulación de amplitud instantánea (iAM) correspondiente (figura 9, fila 10, trazo en rojo) se calcula de la siguiente manera:

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

Cabe mencionar que cuanto más baja es la envolvente unipolar, más alta es la iAM. Así, intervalos con valores bajos de la señal iAM corresponden a tiempos en los que la envolvente unipolar no está afectada, mientras que intervalos con valores altos del índice iAM corresponden a tiempos en los que la envolvente unipolar está extremadamente afectada por algún/algunos factor(es) (por ejemplo un rotor en deriva está pasando cerca o el electrodo de grabación está lejos del endocardio).

Asimismo, una señal modulada en frecuencia (FM(t)) se obtuvo ajustando una onda sinusoidal para alcanzar sus máximos en los tiempos de activación detectados previamente (figura 9, fila 8). De este modo, la densidad o dispersión de la distribución de las oscilaciones en esta onda sinusoidal FM, refleja directamente los cambios dinámicos en la frecuencia de activación de tejido en esa ubicación específica de una manera intuitiva.

Asimismo, una señal modulada en amplitud y frecuencia (FM | AM) se obtuvo al multiplicar la señal FM y la señal envolvente unipolar (figura 9, fila 9):

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

Cabe mencionar que esta señal FM | AM presenta una morfología similar a las señales ópticas. Adicionalmente para reflejar directamente los cambios dinámicos en la frecuencia de activación de tejido en esa ubicación específica de una manera intuitiva, esta señal FM | AM claramente exhibe los cambios dinámicos en la amplitud de las deflexiones negativas unipolares intrínsecas.

Finalmente, el valor de frecuencia instantánea entre 2 tiempos de activación consecutivos se calculó como la inversa del intervalo entre estas activaciones en segundos. Analíticamente, dados N tiempos de activación consecutivos en ms ( $t_0, t_1, \dots, t_N$ ), la señal iFM(t) se calcula de la siguiente manera:

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

donde  $u(t)$  es la función de escalón unitario de Heaviside, definida como  $u(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$

La fila 10 en la figura 9 exhibe la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) resultante (trazo azul).

La detección de señal única de una huella rotacional en señales unipolares eléctricas se llevó a cabo de una manera idéntica a como se llevó a cabo para señales ópticas. En los ejemplos mostrados en las figuras 7-9, 18-19 y 20-22 se usaron los siguientes parámetros:

*parámetro1= 4 (aumento mínimo de ciclos iFM)*

*parámetro2= 25 % (excursión iAM mínima)*

*parámetro3= 3 (aumento mínimo de ciclos iAM)*

*parámetro4= 85 % (umbral de iAM)*

*parámetro5= percentil 70 (percentil iFM mínimo sin aumentar iFM junto con iAM  $\geq$  parámetro4 para considerar un cuasiestacionario / serpenteo en el entorno de huella de rotor)*

Como se informa en la sección de resultados, estos parámetros eran los únicos para los cuales el algoritmo alcanzó

su máxima sensibilidad siempre que la especificidad fuera al menos el 97,5% considerando una tolerancia de 2,5 mm. De nuevo, debe mencionarse que esta tolerancia es considerablemente menor que las lesiones reales creadas por catéter de ablación convencional. Asimismo, debe mencionarse que este algoritmo habilita la detección individual *in vivo* de las ubicaciones con una huella rotacional sin la necesidad de realizar mapeo de fase o de activación de múltiples electrogramas simultáneamente adquiridos por técnicas de adquisición panorámica costosas (catéteres cesta /chalecos de electrodos) o catéteres de múltiples varillas desplegados completamente.

Interpolación de datos en mapas 3D

De manera similar a lo que se ha hecho en sistemas convencionales de mapeo electroanatómico, usamos un algoritmo de ponderación de distancia inversa modificada para interpolar valores de datos en puntos de la malla de superficie 3D a partir de los valores conocidos en ubicaciones espaciales dispersas distribuidas irregularmente (donde los electrodos de catéter estaban realmente ubicados durante la adquisición). Los valores asignados para una función *f* en un punto desconocido (*x, y, z*) en la malla 3D se calcularon como promedio ponderado de los valores disponibles en los *N* puntos realmente adquiridos (*x<sub>i</sub>, y<sub>i</sub>, z<sub>i</sub>*) dentro de una distancia *D* de (*x, y, z*):

$$= \begin{cases} \frac{\sum_{i=1}^N w_i(x, y, z) \cdot f(x_i, y_i, z_i)}{\sum_{i=1}^N w_i(x, y, z)}, & \text{if } \forall i \in \{1, \dots, N\} \mid d\{(x, y, z), (x_i, y_i, z_i)\} \neq 0 \\ f(x_i, y_i, z_i), & \text{if } \exists i \in \{1, \dots, N\} \mid d\{(x, y, z), (x_i, y_i, z_i)\} = 0 \end{cases}$$

El valor de ponderación *w<sub>i</sub>(x, y, z)* era proporcional a la inversa de la distancia a cada punto conocido elevado a una potencia *p*:

$$w_i(x, y, z) = \frac{1}{(d\{(x, y, z), (x_i, y_i, z_i)\})^p}, i \in \{1, \dots, N\}$$

en donde *d*{(*x, y, z*), (*x<sub>i</sub>, y<sub>i</sub>, z<sub>i</sub>*)} es la distancia entre el punto en el que estamos obteniendo el valor interpolado de función *f* y (*x, y, z*) es el punto en el que la función *f* tiene un valor conocido. Para mapas de iFM mediana/media 3D, mapas de tensión bipolar y mapas de frecuencia dominante se usaron los siguientes parámetros: *D*=7 mm, *p*= 2. Para películas de fase 3D (véase la siguiente sección) se usó *p*=1 en su lugar.

Dado que la 'huella rotacional' es una función binaria (positivo=1/negativo=0), la interpolación por el vecino más cercano se usó dentro de una distancia de 2,5 mm (la toleración del algoritmo iFM/iAM) desde los puntos realmente adquiridos (*x<sub>i</sub>, y<sub>i</sub>, z<sub>i</sub>*). Un ejemplo se muestra en la figura 10 (columna izquierda).

Mapeo de fase en datos eléctricos *in vivo*

Obtuvimos películas de fases usando los datos eléctricos proporcionados por el catéter PentaRay. Cabe mencionar que la detección de activación rotacional usando el mapeo de fase de datos eléctricos requiere múltiples electrodos depende por completo de su ubicación y separación. Asimismo, dependiendo del procesamiento de señales realizado, el mapeo de fase de señales eléctricas puede ser poco específica para la detección de rotores. Por lo tanto, podría esperarse solo películas de fase suficientemente fiables cuando el catéter PentaRay está bien desplegado y tiene buen contacto con el tejido. Sin embargo, este escenario no puede conseguirse en áreas importantes de las aurículas. Incluso así, pueden aparecer algunos problemas difícilmente predecibles debido a la interpolación de datos de electrodo disperso. Cabe mencionar que todos estos graves inconvenientes no están presentes en las películas de fase obtenidas a partir del mapeo óptico debido al enorme número de señales adquiridas (6400 en nuestras películas ópticas) y la separación minúscula entre sus ubicaciones (0,43-0,62 mm en nuestras películas ópticas). Por estas razones, a diferencia del mapeo de fase de datos ópticos, el mapeo de fase de datos eléctricos no puede considerarse como un "método de referencia". Por lo tanto, solo usamos estas películas de fase de datos eléctricos para evaluar cualitativamente la correlación entre los núcleos rotacionales en estas películas de fase obtenidas de datos eléctricos y las ubicaciones de "positivos de huella rotacional" detectadas por el algoritmo iFM/iAM en áreas donde el catéter PentaRay estaba desplegado completamente (véase la figura 7B).

Para obtener fases realizamos la transformada de Hilbert (HT) de las señales moduladas en frecuencia (FM) a partir de los 20 electrodos (*FM<sub>n</sub>(t)*, *i = 1, ..., 20*). Dado que estas son sinusoides que reflejan los cambios en intervalos AF y no potencias unipolares sin procesar, su morfología es más conveniente para las transformaciones de fase. Así,

$$\varphi_n(t) = HT\{FM_n(t)\}, n = 1, \dots, 20$$

Una calculada la señal de fase de los 20 electrodos, se computaron vectores complejos  $e^{j\varphi_n(t)}$  cuyas fases escalares eran  $\varphi_n(t)$ . Usamos estos vectores complejos para obtener mediante interpolación los vectores complejos correspondientes en todas las ubicaciones espaciales de la malla de superficie 3D cubierta por el PentaRay

desplegado. Debe mencionarse que no interpolamos directamente las fases escalares  $\varphi_n(t)$  (entre  $-\pi$  y  $+\pi$ ), sino sus vectores complejos asociados  $e^{j\varphi_n(t)}$ , porque el primer enfoque daría lugar a mapas de fase sin frentes de activación clara. Finalmente, las fases escalares (entre  $-\pi$  y  $+\pi$ ) para cada punto en la malla de superficie 3D se recuperaron desde los vectores complejos interpolados. Las películas de fase exhiben los cambios en las fases escalares en cada ubicación de la malla de superficie para cada punto en el tiempo.

#### Eliminación de complejo QRST y cálculo de frecuencia dominante de superficie ECG

Si la ablación no consiguió la supresión de AF, el contenido de frecuencia auricular de ECG de superficie de 12 derivaciones se comparó antes y después de la ablación para distinguir si ablación modificó efectivamente el sustrato AF. Para hacer esto, los componentes ventriculares (complejos QRST) se eliminaron del ECG de superficie antes de calcular la DF. Para estimar las señales de sustracción ventricular se usó el mismo método PCA descrito anteriormente. Véanse figuras 11-12 para una representación esquemática del procesamiento realizado.

Ablación de regiones de “alta jerarquía”, supresión súbita de AF y protocolo de reinducción

Se suministró radiofrecuencia en islas “de alta jerarquía” (FlexAbility, Abbott; 30-35W, irrigación salina: 17 ml/min). Estas regiones fueron el objetivo hasta que se alcanzaron los siguientes criterios de valoración: 1) ablación de todas las “islas” en orden descendente de  $iFM_{\text{mediana}}$  o conversión a ritmo sinusal; y 2) la no sostenibilidad de AF después de la ablación. Se suministró radiofrecuencia hasta que los potenciales locales se extirparon completamente a través de la creación de conjuntos de lesiones a modo de moneda. Cuando una región en el seno coronario (CS) debía extirparse, la radiofrecuencia se suministró en primer lugar desde el área adyacente de la LA correspondiente. Si la AF persistía, se suministró radiofrecuencia también desde la pared endotelial del propio CS. En caso de conversión de ritmo sinusal durante el protocolo de ablación, se realizaron  $\geq 3$  intentos para reinducir AF con FIRAP (20 Hz) desde ubicaciones lejanas a las lesiones de ablación. La AF se consideró inducible si persistía durante  $>10$  minutos. En tales casos, el protocolo de ablación se reanudó hasta que la AF se interpretó como no-inducible. El tiempo de radiofrecuencia para la supresión primera de AF y tiempo de radiofrecuencia total para la no sostenibilidad se obtuvieron a partir de anotaciones automáticas del sistema de grabación EP (ClearSign, Boston Scientific). Si la ablación no consiguió la supresión de AF, el contenido de frecuencia auricular de ECG de superficie de 12 derivaciones (véase las figuras 11-12) se comparó antes y después de la ablación para distinguir si la ablación modificó efectivamente el sustrato AF.

#### Comparación de mapas de $iFM$ mediana/media y mapas de DF bipolar

Podría argumentarse que los mapas de  $iFM$  mediana son similares a los mapas de frecuencia dominante (DF) usados en enfoques mecanicistas previos para tratar PersAF que ofrecieron resultados deficientes. Sin embargo, aunque tanto el enfoque DF y como el de  $iFM$  mediana intentan resumir el contenido de frecuencia de una señal en un número, se presentan importantes diferencias conceptuales. Por ejemplo, la DF es una medida espectral (obtenida a partir del dominio de frecuencia) y es un sustituto muy bueno de frecuencia de activación en el mapeo óptico o de buena calidad y bastante regular en señales eléctricas de amplitud y frecuencia, pero, de otro modo, la presencia de múltiples picos espectrales de altura similar hace que no sea muy fiable. Por el contrario, la  $iFM$  mediana se deriva de mediciones de dominio de tiempo que, en nuestra experiencia y en la de otros, son más robustas que las mediciones espectrales para un rango más amplio de señales eléctricas cuando se usan logaritmos diseñados apropiadamente. Asimismo, el uso de  $iFM$  en lugar de DF tiene ventajas adicionales. Por ejemplo, habilitaría potencialmente la detección automática de regiones con ráfagas transitorias de actividad desencadenada que podría contribuir a (re)iniciar o mantener la AF comparando valores de percentiles 50 (mediana) y 90 de  $iFM$ . Estas regiones serían detectables con dificultad mediante el análisis DF.

Nos propusimos comparar nuestros mapas de jerarquía propuestos ( $iFM$  mediana) con los obtenidos por anteriores enfoques. Para hacer esto, obtuvimos mapas de frecuencia dominante (DF) a partir de las señales bipolares adquiridas de 8 segundos en cada ubicación. Es importante mencionar que mientras nuestros mapas  $iFM$  se exhiben en combinación con la ubicación de huellas rotacionales, la última información no puede obtenerse por el análisis DF más simple. No obstante, queríamos específicamente comparar cualitativamente la capacidad de nuestro enfoque para detectar regiones de piloto durante el mapeo in vivo con el enfoque previamente reportado que podría *a priori* considerarse similar: mapeo DF de señales bipolares.

Implementamos el mismo análisis espectral que se reportó en aquellos estudios. Brevemente, la densidad espectral de potencia se obtuvo a través del periodograma de Welch (ventana de Flanning) usando Matlab (Mathworks Inc., Natwick, EE.UU.). Una frecuencia dominante (DF) correspondiente al pico más alto en la densidad espectral de potencia en el rango de 3 a 20 Hz se determinó para la señal bipolar adquirida en cada ubicación especial. El espectro de potencia se usó también para cuantificar la complejidad aperiódica de las señales usando el índice de regularidad (RI) que varía entre 0 (completamente aperiódica) y 1 (completamente periódica). RI se define como la relación de la potencia en la DF y frecuencias adyacentes ( $=0,75$  Hz banda) respecto a la suma de la potencia en todo el rango de frecuencia analizado. Este índice se basa en el hecho de que la señal más pura en el dominio de frecuencia es una sinusoidal con duración infinita, lo que debe tener una única línea espectral (delta de Dirac, sin

ancho espectral) y por lo tanto su RI debe ser 1. Dado que las señales analizadas no tienen una duración infinita, incluso el espectro calculado a partir de una senoide tendrá algún ancho debido a la “generación de ventanas temporal” producida por su longitud limitada. Esta es la razón por la que se considera un margen de frecuencia determinado alrededor de DF cuando se calcula RI.

Cabe mencionar que, aunque por definición la DF debe ser la frecuencia correspondiente al pico más alto en la densidad espectral de potencia, esto podría devolver valores DF tan altos como 20 Hz, que no es un valor fisiológicamente viable en este escenario. Por esta razón, establecimos 16 Hz como el límite superior para DF, dado que 16 Hz es la frecuencia de activación más alta que hemos visto *in vivo* durante la AF persistente (véase la figura 18B). Sin embargo, la existencia de picos de armónico (en el doble, triple, etc. de frecuencias de la fundamental) hace que este enfoque sea poco fiable ya que el segundo armónico se selecciona muchas veces como DF porque es el pico más alto en la banda analizada. Por lo tanto, también probamos cómo el mapa de DF bipolar sería al establecer un límite superior de solo 8 Hz. Finalmente, dado que las señales desorganizadas pueden exhibir valores DF por artefacto, también calculamos el mapa bipolar DF después de descartar señales con  $RI < 0,2$ , como lo que se reportó previamente. Mientras que esta medición puede ayudar teóricamente a “limpiar” el mapa DF bipolar al eliminar las señales de baja calidad o muy irregulares (aunque no está claro que las señales irregulares merezcan ser ignoradas), también elimina señales muy buenas que exhiben un  $RI < 0,2$  debido a su espectro marcadamente armónico. Este problema podría haberse atenuado usando el índice de organización (OI) que tiene en cuenta la estructura armónica del espectro en lugar del RI. Sin embargo, esta no era la manera en la que se llevó a cabo en los estudios a los que se hace referencia.

La figura 13 muestra una comparación de los siguientes mapas: 1) iFM mediana, 2) iFM media, 3) DF bipolar (límite superior para DF: 16 Hz), 4) DF bipolar (límite superior para DF: 8 Hz) y 5) DF bipolar (límite superior para DF: 8 Hz, solo puntos con  $RI > 0,2$ ). Los mapas 1 y 2 (iFM mediana y media) son virtualmente idénticos. De hecho, la correlación entre los valores de iFM medianos y medios en las ubicaciones adquiridas era extremadamente alta ( $R^2=0,94$ ,  $p < 0,0001$ ,  $n=3204$  puntos) lo que es un criterio para converger en algunos algoritmos iterativos.

El mapa DF bipolar cuando el límite superior para DF se estableció en 16 Hz no mostró ninguna correlación global con el mapa de iFM mediana ( $R^2=0$ ). Aunque se consigue una correlación local buena/aceptable para algunos puntos (véase la figura 14 a-c), el diagrama de correlación muestra cómo la mayoría de los valores DF obtenidos son mucho más altos que sus valores de iFM medianos. Muchos de estos valores erróneos se deben a la selección del segundo armónico como DF (puntos alrededor de la línea roja en los gráficos de correlación) o simplemente debido a la existencia de demasiados picos altos en el espectro. Ejemplos de valores de DF bipolar seleccionados erróneamente se muestran en la figura 14 d-i.

Cuando el límite superior para DF se establece en 8 Hz, el mapa obtenido es ligeramente más similar al mapa de iFM mediana. Sin embargo, la correlación global sigue siendo cero prácticamente ( $R^2=0,01$ ). Cabe mencionar que el área de piloto en púrpura en el mapa de iFM mediana presenta valores altos de DF bipolar también. Sin embargo, hay muchas más áreas con valores DF similares (LIPV, RIPV, RSPV, ICV, SCV, pared libre de la RA, lo que hace que este mapa sea totalmente inespecífico. Cabe mencionar que, al limitar el umbral superior para DF a 8 Hz, las señales d-i presentaron valores DF más fisiológicos, pero, aun así, muchos de ellos no mostraron una buena correlación con iFM mediana.

En un intento para aumentar la especificidad del mapa DF, los puntos con  $RI < 0,2$  se eliminaron como se hizo previamente. Esto aumentó considerablemente la correlación entre valores DF bipolar e iFM mediana ( $R^2=0,597$ ,  $p < 0,0001$ ,  $n=147$  puntos) pero se eliminaron  $>95\%$  de los puntos y solo 147 de 3204 puntos permanecieron. Eso dio lugar a un mapa no muy útil. Cabe mencionar que solo 2 señales de las 9 mostradas en la figura 14 presentaron un  $RI > 0,2$  (a y c). De hecho, señal b, cuyo valor DF era muy similar al valor mediano de iFM se eliminó porque su RI era de 0,18. Esto era claramente porque los picos de armónico aumentan el valor del denominador, pero no del numerador en la relación RI, dando lugar a valores RI bajos incluso cuando la señal es muy regular. Como consecuencia de la eliminación de  $>95\%$  de los puntos, grandes áreas de los mapas auriculares se dejaron vacías (gris oscuro). Estas áreas no son aún mayores debido los métodos de interpolación usado en mapas 3D. De hecho, aunque los puntos b y d-i se eliminaron, están ubicados dentro de regiones coloreadas que son el resultado de interpolación desde puntos vecinos que permanecieron en el mapa.

#### *Mapeo electroanatómico y protocolo de ablación en pacientes*

El mapeo electroanatómico se realizó en pacientes de manera idéntica a en cerdos con PsAF, excepto por dos detalles: 1) la referencia unipolar se tomó del electrodo distal en un catéter decapolar que se hizo avanzar hacia el interior de la vena suprahepática; 2) solo se adquirió un mapa biauricular para no alargar el procedimiento. Dada la extraordinaria estabilidad temporal de mapas de piloto en cerdos, consideramos que un segundo mapa no era necesario para no incrementar el tiempo de procedimiento, lo que podría aumentar innecesariamente los riesgos para el paciente. Después de comprobar que las venas pulmonares permanecían asiladas del procedimiento anterior, los criterios de valoración de ablación eran los mismos descritos anteriormente. Sin embargo, el médico a cargo podría detener el procedimiento de ablación si considerara que esas regiones de piloto eran demasiado grandes como para ser el objetivo de la radiofrecuencia. Las taquicardias/aleteos auriculares que se producen

después la supresión de AF se mapearon y extirparon. Si la AF persistía después de detener la ablación, la AF se sometió a cardioversión y el procedimiento finalizó.

#### Análisis estadístico

Los datos se presentan generalmente como medianas [rango intercuartílico]. Se usaron pruebas no paramétricas: la prueba de Wilcoxon para mediciones emparejadas, y las pruebas de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis para comparaciones entre 2 o más grupos de datos no emparejados, respectivamente. Se proporciona una (desviación estándar) media para datos con un valor n alto y distribución normal según la prueba de Saphiro-Wilk.

#### Resultados

*El algoritmo iFM-iAM detectó satisfactoriamente huellas rotacionales detectadas en señales ópticas únicas con alta sensibilidad y especificidad*

Ejemplos de mapas de “positivo de huella-rotor” y “positivo de singularidad de fase” (usados como “método de referencia”) a partir de las 5 ovejas se muestran en las figuras 15A-C, 16A-B. Muestran que el algoritmo clasificó como “positivo de huella rotacional” las ubicaciones cerca de los núcleos de rotores en deriva y reentradas en figura de ocho, también como activaciones de avance que finalmente se convirtieron en a reentradas en figura de ocho. Sin embargo, el algoritmo no detectó píxeles de “positivo de huella rotacional” cuando estaban presentes activaciones focales verdaderas o de frente de onda plano. Se analizaron casi 700,000 señales ópticas de 117 películas ópticas de alta calidad de 5 ovejas con PersAF (8 películas se excluyeron debido a calidad mejorable). Se probaron la sensibilidad y especificidad del algoritmo iFM/iAM para 8820 combinaciones diferentes de 5 parámetros para 3 niveles de tolerancia espacial (0/1,25/2,5 mm) y requiriendo que se cumplieran todos los criterios para varios ciclos consecutivos entre 2 y 5. Eso dio lugar a un total de 15,479,100 registros de datos (tabla 1). Combinaciones óptimas para cualquier número de parámetros (1-5) se presentan en la tabla 2. En las figuras/películas anteriormente mencionadas, se usó la combinación de parámetros que maximizaron la suma de sensibilidad y especificidad para una tolerancia de 1,25 mm [sensibilidad: 93,1(3,9)%; especificidad: 90,6(4,9)%]. Para aumentar adicionalmente la especificidad para los experimentos *in vivo* reportados en las siguientes secciones, usamos la combinación que maximizó la sensibilidad siempre que esa especificidad fuera  $\geq 97,5\%$  con una tolerancia de 2,5 mm. Esta combinación proporcionó 92,6(4,3)% de sensibilidad y 97,5(2,3)% de especificidad. La figura 15D muestra un resumen de las combinaciones óptimas de parámetros.

*Los cerdos desarrollaron efectivamente PersAF duradero*

Los cerdos desarrollaron PersAF después de 4,4[2,5-9,9] meses de HRAP (N=16. figura 17A). Los procedimientos de mapeo *in vivo* se realizaron después de 4,1[2,7-5,4] meses de PersAF (tiempo en 100% de carga AF: 7,0[5,0-8,1] meses; tiempo total dado que el comienzo del protocolo HRAP: 9,4[7,0-13,1] meses; peso: 96[82-108] kg). A medida que se desarrolló la AF, la ecocardiografía mostró una dilatación evidente de las cavidades auriculares (normalizada por kg). Por el contrario, las fracciones de expulsión de LV permanecieron normales. Los análisis histológicos de paredes libres de LA y RA en cerdos con PersAF encontraron niveles más altos de fibrosis que en los cerdos de operación simulada.

*Los mapas de iFM<sub>mediana</sub> localizan efectivamente regiones de piloto “de alta jerarquía” para suprimir la PersAF durante el suministro de radiofrecuencia*

En los 12 cerdos con PersAF que constituyeron el grupo de ablación, se realizaron 14 procedimientos de mapeo de alta densidad *in vivo* (2 cerdos se mapearon con meses de distancia) con 2 mapa biauriculares por procedimiento, y 13 procedimientos de ablación (un cerdo se sometió dos veces a la ablación). La figura 17B exhibe los resultados globales de mapeo y procedimientos de ablación. Un total de 4920(4435-5855) puntos se adquirieron por mapa biauricular, lo que llevó 92[82-98] minutos. El primer y el segundo mapa acabaron con 2,6[2,4-2,9] horas de distancia. Se encontraron sesenta y nueve regiones de piloto en los mapas obtenidos con el primer y el segundo conjunto de datos, donde 66/69 se colocaron (95,7%). Un total de 2,5[2,0-4,0] regiones de “alta jerarquía” se encontraron por mapa biauricular. Los valores máximos /de media de iFM<sub>mediana</sub> dentro de regiones de piloto eran 7,9[7,0-9,3] Hz y 7,3[6,5-8,1] Hz, respectivamente. Los gradientes correspondientes con sus entornos de “baja jerarquía” eran 2,7[2,2-3,3] Hz y 1,4[0,8-1,8] Hz, respectivamente. Véase la figura 17C para distribuciones regionales.

En 12 de los 13 procedimientos de ablación realizados (92.3%), la ablación de las regiones de “alta jerarquía” dio lugar a la supresión de PersAF después de 16,9[9,2-35,8] minutos del suministro de radiofrecuencia tras lo cual los primeros episodios de AF reinducidos duraron 7,8[0,3-11,9] minutos (figura 17D). Si un episodio reinducido durara  $\geq 10$  minutos, la ablación de regiones de “alta jerarquía” se reanudaría. La no sostenibilidad se consiguió después de un suministro de radiofrecuencia total de 20,4[12,8-44,0] minutos. Los episodios reinducidos de AF después del segundo y tercer intento de reinducción duraron solo 5,0[0,5-8,5] y 0,3[0,1-2,8] minutos, respectivamente.

La figura 18A exhibe un ejemplo de la estabilidad a medio plazo de mapas iFM y supresión de PersAF después de la

ablación de regiones de “alta jerarquía”. La figura 18B muestra el único procedimiento en el que la ablación no suprimió la PersAF. Sin embargo, el valor máximo ECG de 12 derivaciones ECG y valores medios de DF auricular mostraron que la ablación había modificado satisfactoriamente el sustrato AF. Las figuras 19A y 20 muestran un ejemplo de un cerdo que no fue sacrificado después de un procedimiento de ablación satisfactorio. Nuestro objetivo era cuantificar el tiempo que llevaría desarrollar la PersAF de nuevo. Es importante señalar, después de extirpar regiones de “alta jerarquía”, la carga AF cayó a 0 drásticamente. Luego, se reanudó el protocolo HRAP y llevó >3 semanas alcanzar el 100% de la carga AF de nuevo. Este hecho confirma que la ablación de regiones con altos valores de  $iFM_{mediana}$  modificó satisfactoriamente el sustrato que sustentaba el mantenimiento de PersAF. Adicionalmente, un cerdo se sometió a 2 procedimientos de mapeo con 78 días de distancia para probar la estabilidad de mapas de piloto a largo plazo. Las figuras 19B y 21 muestran cómo las mismas áreas estaban facilitando aparentemente la PersAF en ambos procedimientos. El papel piloto de estas áreas se demostró en el segundo procedimiento que incluía su ablación, con lo cual la PersAF se suprimió y ya no era inducible.

*Las huellas rotacionales iFM/iAM estaban presentes en cada región “de alta jerarquía” pero la mayoría fuera de ellas*

Las huellas rotacionales se detectaron por el algoritmo iFM/iAM en 24,9% [23,1%-27,6%] de señales auriculares. Debe mencionarse que estas huellas rotacionales se encontraron dentro o en la frontera de 69/69 regiones de “alta jerarquía”. Sin embargo, solo constituían alrededor de un cuarto del total de las señales de “positivo de huella rotacional”, dado que el 76,8% [70,5%-83,6%] se encontraron fuera de las regiones de “alta jerarquía”. Para intentar ser más específicos, el mismo análisis se repitió después de requerir que los criterios para la detección de huella rotacional se cumplieran para  $\geq 5$  ciclos consecutivos. Las huellas rotacionales se encontraron luego solo en 4,6% [4,2%-5,4%] de señales auriculares. Se encontraron dentro o en la frontera de 67/69 regiones de “alta jerarquía” (97,1%). De nuevo, la mayoría de las huellas rotacionales de  $\geq 5$  ciclos consecutivos se encontraron fuera de ellas (figura 17E). Esto sugiere que sin tener en cuenta la estabilidad temporal requerida para activaciones rotacionales, solo una minoría de ellas (aquellas con los valores de iFM promedio más altos) parece contribuir al mantenimiento de PersAF.

*Los mapas iFM<sub>mediana</sub> localizaron efectivamente regiones de piloto “de alta jerarquía” en casos recurrentes de PersAF en pacientes con AVP previo*

Probamos la capacidad de traslación del enfoque iFM/iAM en pacientes en 3 casos PersAF complejos con  $\geq 1$  procedimientos de ablación previos. La figura 22 muestra algunos ejemplos. De manera similar a los cerdos, las regiones demasiado grandes y rápidas de “alta jerarquía” impidieron el éxito de la ablación limitada para suprimir súbitamente la PersAF, lo que sugirió que la ablación por radiofrecuencia puede que no fuera la mejor estrategia para tratar algunos pacientes. Sin embargo, cuando se identificaron regiones de miocardio de alta jerarquía localizadas la ablación limitada (~10 min) consiguió la supresión de PersAF. Nueve meses después de la ablación, 2 de 3 permanecen en ritmo sinusal sin medicación antiarrítmica.

Algoritmo iFM/iAM para detectar huellas rotacionales: combinaciones probadas

Películas ópticas AF persistente	117						
Señales por película <sup>‡</sup>	5970 ± 156						
Señales totales	698,456						
<b>Parámetros</b>							
Mín. incl. iFM ciclos (parámetro_1)	0 (deshabilitado)	2	3	4	5	6	7
Umbral iAM (%) (parámetro_4)	0 (deshabilitado)	75	80	85	90	95	
Mín. incl. iAM ciclos (parámetro_3)	0 (deshabilitado)	1	2	3	4		
Mín. percentil <sup>§</sup> iFM (parámetro_5)	78						
Mín. exclusión iAM (%) (parámetro_2)	0 (deshabilitado)	5	15	25	35	45	100 (deshabilitado)
Combinaciones de parámetros probadas por película: 8820							
Se cumplieron todos los criterios para $\geq$	1 ciclo	2 ciclos	3 ciclos	4 ciclos	5 ciclos		
Tolerancia (min)	0	1.25	2.5				
Registros de datos por película	132,300						
Registros de datos totales	15,479,100						

iAM: Modulación de amplitud instantánea; iFM: Modulación de frecuencia instantánea

<sup>‡</sup> Resolución de cámara = 80x80=6400 píxeles; pero algunas áreas de esquina se ocultaron debido a la iluminación pobre o ausencia de tejido auricular

<sup>§</sup> Percentil iFM mín. sin incrementos de iFM junto con iAM  $\geq$  iAM Umbral para considerar una huella de rotor cuasiestacionario (serpenteante)

**Tabla 1**

Algoritmo iEM iAM para detectar buellos rotacionales. Parámetros óptimos

Tolerancia	#Parámetros	Umbral iAM (%) (parámetro_4)	Mín. inc. iFM ciclo (parámetro_1)	Mín. inc. iAM ciclos (parámetro_3)	Mín. percentil <sup>†</sup> iFM (%) (parámetro_5)	Mín. excursión iAM (parámetro_2)	Sensibilidad (%) <sup>f</sup>	Especificidad (%)	Suma (%) <sup>f</sup>
Maximización la zona de sensibilidad + especificidad	0 mm <sup>3</sup>	1	80	4			85,7 (12,3)	81,6 (34,6)	147,0 (10,0)
		2	80	3			87,7 (27,0)	73,1 (34,2)	125,4 (6,3)
		3	84	3			71,1 (34,3)	68,3 (8,3)	140,3 (27,0)
		4	86	3	2		73,1 (26,0)	72,6 (16,2)	141,8 (6,0)
		5	88	3	2	70	77,3 (9,4)	83,8 (16,7)	146,4 (6,0)
	1,25 mm <sup>3</sup>	1	86				77,8 (9,6)	70,8 (10,6)	145,1 (6,0)
		2	86	5			88,6 (6,5)	82,0 (12,1)	177,8 (12,7)
		3	86	3			83,0 (7,8)	76,3 (12,5)	165,3 (12,8)
		4	85	3			92,6 (6,3)	87,7 (20,6)	180,3 (12,9)
		5	86	4	2	70	82,4 (7,5)	81,6 (8,2)	182,2 (6,8)
	2,50 mm <sup>3</sup>	1	86				83,2 (1,0)	80,6 (14,5)	163,5 (6,2)
		2	86	5			86,2 (1,4)	81,6 (11,2)	184,1 (11,6)
		3	86	3			86,7 (2,1)	72,5 (13,4)	171,8 (11,8)
		4	86	3	2		85,4 (4,1)	76,3 (7,0)	180,3 (6,5)
		5	86	4	2	70	87,2 (3,0)	83,3 (6,2)	180,3 (6,5)
Maximización de sensibilidad con especificidad	0 mm <sup>3</sup>	1	N/A				N/A	N/A	N/A
		2	N/A	N/A			N/A	N/A	N/A
		3	N/A	N/A			N/A	N/A	N/A
		4	86	4	2	70	21,3 (7,0)	85,0 (12,8)	105,3 (7,5)
		5	86	4	2	70	21,3 (7,0)	85,0 (12,8)	105,3 (7,5)
	1,25 mm <sup>3</sup>	1	N/A				N/A	N/A	N/A
		2	N/A	7			23,4 (13,4)	87,2 (7,5)	110,6 (12,2)
		3	86	4			63,5 (11,7)	87,8 (6,5)	153,3 (10,2)
		4	86	6	2		76,7 (8,5)	95,8 (5,6)	172,3 (8,2)
		5	86	5	2	80	82,6 (1,6)	95,0 (2,7)	177,9 (6,6)
	2,50 mm <sup>3</sup>	1	N/A				N/A	N/A	N/A
		2	N/A	7			69,3 (18,1)	89,3 (3,6)	157,0 (16,2)
		3	86	4			81,6 (8,2)	85,0 (7,0)	166,3 (7,0)
		4	86	3	3		78,2 (6,1)	87,7 (4,1)	166,3 (5,3)
		5	86	4	3	80	86,0 (2,6)	85,3 (3,3)	171,0 (6,3)
Maximización de especificidad con sensibilidad	0 mm <sup>3</sup>	1	N/A				N/A	N/A	N/A
		2	N/A	N/A			N/A	N/A	N/A
		3	N/A	N/A	N/A		N/A	N/A	N/A
		4	86	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		5	86	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	1,25 mm <sup>3</sup>	1	86				87,7 (1,1)	78,3 (12,4)	173,5 (11,0)
		2	86	4			89,9 (0,0)	64,3 (12,1)	154,0 (11,2)
		3	86	3			96,4 (3,9)	81,4 (3,6)	178,3 (9,3)
		4	86	3	2		95,1 (5,8)	84,5 (7,5)	182,3 (6,7)
		5	75	4	3	70	85,4 (1,1)	86,4 (8,1)	171,7 (5,7)
	2,50 mm <sup>3</sup>	1	86				86,2 (1,6)	81,6 (13,2)	184,1 (11,2)
		2	86	5			86,7 (2,1)	72,5 (13,4)	171,8 (11,8)
		3	86	3			85,4 (4,1)	76,3 (7,0)	180,3 (6,5)
		4	86	3	2		87,2 (3,0)	83,3 (6,2)	180,3 (6,5)
		5	86	4	2	70	88,1 (6,2)	86,4 (1,6)	176,3 (6,3)

Los datos se expresan como medio (SD)

iAM: Modulación de amplitud instantánea iFM: Modulación de frecuencia instantánea

‡ Cabe mencionar que este parámetro independiente no sería lo suficientemente específico utilizado con señales eléctricas adquiridas in vivo debido a la modulación de amplitud producida por los cambios en el contacto de tejido de electrodo debido al catéter o desplazamiento respiratorio, contracción ventricular, etc.

\* Radio de un catéter de ablación convencional

† Diámetro de un catéter de ablación convencional

‡ Percentil iFM más. sin incremento de iFM junto con iAM ≥ iAM Umbral para considerar una buelta de rotar: cuasiestacionario /serpenteante

<sup>f</sup> Dos películas sin positivos verdaderos no se incluyeron para estas estadísticas descriptivas dado que no pudo calcularse la sensibilidad

Tabla 2

REIVINDICACIONES

1. Aparato médico, que incluye una sonda o catéter, adaptado para la inserción en un corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, preferiblemente con fibrilación auricular, de manera más preferible con fibrilación auricular persistente, incluyendo la sonda un cuerpo alargado, y uno o más electrodos de mapeo o fibras ópticas dispuestas en una parte distal del cuerpo, una memoria que tiene programas almacenados en la misma, una pantalla, y un procesador vinculado a la pantalla que está acoplado para acceder a la memoria para ejecutar los programas, caracterizado porque el procesador puede conectarse para recibir una entrada proporcionada por los electrodos de mapeo o fibras ópticas, en el que los programas hacen que el procesador realice las etapas de obtener una única o múltiples señales unipolares eléctricas o señales ópticas desde un único objetivo o múltiples objetivos secuenciales en el corazón a través de los electrodos de mapeo o fibras ópticas, generar un mapa electroanatómico basado en los datos eléctricos u ópticos asignados en un único o múltiples puntos cardíacos, y en el que los programas son capaces de realizar las siguientes etapas:
- a. detectar activaciones a través de i) las señales unipolares eléctricas o ii) las señales ópticas;
- b. obtener la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) a partir de las activaciones de la etapa a) para cada i) señal eléctrica unipolar o ii) señal óptica, calculando la recíproca de los intervalos entre activaciones consecutivas, preferiblemente en segundos; y obtener la señal de modulación de amplitud instantánea (iAM) a partir de la secuencia de excursiones de amplitud de i) las deflexiones negativas que contienen activaciones en cada señal eléctrica unipolar o ii) las fases ópticas 0 que contienen activaciones en cada señal óptica: en el que cuanto más baja es una excursión de amplitud, más alto es su valor correspondiente en la señal iAM y viceversa;
- c. detectar intervalos que exhiben la huella de actividad rotacional caracterizados por A) aumento simultáneo en iFM e iAM (alcanzando un determinado umbral de iAM), lo que es indicativo de rotores en deriva que se aproximan a un punto cardíaco o B) valores de iAM e iFM simultáneamente altos, lo que es indicativo de rotores estacionarios o rotores que serpentean alrededor de un punto cardíaco;
- d. calcular la media, mediana o un valor de percentil específico (por ejemplo percentil 90) de cada señal iFM obtenida en la etapa b), y obtener un mapa mediante interpolación de tales valores en cada uno de los puntos usados para generar el mapa, y usar tal mapa para detectar puntos cardíacos en los que tales valores de media, medianos o de percentil específico son más altos que aquellos en su entorno, considerándose tales puntos cardíacos como las regiones que conducen potencialmente la fibrilación cardíaca ("pilotos" o regiones de "alta jerarquía"); y
- e. presentar el mapa electroanatómico en la pantalla de cualquier manera en la que el "piloto" o regiones de "alta jerarquía" detectadas en la etapa d) y los puntos cardíacos que exhiben la huella de actividad rotacional detectados en la etapa c) puedan identificarse en el corazón de un sujeto.
2. Aparato médico según la reivindicación 1, en el que dichos intervalos de la etapa c) se seleccionan tras cumplir al menos una de las condiciones A o B:
- Condición A: un aumento simultáneo en iFM e iAM, lo que es indicativo de rotores en deriva que se aproximan a un punto cardíaco, en el que preferiblemente la siguiente condición lógica debe cumplirse preferiblemente: aumentar iFM(t) durante al menos parámetro\_1 ciclos Y [(aumentar iAM(t) con una excursión mínima de parámetro\_2 % durante al menos parámetro\_3 ciclos alcanzando al menos parámetro\_4 %) O iAM(t)  $\geq$  parámetro\_4 %];
- Condición B: valores simultáneos de iAM e iFM altos, lo que es indicativo de rotores estacionarios o rotores que serpentean alrededor de un punto cardíaco, en el que preferiblemente la siguiente condición lógica debe cumplirse preferiblemente: iFM(t)  $\geq$  parámetro\_5 percentil E iAM(t)  $\geq$  parámetro\_4 % durante al menos 2 ciclos.
3. Aparato médico según la reivindicación 1 o 2, en el que las activaciones de la etapa a) se detectan calculando en primer lugar i) la(s) señal(es) de "pendiente negativa absoluta" (ANS) que se obtiene(n) como el valor absoluto de la derivada temporal de una única o múltiples señales unipolares eléctricas obtenidas a través de un único o múltiples electrodos de mapeo, en los intervalos con pendientes negativas y asignando un valor 0 en los intervalos con pendientes positivas; o calculando en primer lugar ii) la(s) señal(es) de "pendiente positiva absoluta" (APS) que se obtiene(n) como el valor absoluto de la derivada temporal de una única o múltiples señales ópticas obtenidas a través de una única o múltiples fibras ópticas, en los intervalos con pendientes positivas y asignando un valor 0 en los intervalos con pendientes negativas.
4. Aparato médico según la reivindicación 1 o 2, en el que la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular, y en el que los intervalos entre activaciones consecutivas auriculares durante la fibrilación auricular para

proporcionar la señal iFM se calculan detectando en primer lugar y excluyendo las deflexiones negativas auriculares falsas debidas al campo lejano eléctrico ventricular en una señal eléctrica unipolar adquirida a partir de una aurícula de un corazón de un sujeto durante la fibrilación auricular, en el que tal exclusión de las deflexiones negativas auriculares falsas comprende las siguientes etapas:

5 a. obtener una señal eléctrica bipolar a partir de 2 señales eléctricas unipolares auriculares adquiridas a partir de dos ubicaciones auriculares en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular a través de al menos dos electrodos, y obtener una señal de ECG de superficie simultánea o una señal ventricular simultánea adquirida en el mismo corazón a través de al menos un electrodo;

10 b. detectar intervalos que contienen deflexiones negativas auriculares unipolares falsas como intervalos cuando simultáneamente: i) las señales eléctricas unipolares desde las aurículas adquiridas en la etapa a) presentan pendiente negativa; ii) la señal de ECG de superficie simultánea o la señal ventricular simultánea adquirida en la etapa a) exhibe activación ventricular; y iii) la señal eléctrica bipolar indicada en la etapa a) contiene tensiones insignificantes;

15 en el que la señal de modulación de frecuencia instantánea (iFM) se calcula entonces como la recíproca de los intervalos entre activaciones consecutivas auriculares durante la fibrilación auricular después de descartar activaciones contenidas en las deflexiones negativas auriculares unipolares falsas detectadas en la etapa b).

20 5. Aparato médico según la reivindicación 1 o 2, en el que la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular, y en el que las activaciones auriculares en señales eléctricas unipolares adquiridas a partir de las aurículas de un sujeto con fibrilación auricular para proporcionar las señales iFM se detectan mediante un método que comprende las siguientes etapas:

25 a. obtener una señal eléctrica bipolar a partir de 2 señales eléctricas unipolares auriculares adquiridas a partir de dos ubicaciones auriculares en el corazón del sujeto durante la fibrilación auricular a través de al menos dos electrodos, y obtener una señal de ECG de superficie simultánea o una señal ventricular simultánea adquiridas en el mismo corazón a través de al menos un electrodo;

30 b. aplicar un método de sustracción de campo lejano ventricular a la señal unipolar auricular adquirida en la etapa a) (por ejemplo usando análisis de componentes principales para estimar la señal de campo lejano ventricular);

35 c. calcular la señal ANS a partir de la señal obtenida después de realizar la etapa b) como se describe en la reivindicación 3;

40 d. detectar máximos locales en la señal ANS; en el que los tiempos en los cuales se detectan los máximos locales se consideran activaciones auriculares potenciales;

e. rechazar las activaciones auriculares falsas contenidas en las deflexiones unipolares negativas auriculares falsas residuales detectadas como se describe en la reivindicación 4; y

45 f. identificar las activaciones usadas para calcular la señal iFM.

50 6. Aparato médico según la reivindicación anterior, en el que dichos máximos locales de acuerdo con la etapa d) se seleccionan tras cumplir tanto con la condición A, una altura y prominencia mínimas, como con la condición B, una separación mínima de los máximos locales detectados anterior y siguiente:

Condición A: *Altura y prominencia mínimas* =

máx {parámetro\_1, parámetro\_2 · P<sub>95</sub> (ANS)}

55 en el que el percentil 95 de valores de señal ANS se usa como referencia en lugar del valor máximo y el parámetro\_1 se usa como umbral de nivel de ruido, y en el que preferiblemente parámetro\_1=0,03 y parámetro\_2=0,05;

Condición B:

60 *Separación mín. entre activaciones* =

$$= \max \left\{ \text{parámetro}_3 \text{ ms}, \frac{1000}{\text{parámetro}_4 \cdot \text{mediana} \{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}} \text{ ms} \right\}$$

o alternativamente, condición B:

*Separación mín. entre activaciones =*

5

$$= \max \left\{ \text{parámetro}_3 \text{ ms}, \frac{1000}{\text{parámetro}_4 \cdot \min\{DF_{UNI}, DF_{ANS}, DF_{BIP}\}} \text{ ms} \right\}$$

en el que  $DF_{UNI}$  es la frecuencia dominante de la señal eléctrica unipolar,  $DF_{ANS}$  la frecuencia dominante de la señal *ANS* y  $DF_{BIP}$  la frecuencia dominante de la señal eléctrica bipolar, y en el que preferiblemente  $\text{parámetro}_3=50$  y  $\text{parámetro}_4=1,95$ ;  $DF_{UNI}$ ,  $DF_{ANS}$  y  $DF_{BIP}$  se calculan como las frecuencias con el pico más alto en la transformada de Fourier o la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales unipolares, *ANS* y bipolares, respectivamente; PSD se calcula mediante cualquier método conocido (por ejemplo periodograma de Welch).

10

15 7. Aparato médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la fibrilación cardíaca es fibrilación auricular o ventricular, y el método usado para detectar activaciones cardíacas en señales ópticas adquiridas a partir del corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, preferiblemente con fibrilación auricular, de manera más preferible con fibrilación auricular persistente, para proporcionar las señales iFM, comprende las siguientes etapas:

20

a. calcular la(s) señal(es) APS como se describe en la reivindicación 3 a partir de una o más señales ópticas a partir del corazón, o de una parte del corazón tal como una aurícula, ambas aurículas, un ventrículo o ambos ventrículos, del sujeto obtenidas a través de un dispositivo con una o más fibras ópticas incrustadas; y

25

b. detectar máximos locales en la(s) señal(es) APS, en el que los tiempos en los cuales se detectan los máximos locales se consideran activaciones cardíacas potenciales.

30 8. Aparato médico según la reivindicación anterior, en el que dichos máximos locales de acuerdo con la etapa b) se seleccionan tras cumplir tanto con la condición A, una altura y prominencia mínimas, como con la condición B, una separación mínima de los máximos locales detectados anterior y siguiente:

35

Condición A: *Altura y prominencia mínimas = parámetro\_1 · P<sub>95</sub>(APS)*

en el que el percentil 95 de valores de señal APS se usa como referencia en lugar del valor máximo, y en el que preferiblemente,  $\text{parámetro}_1=0,02$

40

Condición B:

*Separación mín. entre activaciones =*

45

$$= \max \left\{ \text{parámetro}_2 \text{ ms}, \frac{1000}{\text{parámetro}_3 \cdot \min\{DF_{\text{óptica}}, DF_{APS}\}} \text{ ms} \right\}$$

en el que  $DF_{\text{óptica}}$  es la frecuencia dominante de la señal óptica y  $DF_{APS}$  la frecuencia dominante de la señal APS, y en el que preferiblemente  $\text{parámetro}_2=50$  y  $\text{parámetro}_3=1,95$ ;  $DF_{\text{óptica}}$  y  $DF_{APS}$  se calculan como las frecuencias con el pico más alto en la transformada de Fourier o la densidad espectral de potencia (PSD) de la señal óptica y señal APS respectivamente; PSD se calcula mediante cualquier método conocido (por ejemplo periodograma de Welch).

50

9. Programa informático para el procesamiento por un ordenador, en el que dicho programa informático identifica el "piloto" o regiones de "alta jerarquía" y/o puntos cardíacos con activaciones rotacionales en el corazón de un sujeto con fibrilación cardíaca, en el que dicho programa informático realiza todas las etapas indicadas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y preferiblemente presenta un mapa electroanatómico de cualquier manera en la que el "piloto" o "regiones de alta jerarquía" y los puntos cardíacos que exhiben la huella de actividad rotacional en el corazón de un sujeto puedan identificarse.

55

10. Medio legible por ordenador que tiene integrado en el mismo un programa informático según la reivindicación 9.

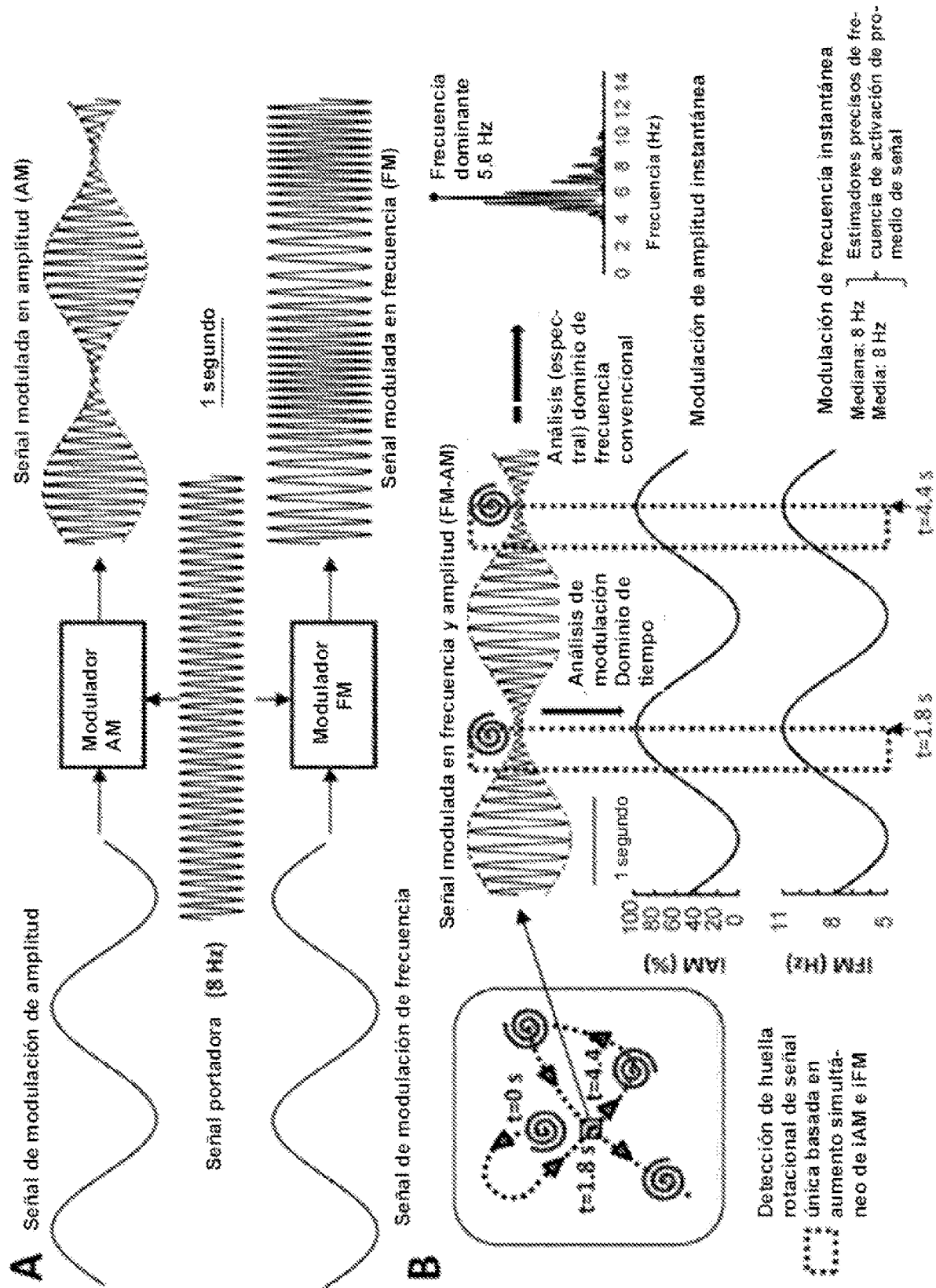


Figura 1

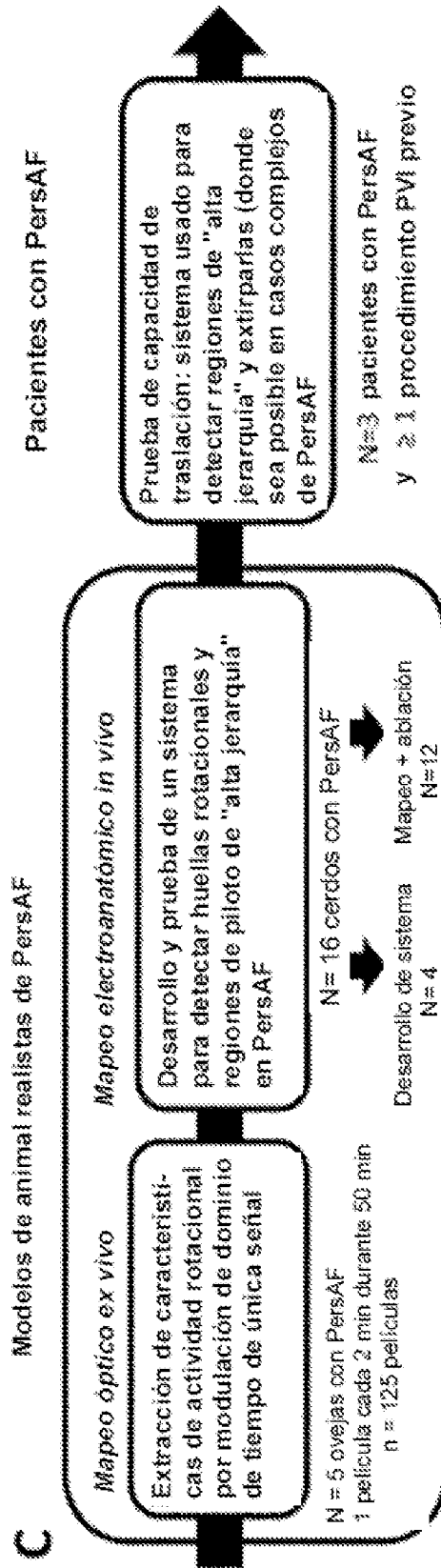


Figura 1 (continuación)

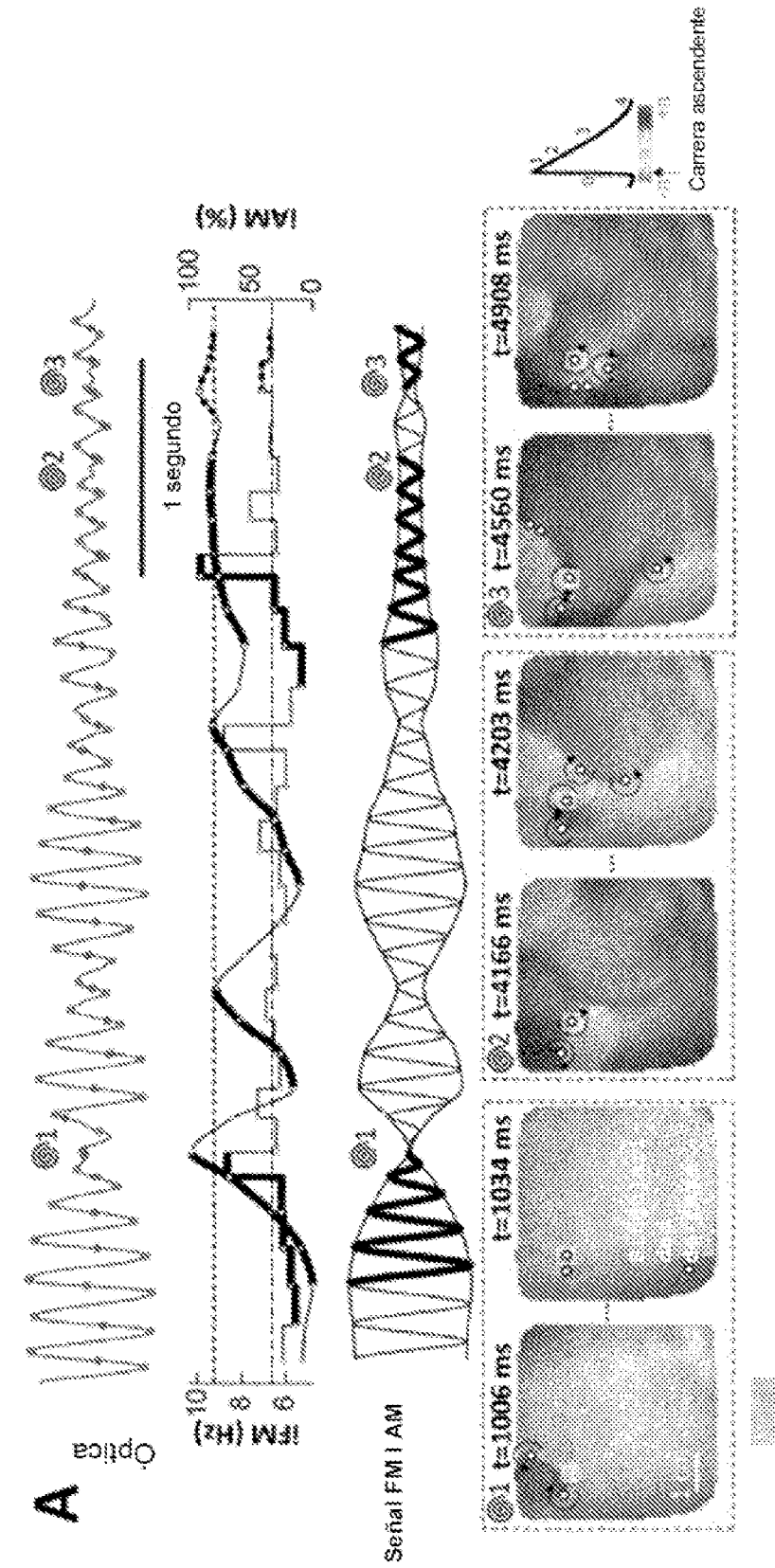


Figura 2

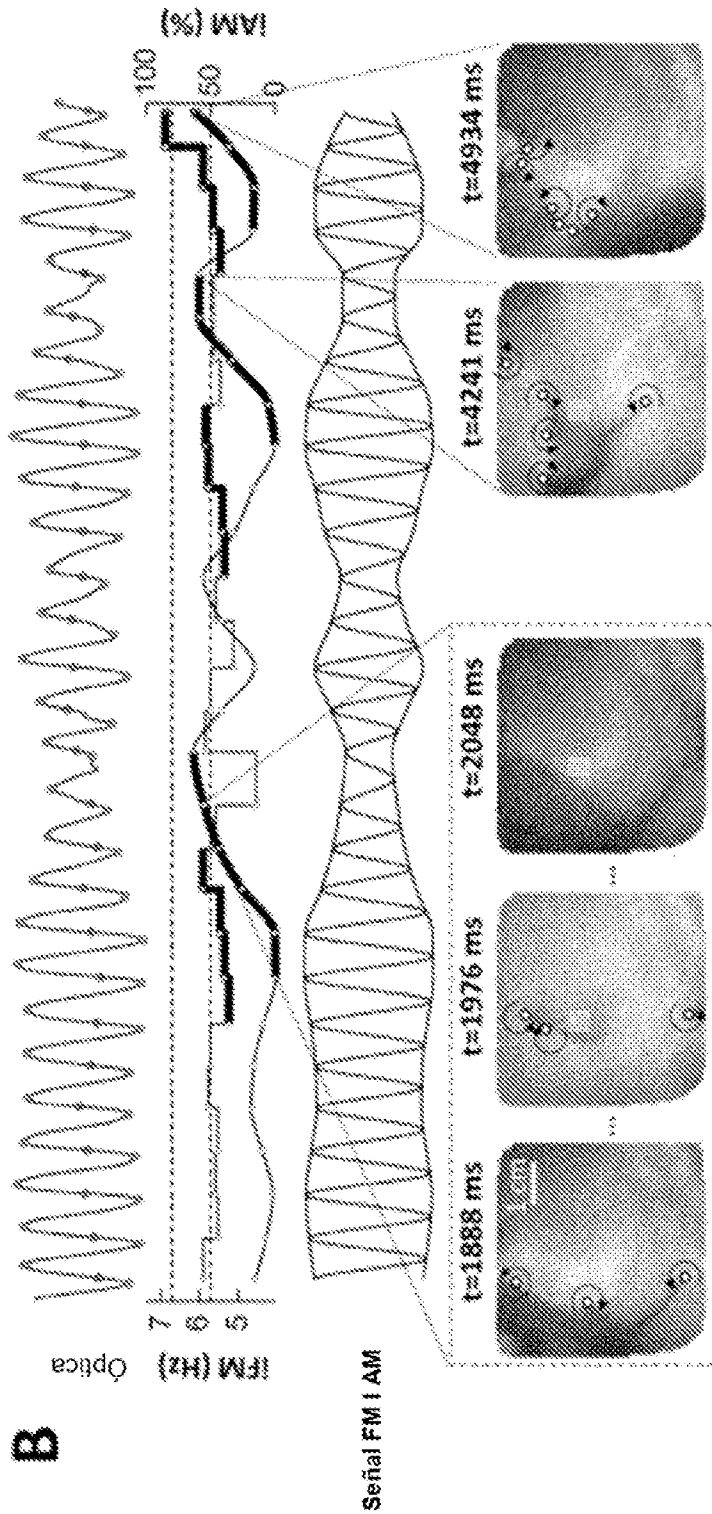


Figura 2 (continuación)

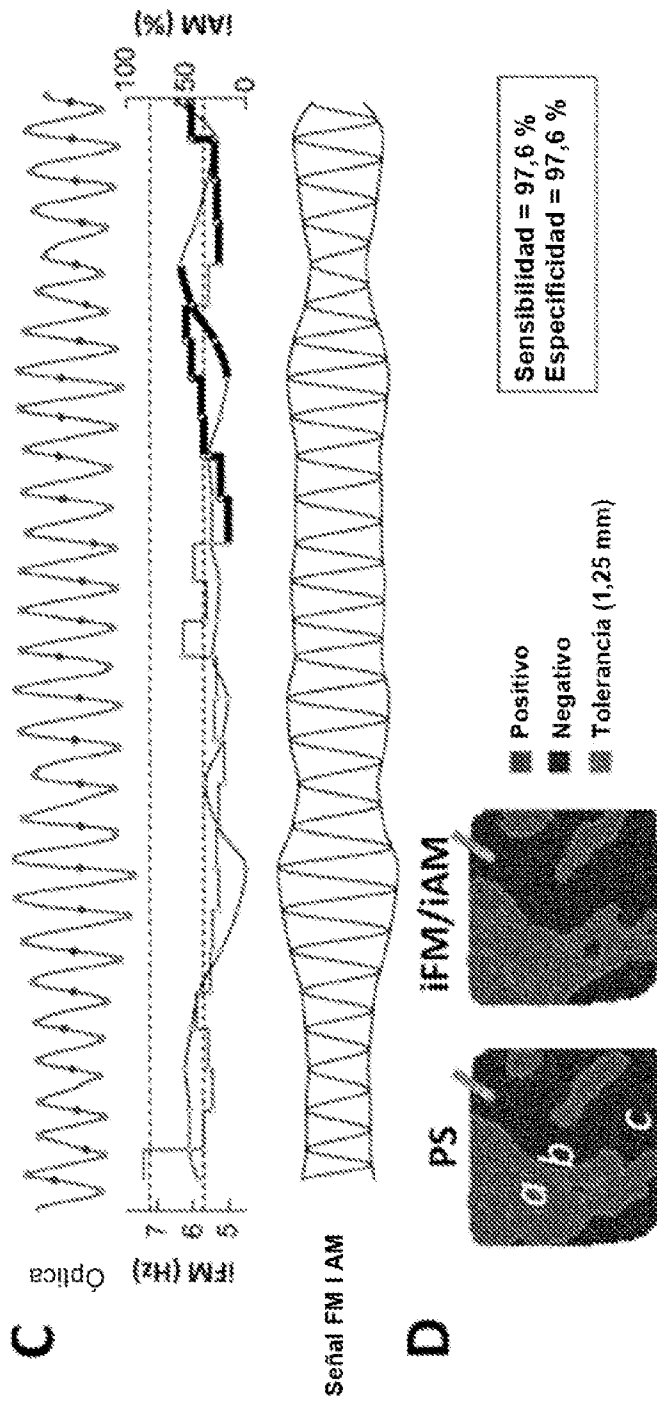


Figura 2 (continuación)

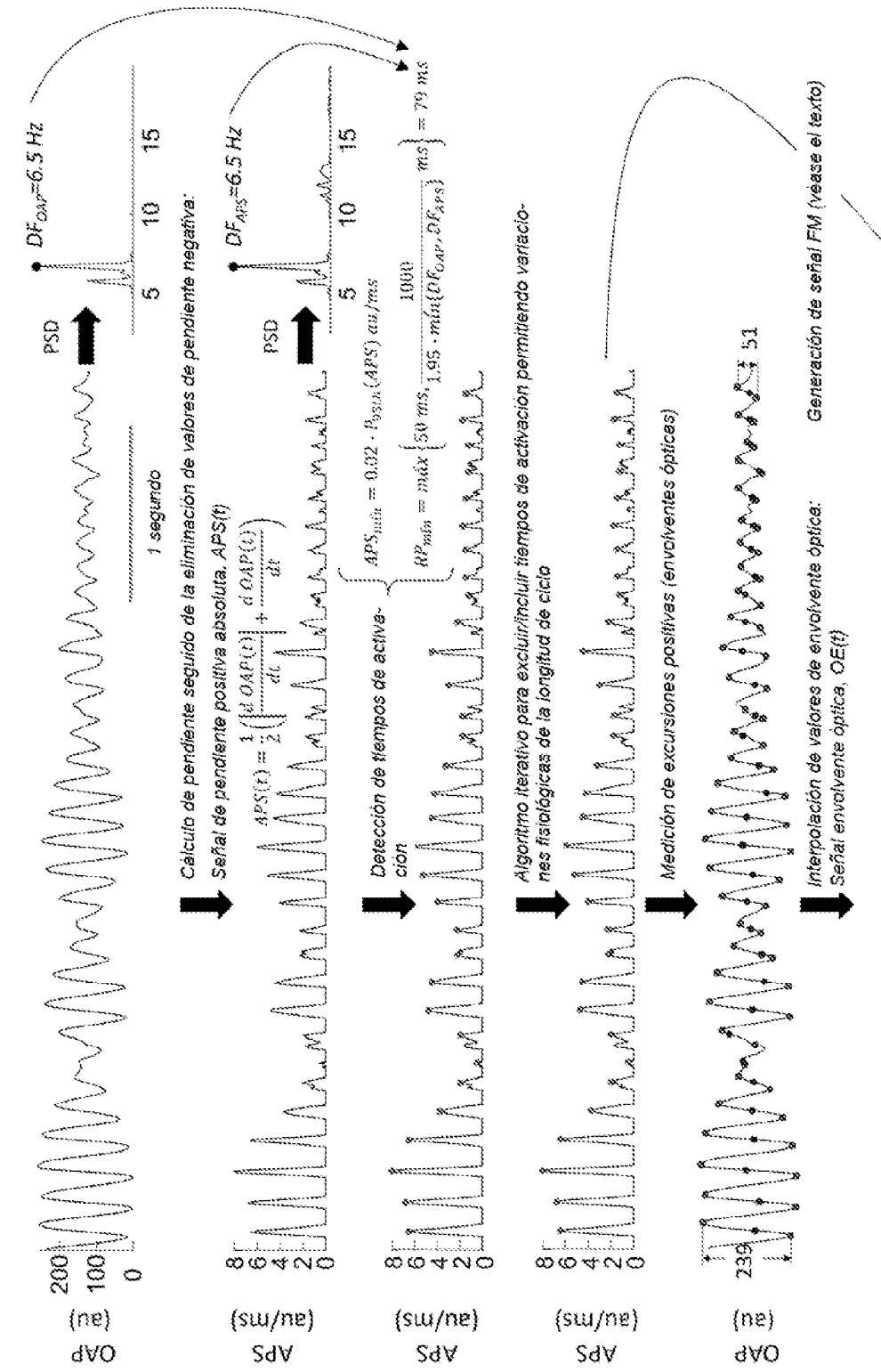


Figura 3

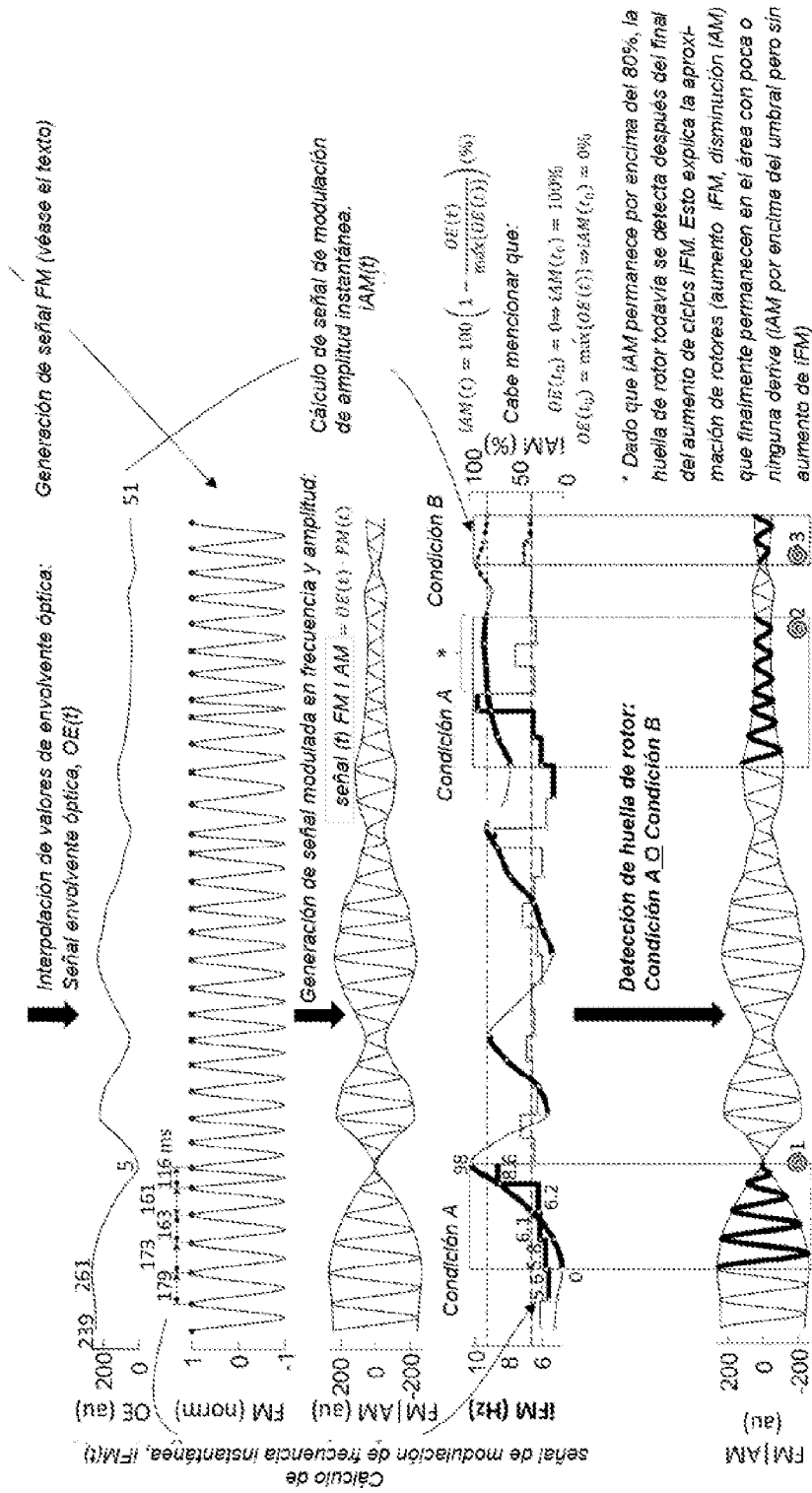


Figura 3 (continuación)

Parámetros en este ejemplo:  
 Aumento mín. ciclos de IFM: 4  
 Excursión IAM mín: 25%  
 Aumento mín. ciclos de IAM: 3  
 Umbral IAM: 80%  
 Percentil mín. IFM: 70

**Condición A (intervalo de rotor en deriva):**  
 aumento IFM(t)  $\geq$  4 ciclos  $\underline{Y}$  / (IAM(t) aumenta  $\geq$  25 % durante  $\geq$  3 ciclos alcanzando  $\geq$  80 %)  $\circ$   $\underline{O}$  / (IAM(t)  $\geq$  80 %)

**Condición B (intervalo de rotor cuasiestacionario/rotor serpenteante):**  
 IFM(t)  $\geq$  percentil 70  $\underline{Y}$  / IAM(t)  $\geq$  80 % durante al menos 2 ciclos

Figura 3 (continuación)

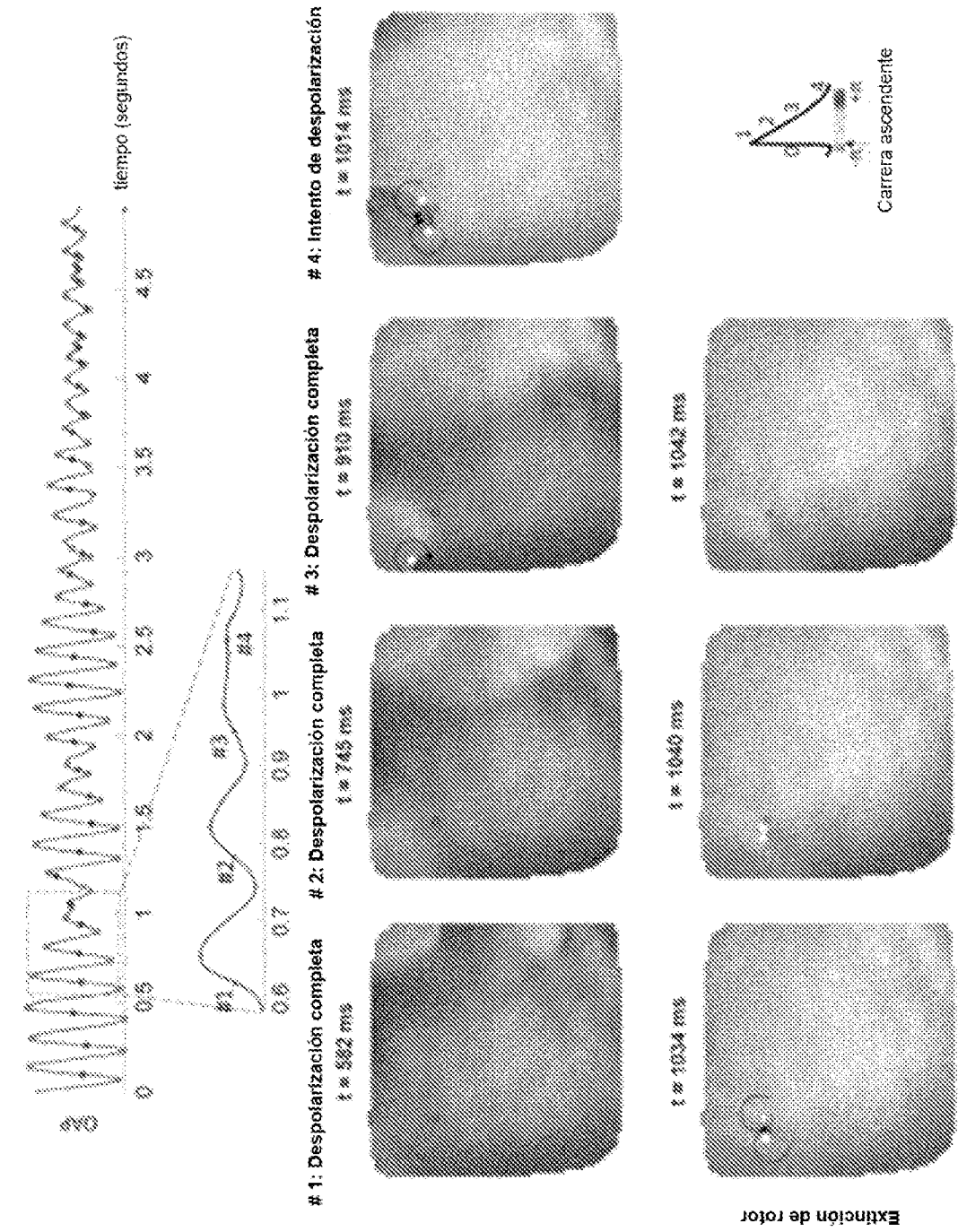
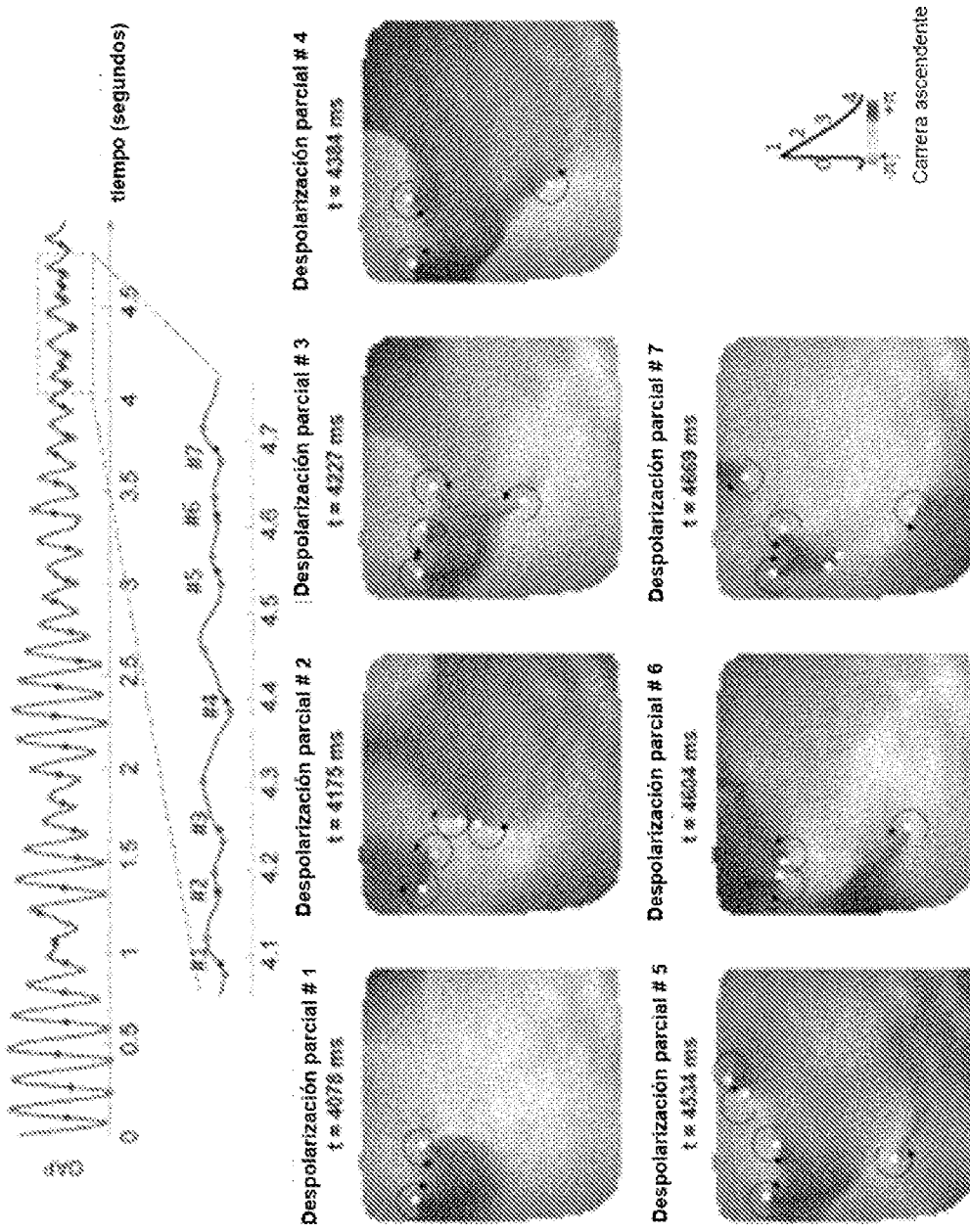


Figura 4

**B**

Figura 4 (continuación)



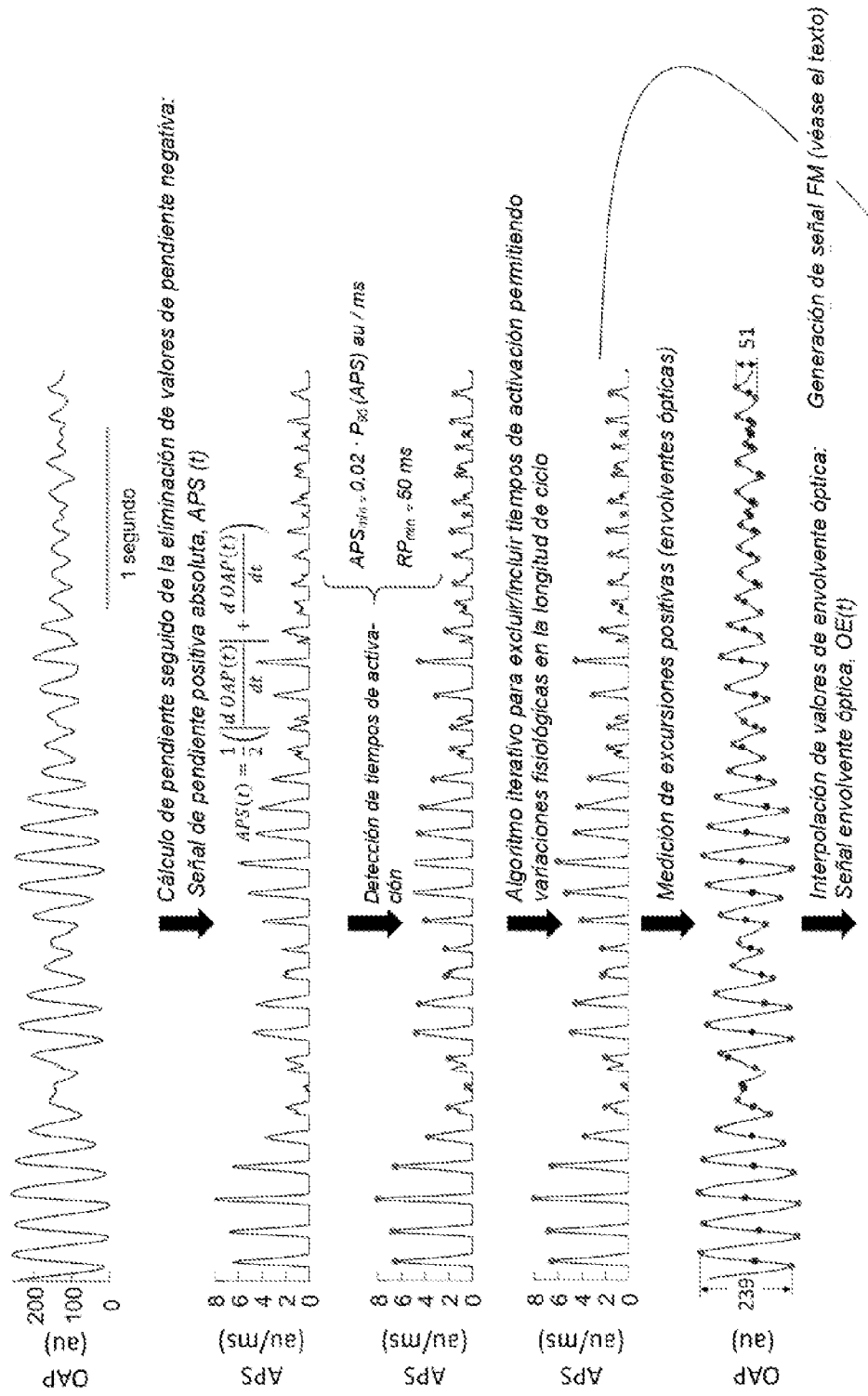


Figura 5

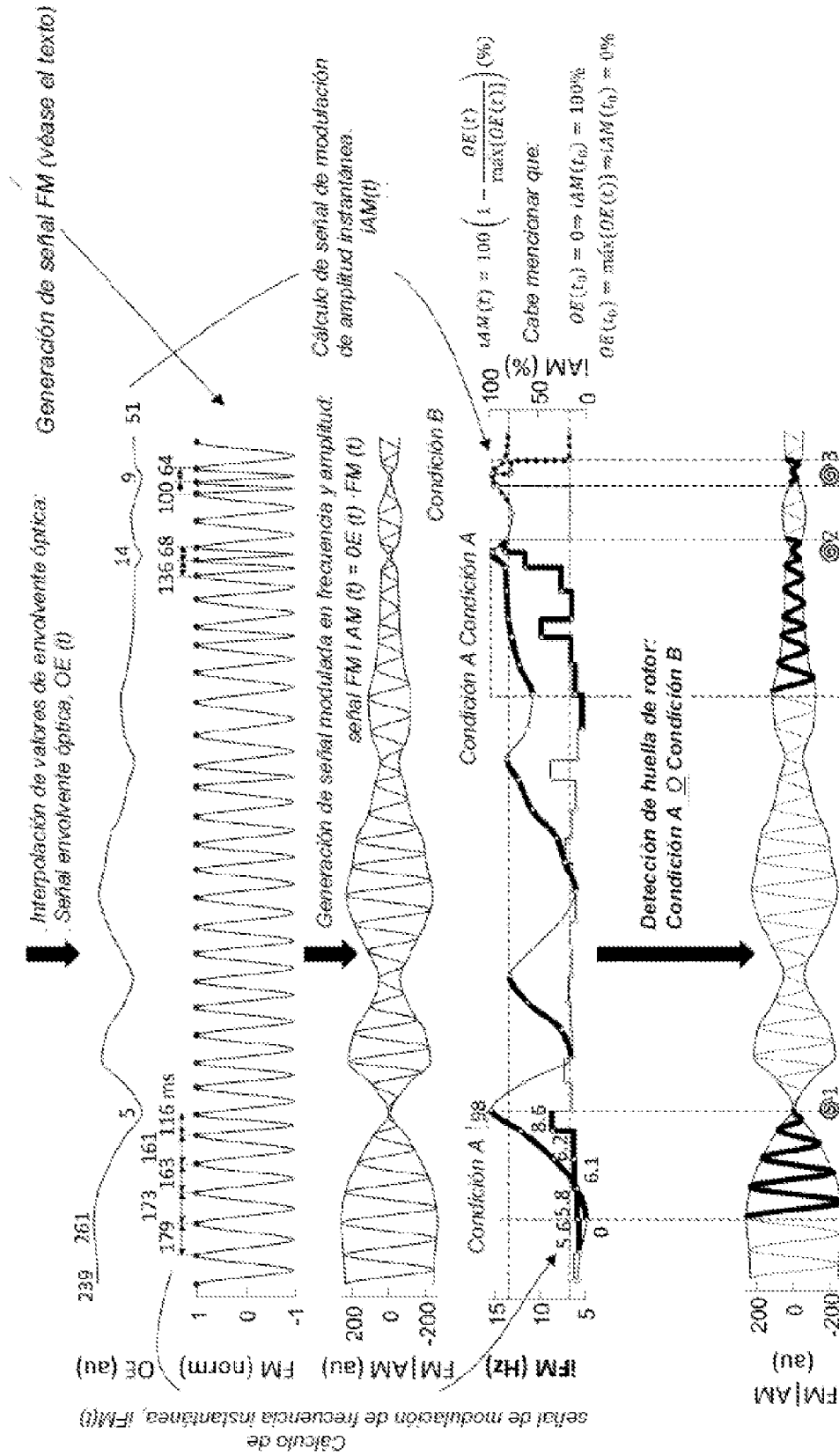


Figura 5 (continuación)

Parámetros en este ejemplo:  
 Aumento min. ciclos de IFM: 4  
 Excursión IAM min: 25 %  
 Aumento min. ciclos de IAM: 3  
 Umbral IAM: 80 %  
 Percentil min. IFM: 70

**Condición A (intervalo de rotor en deriva):**  
 aumento IFM(t)  $\geq$  4 ciclos  $\wedge$  [IFM(t) aumenta  $\geq$  25 % durante  $\geq$  3 ciclos alcanzando  $\geq$  80 %]  $\cap$  [IAM(t)  $\geq$  80 %]

**Condición B (intervalo de rotor cuasiestacionario/rotor serpenteante):**  
 IFM(t)  $\geq$  percentil 70  $\wedge$  IAM(t)  $\geq$  80 % durante al menos 2 ciclos

Figura 5 (continuación)

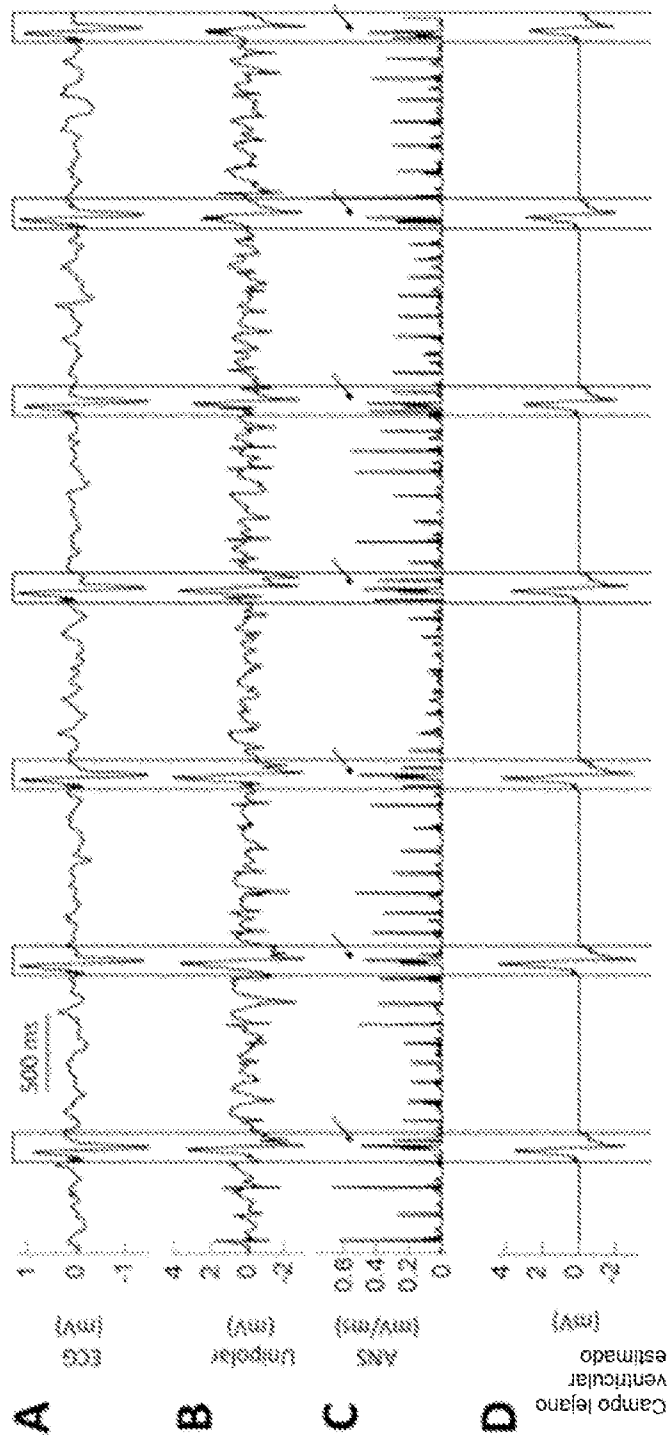


Figura 6

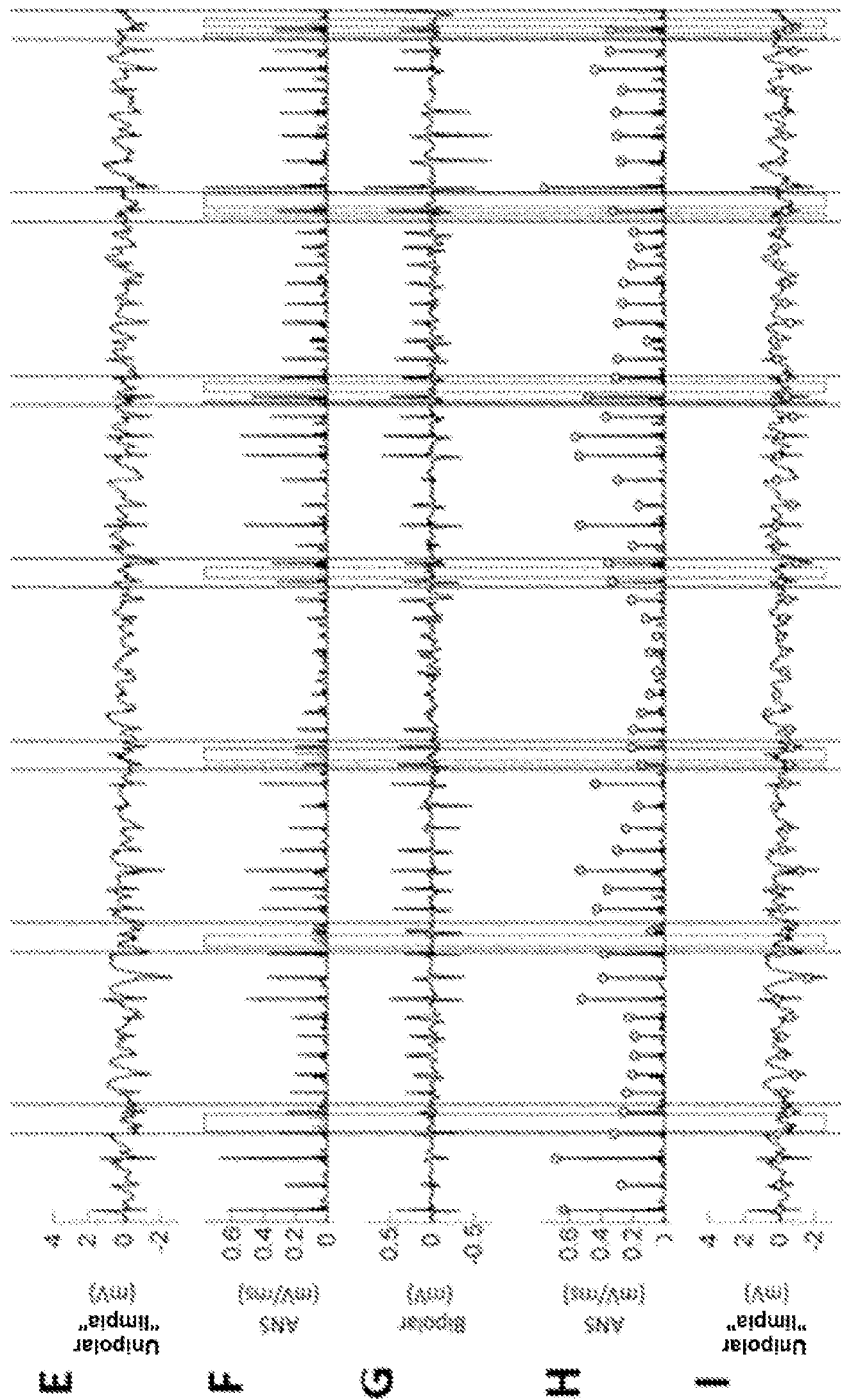


Figura 6 (continuación)

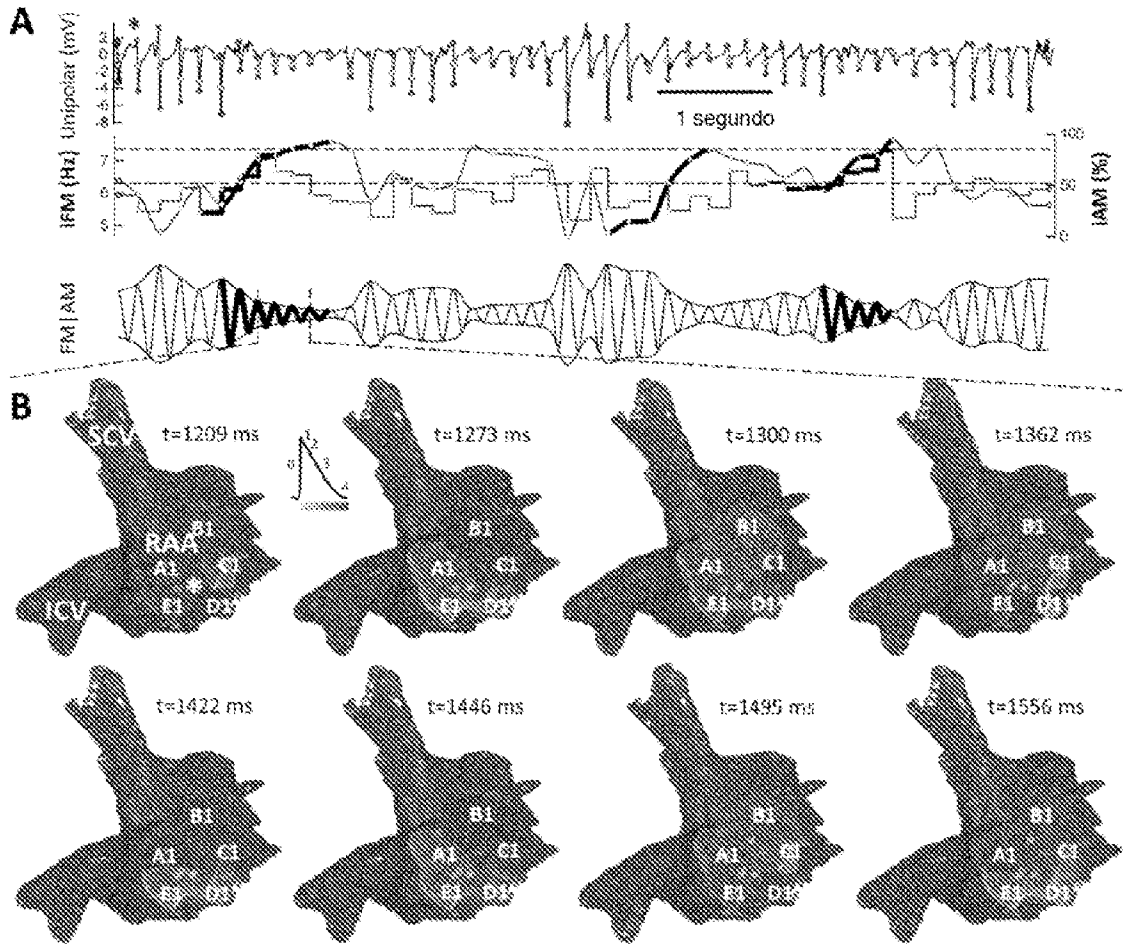


Figura 7

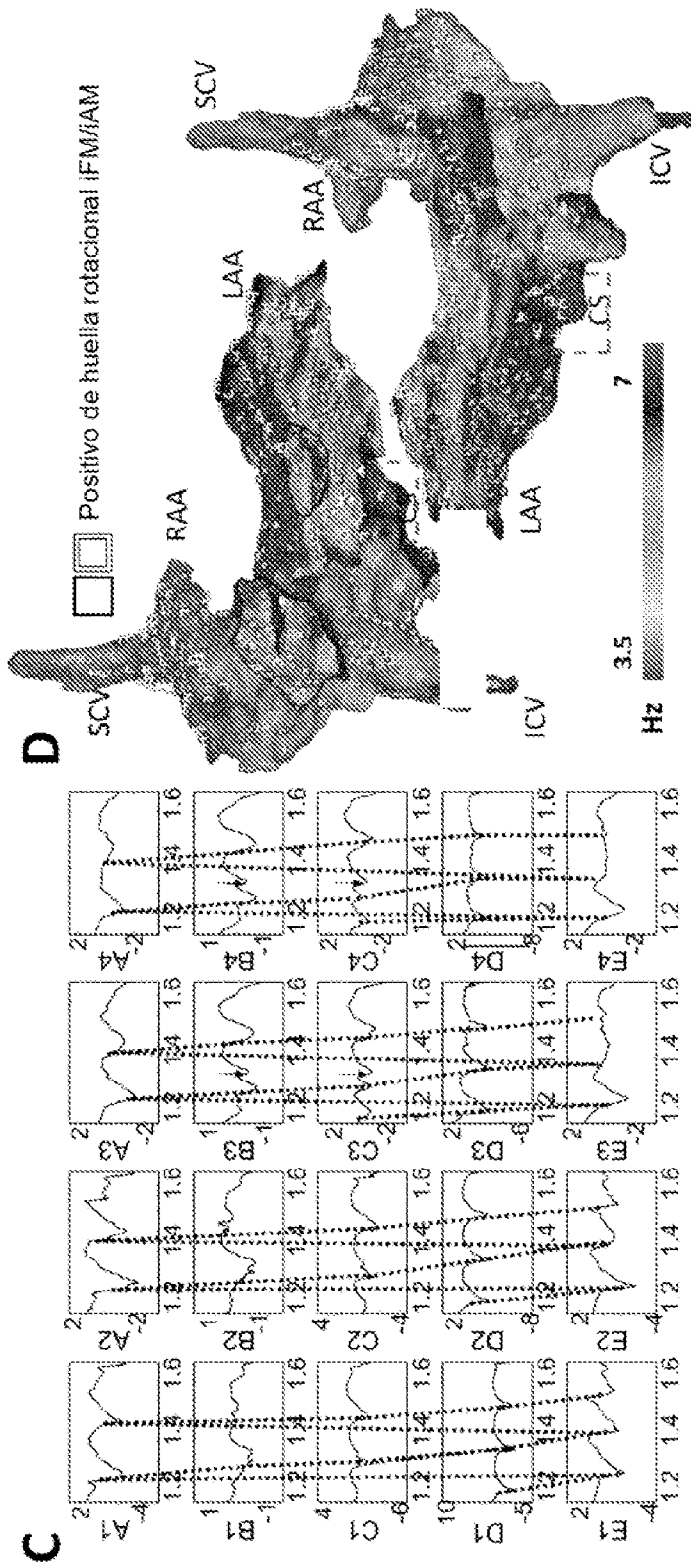


Figura 7 (continuación)

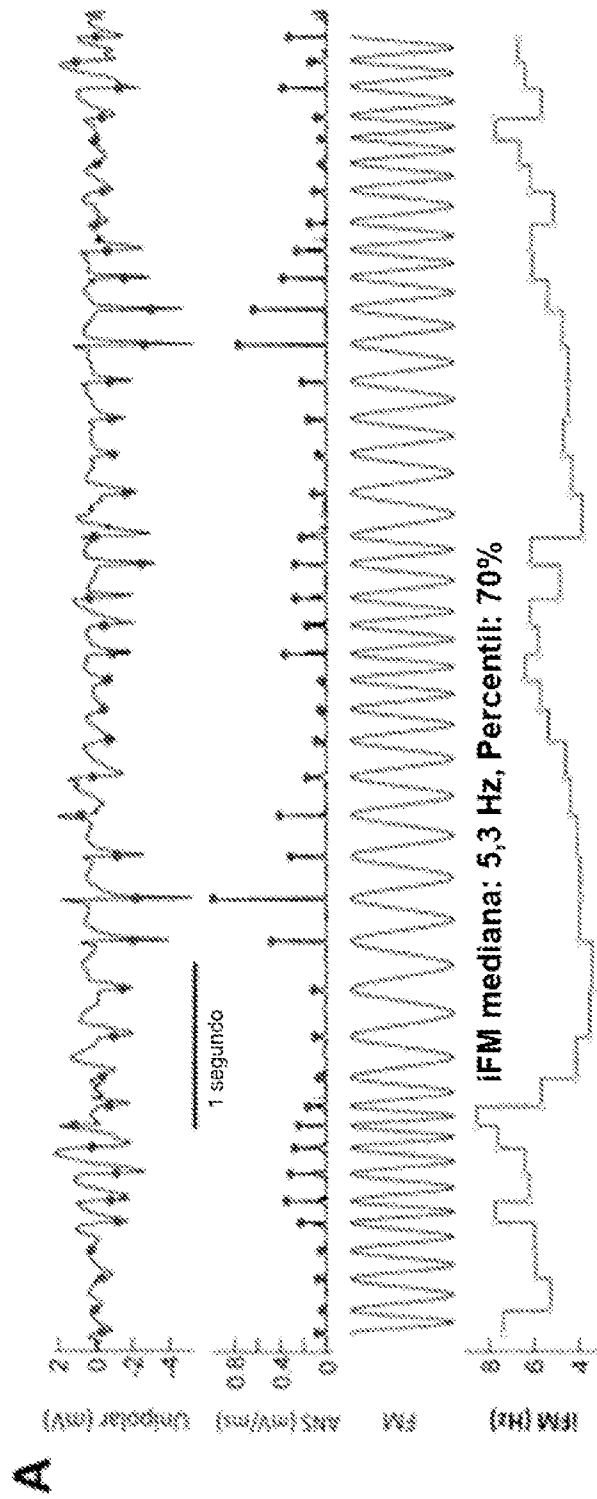


Figura 8

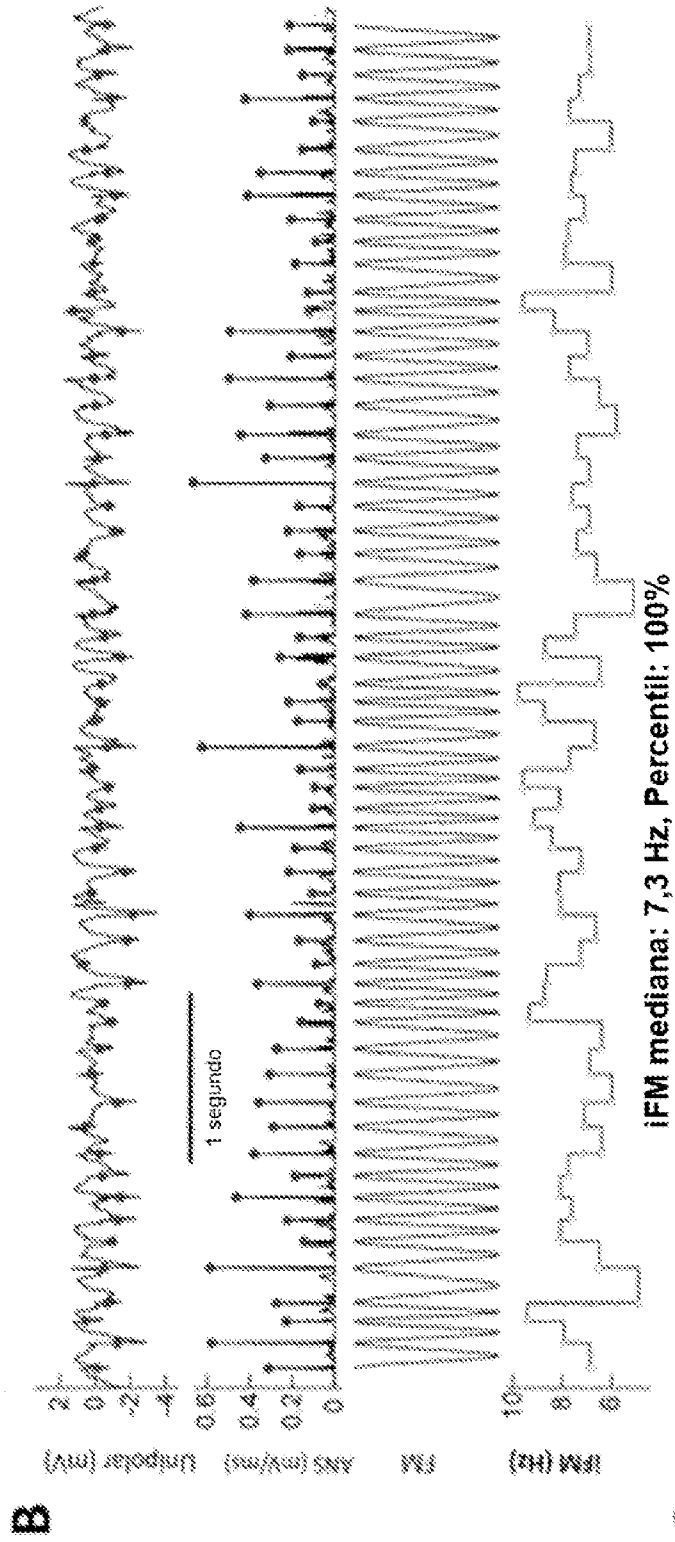


Figura 8 (continuación)

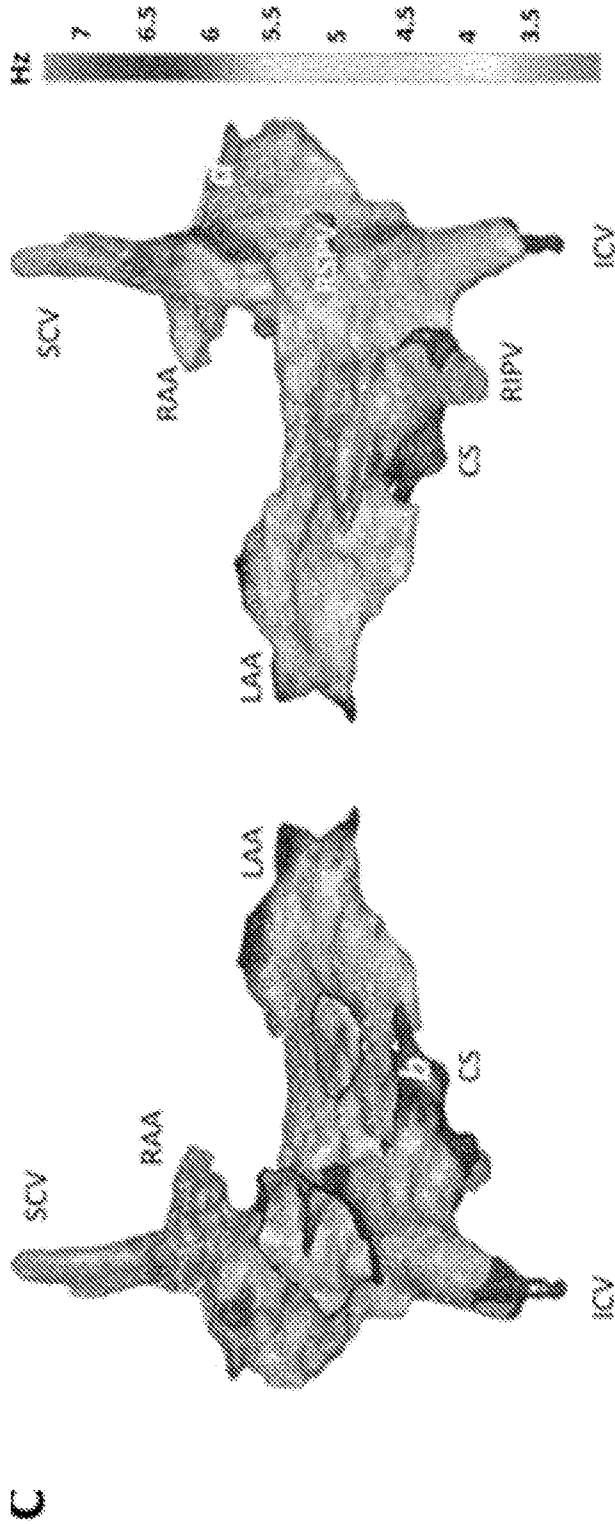


Figura 8 (continuación)

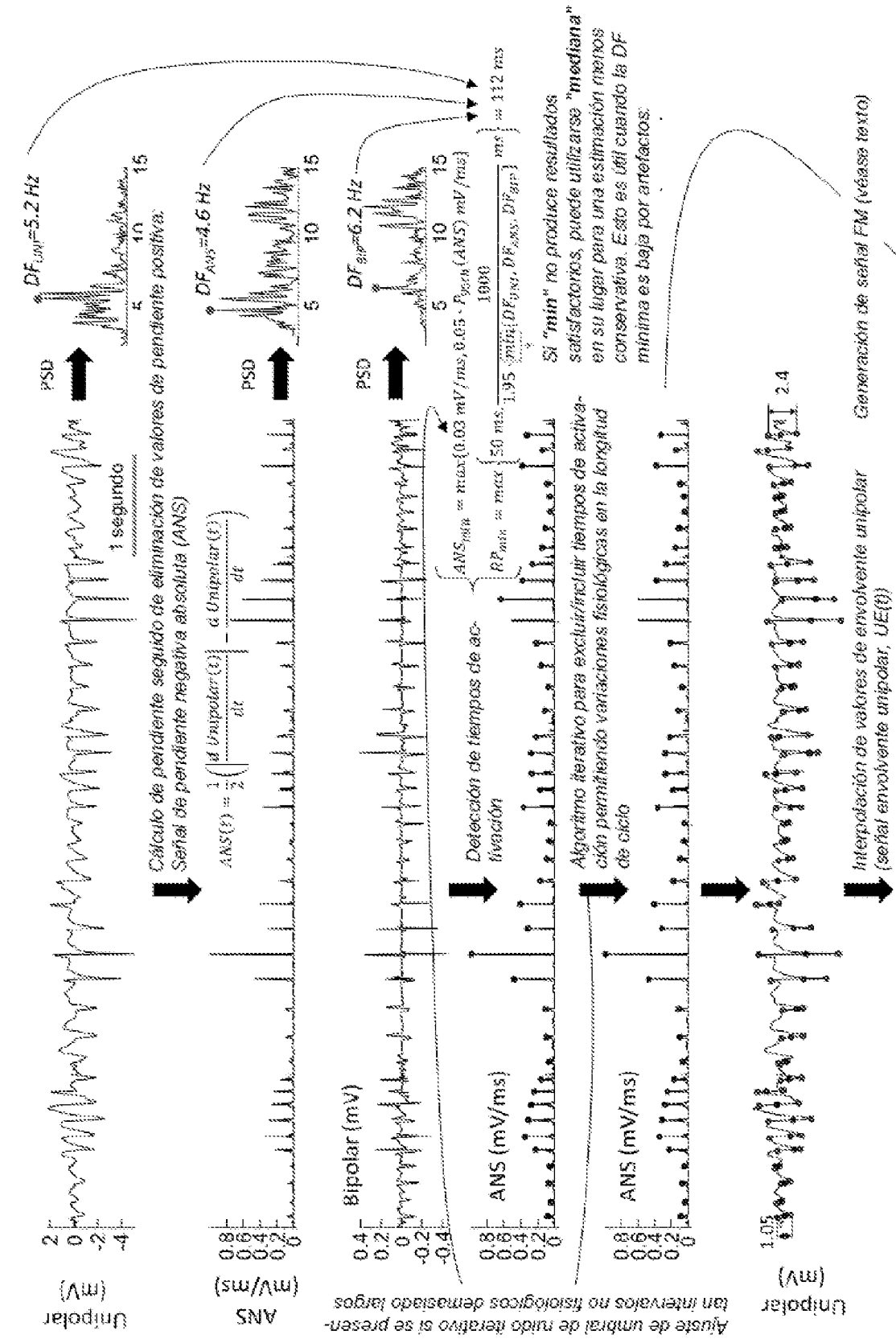


Figura 9

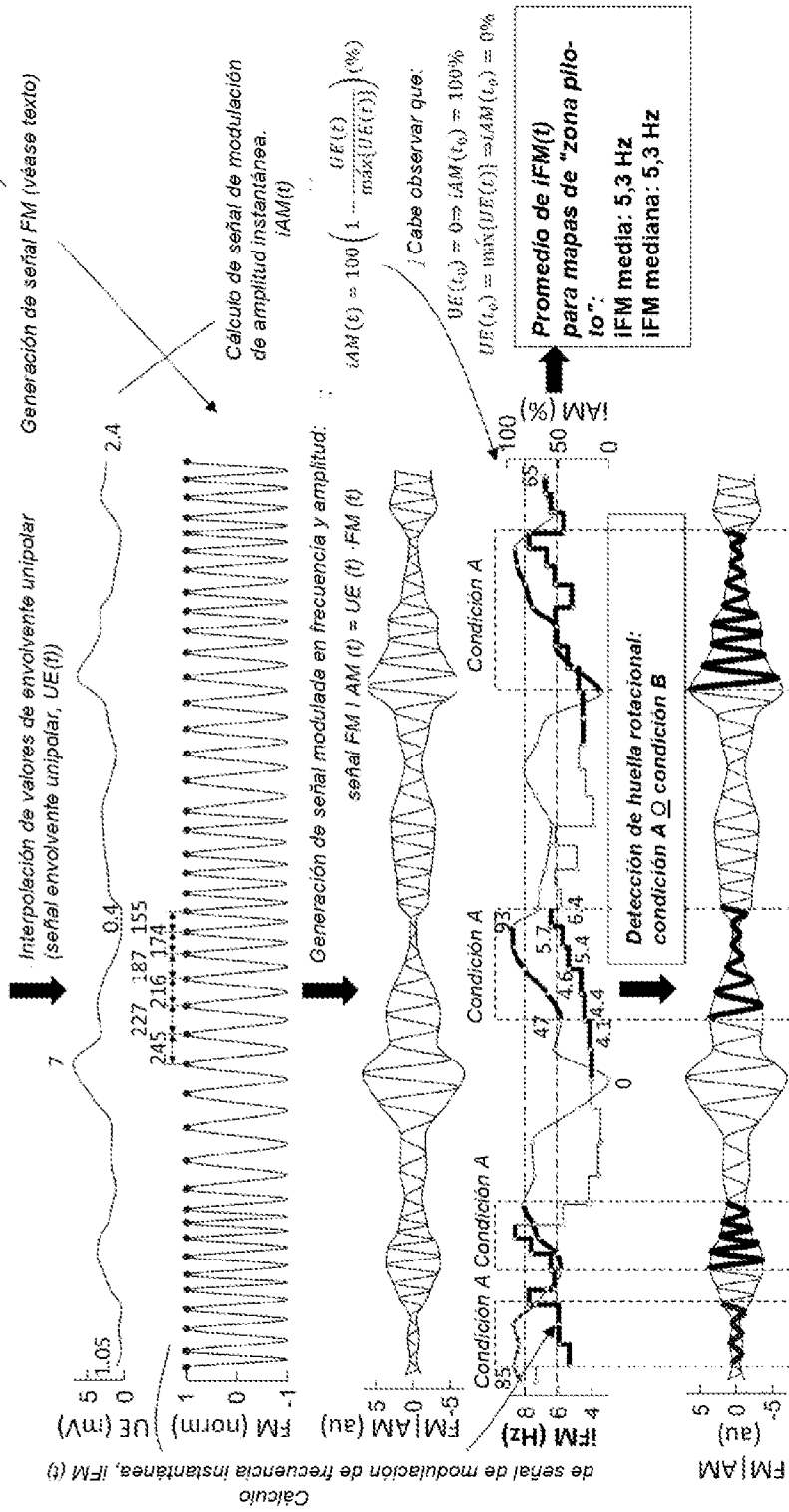


Figura 9 (continuación)

"limpia"  
Unipolar

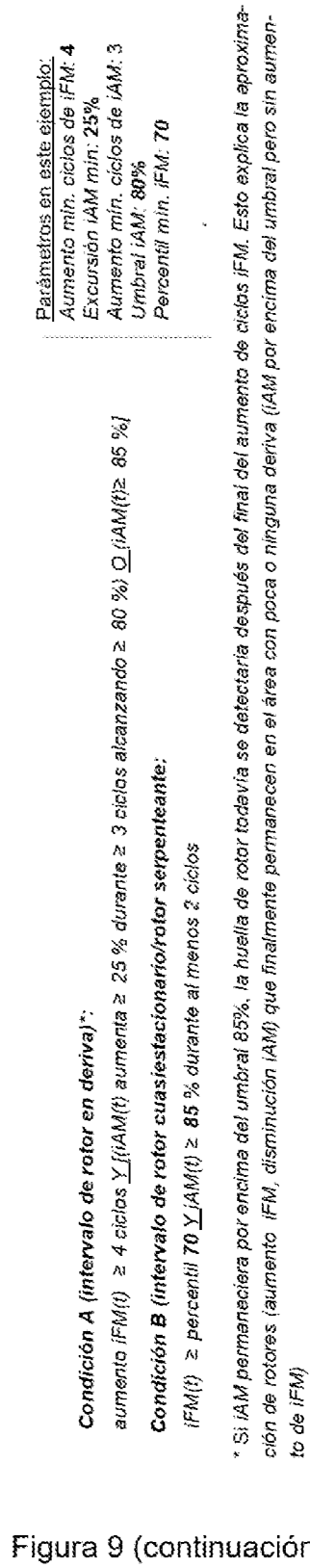


Figura 9 (continuación)

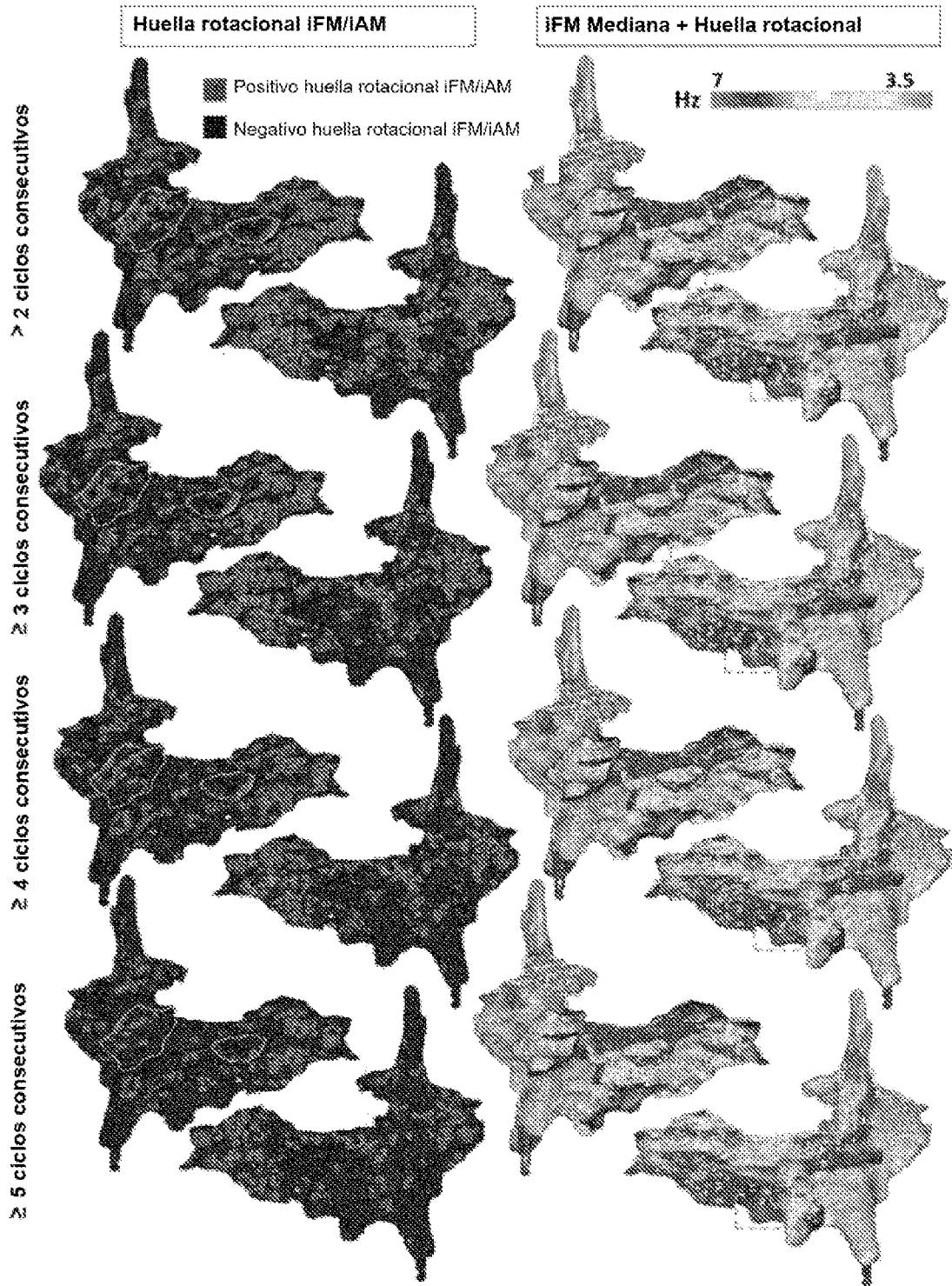


Figura 10

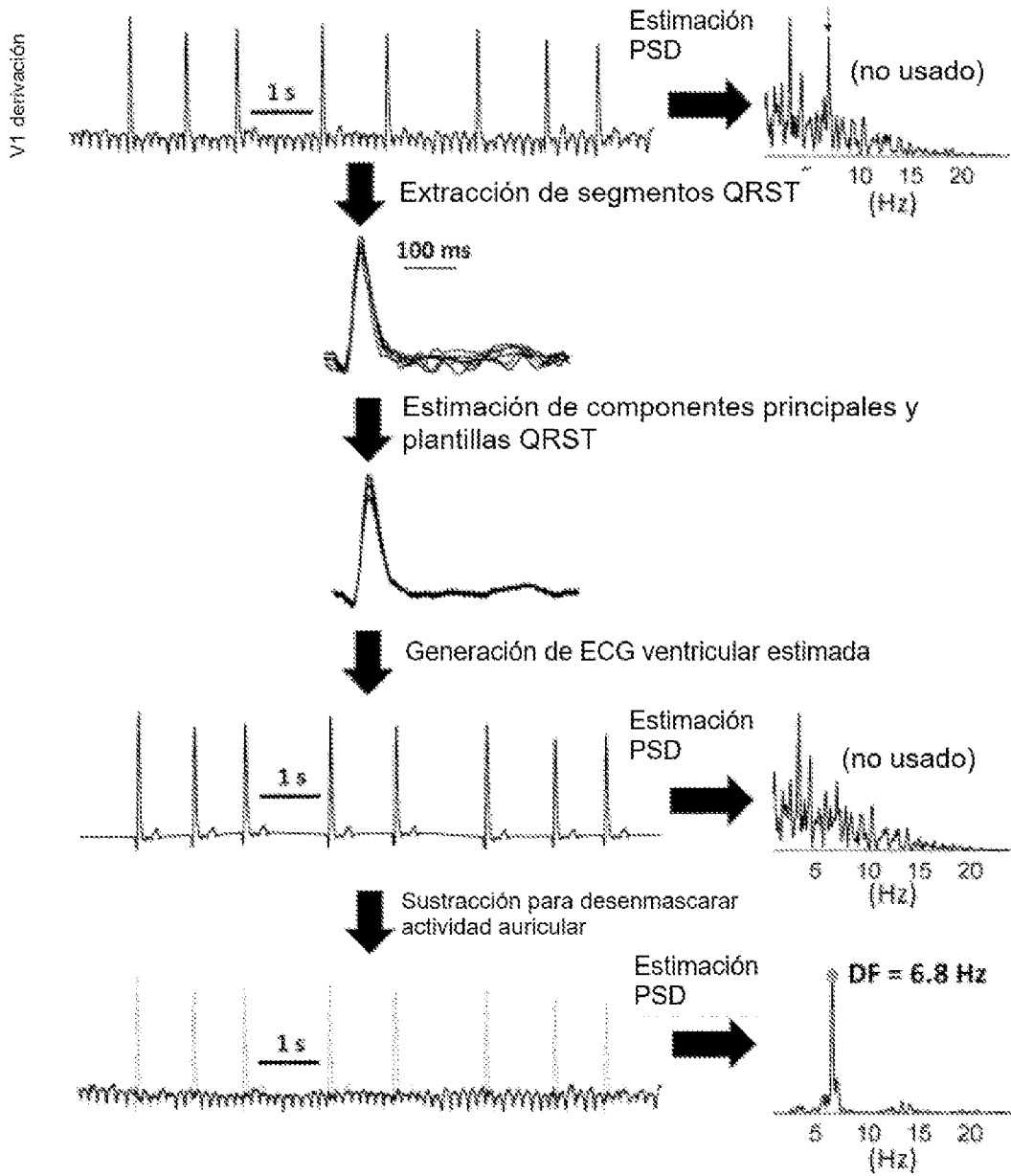


Figura 11

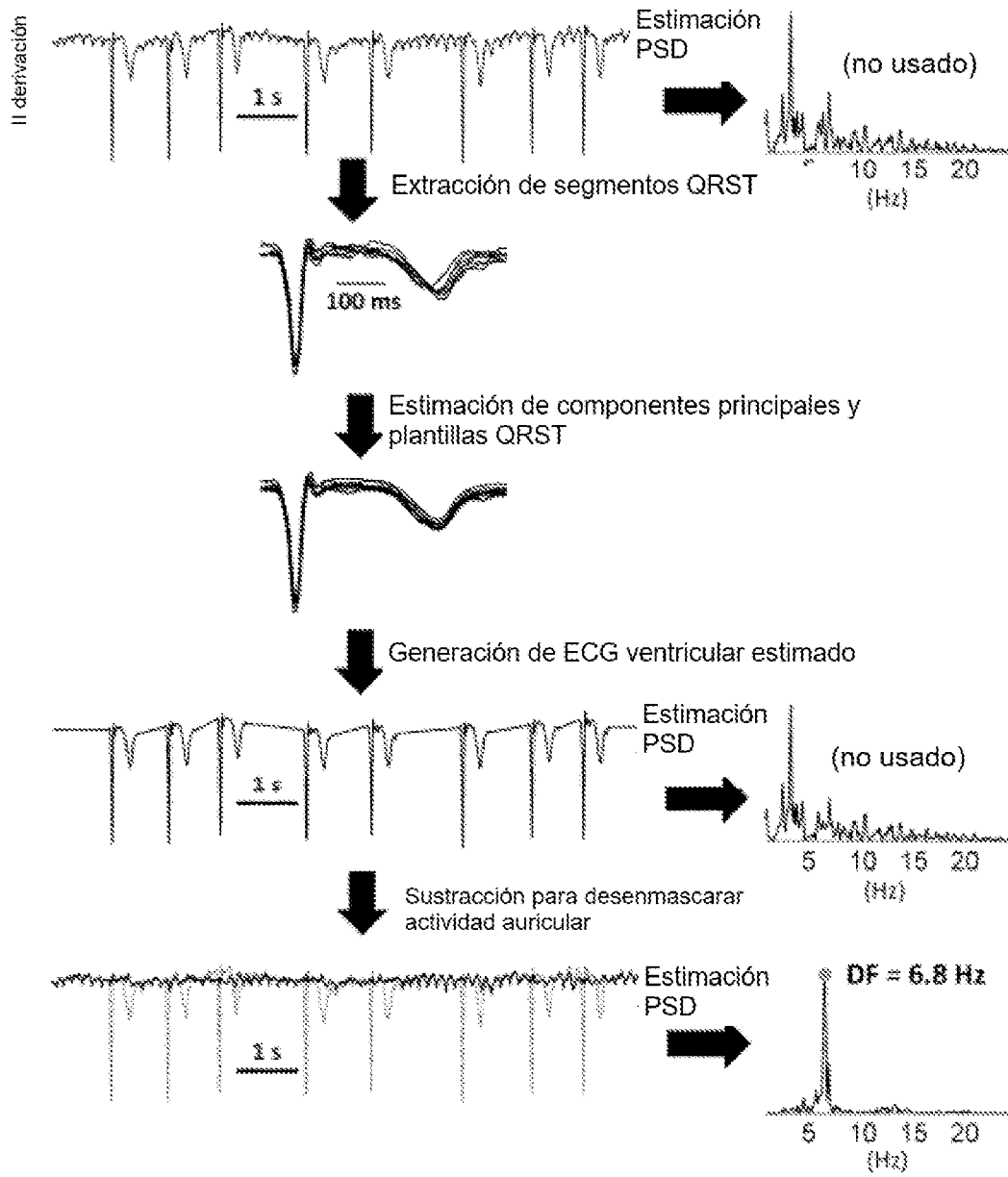


Figura 12

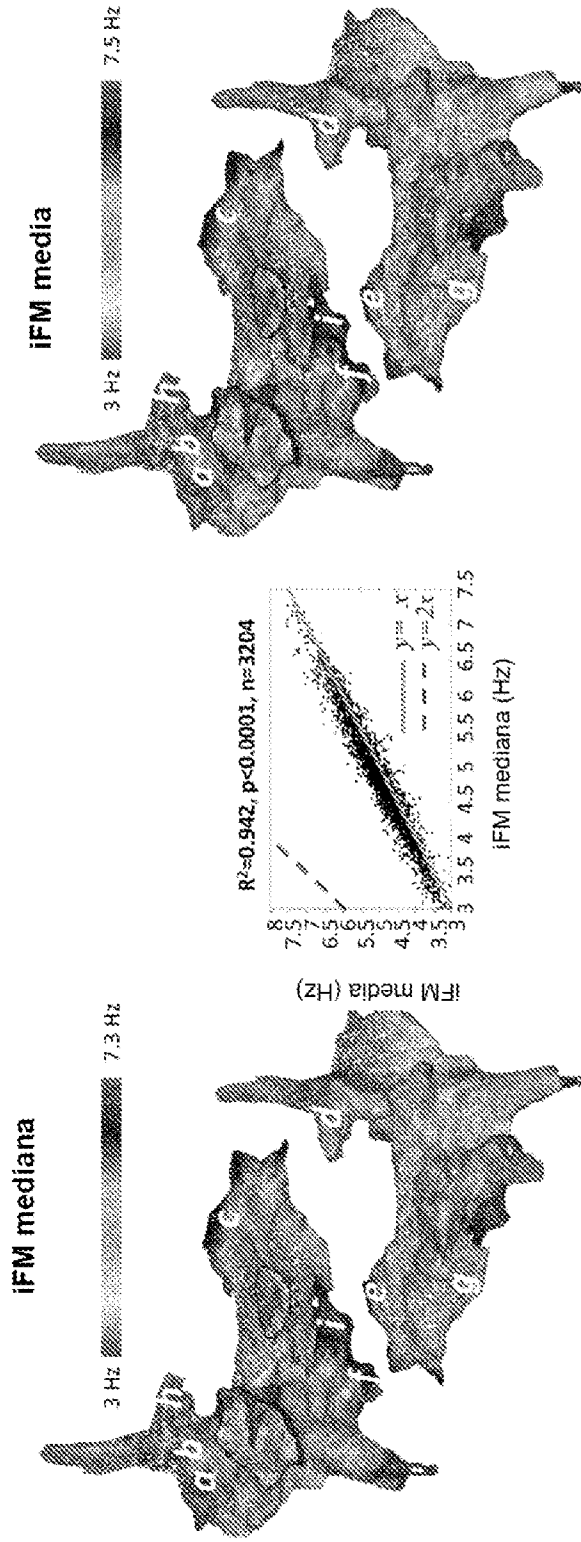


Figura 13

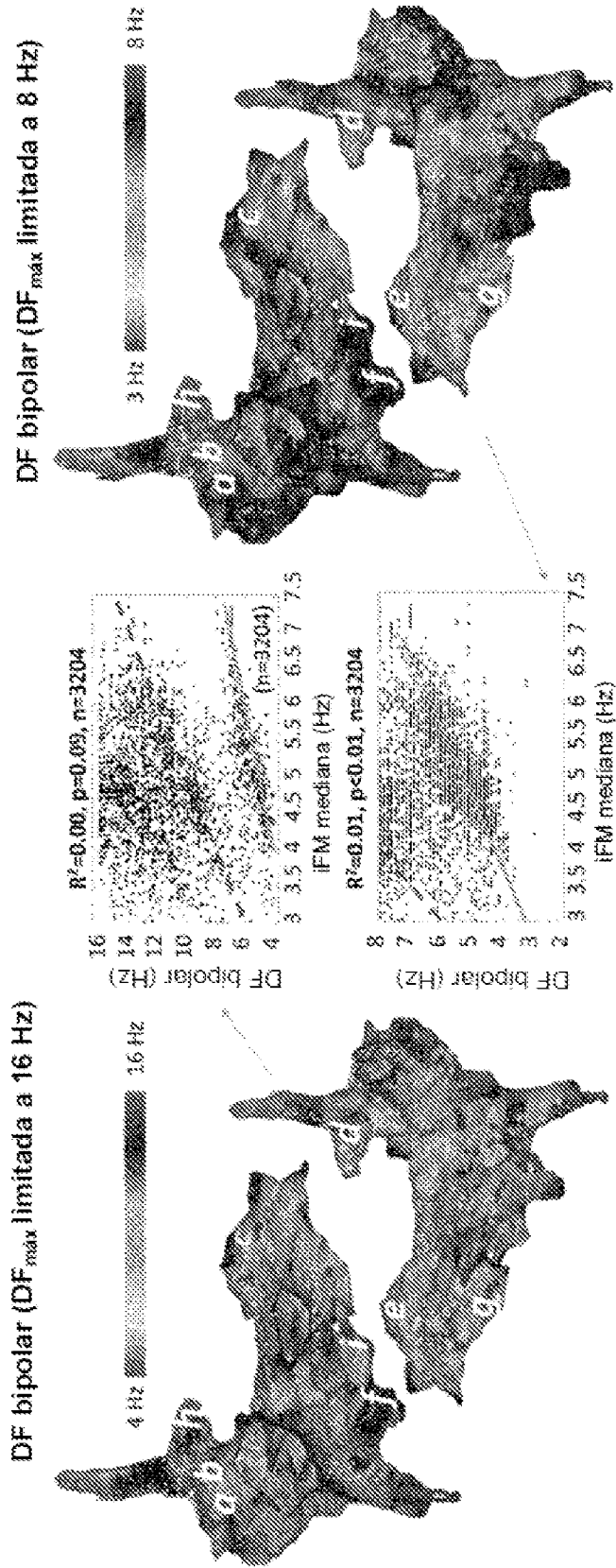


Figura 13 (Continuación)

DF bipolar ( $DF_{m\acute{a}x}$  limitada a 8 Hz,  $RI > 0,2$ )

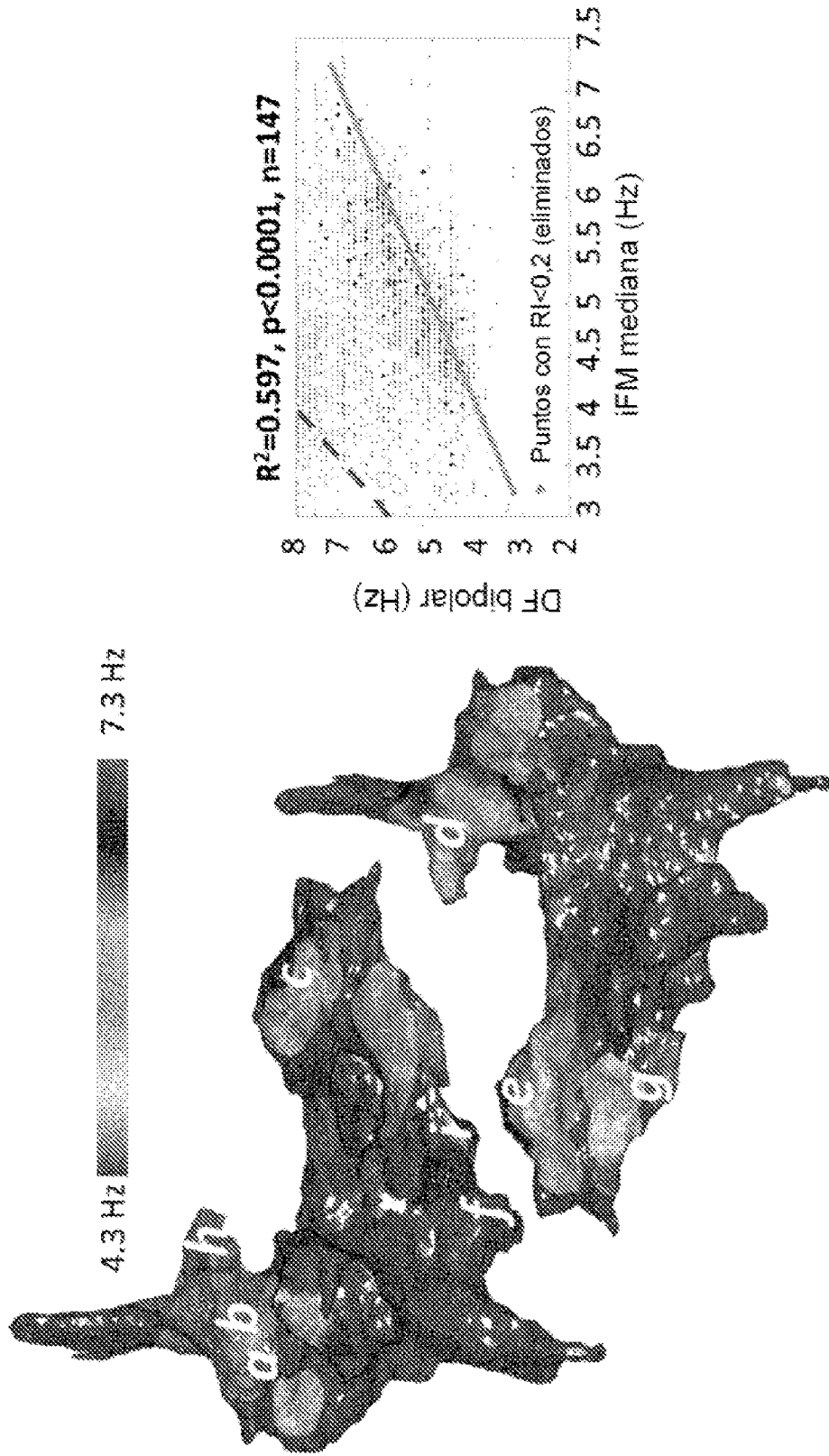


Figura 13 (Continuación)

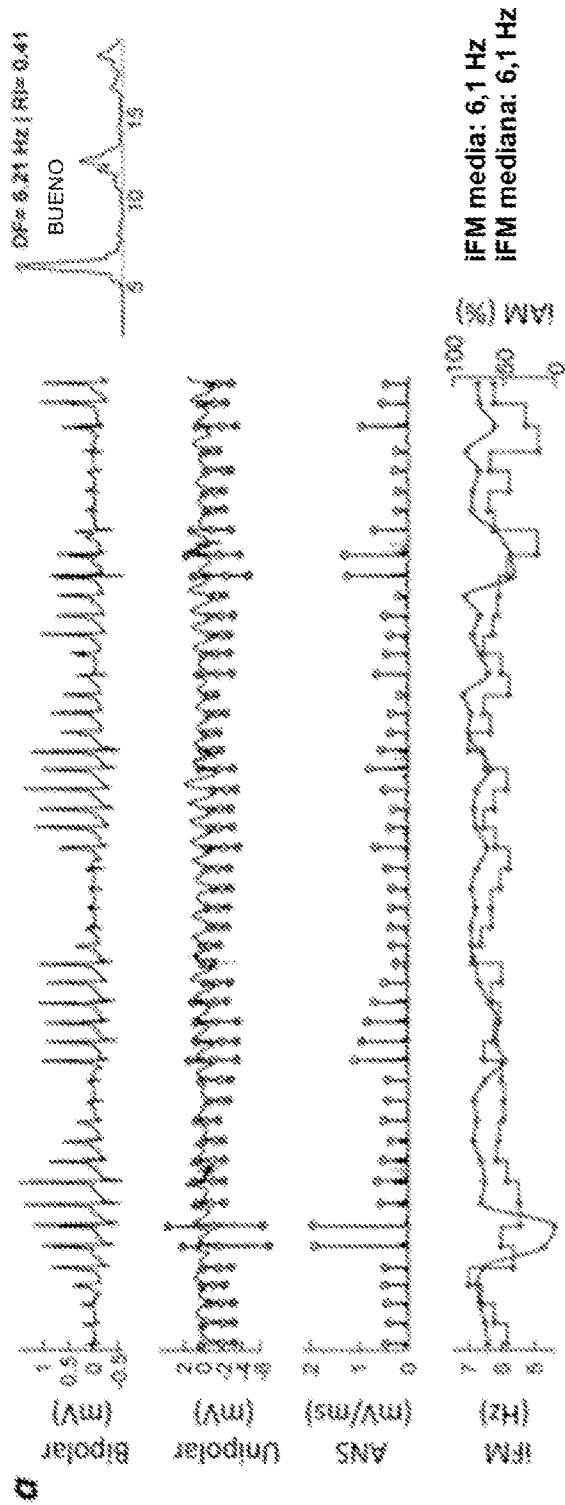


Figura 14



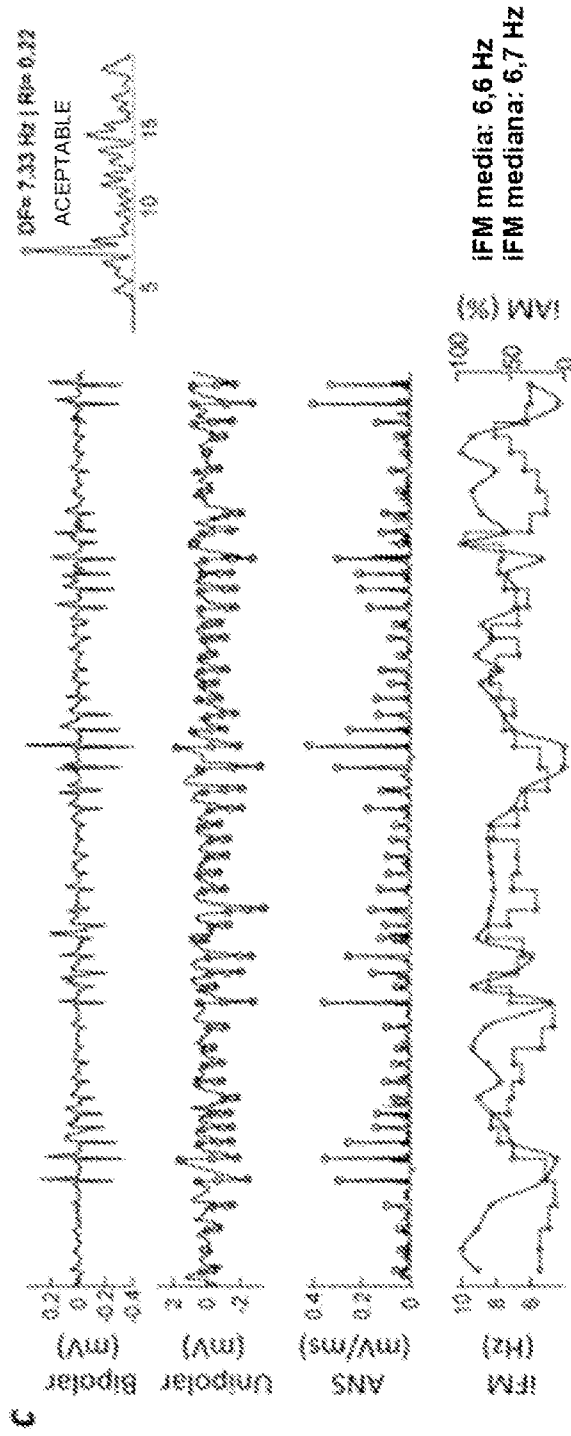


Figura 14 (Continuación)

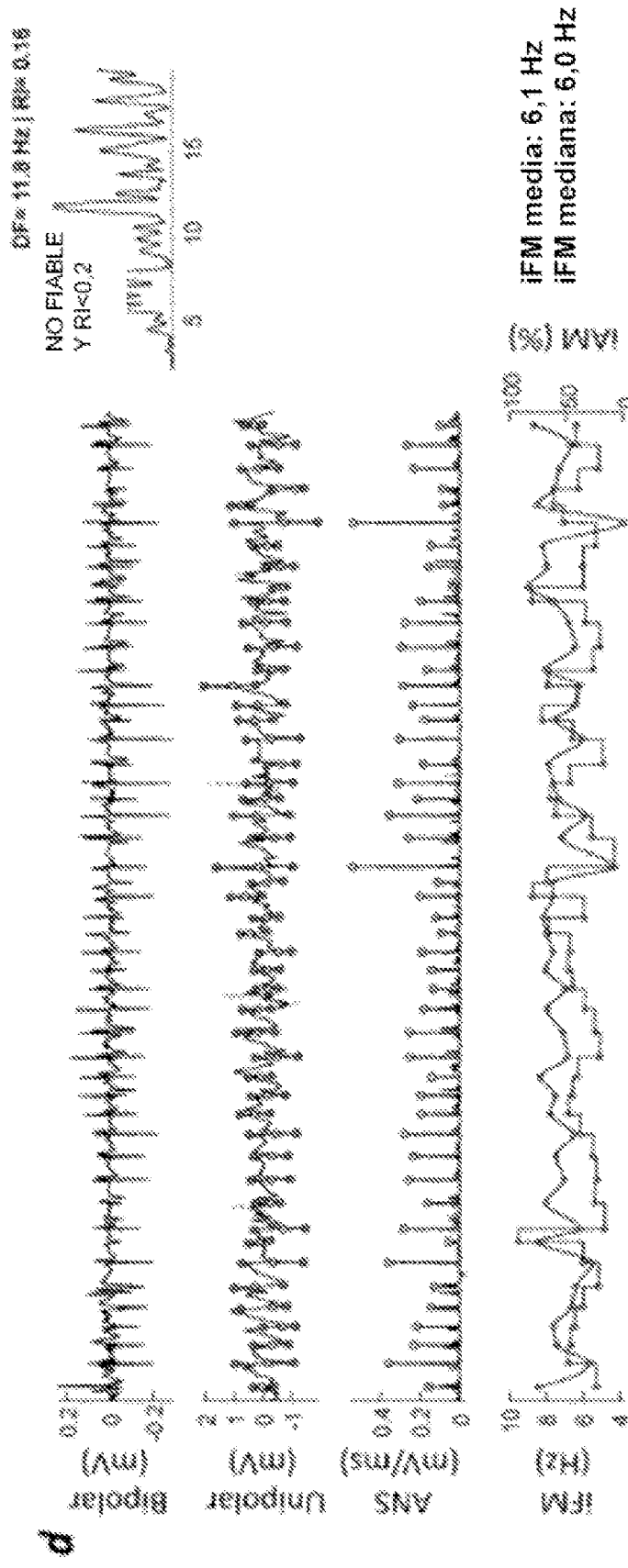


Figura 14 (Continuación)

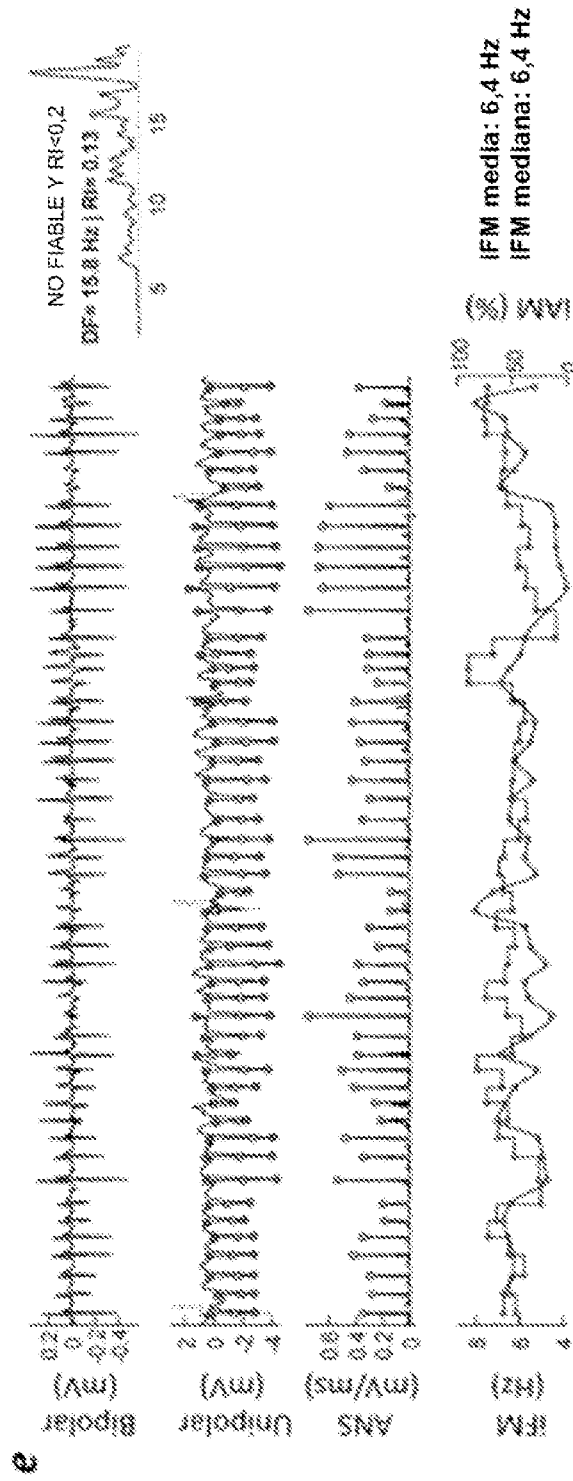


Figura 14 (Continuación)

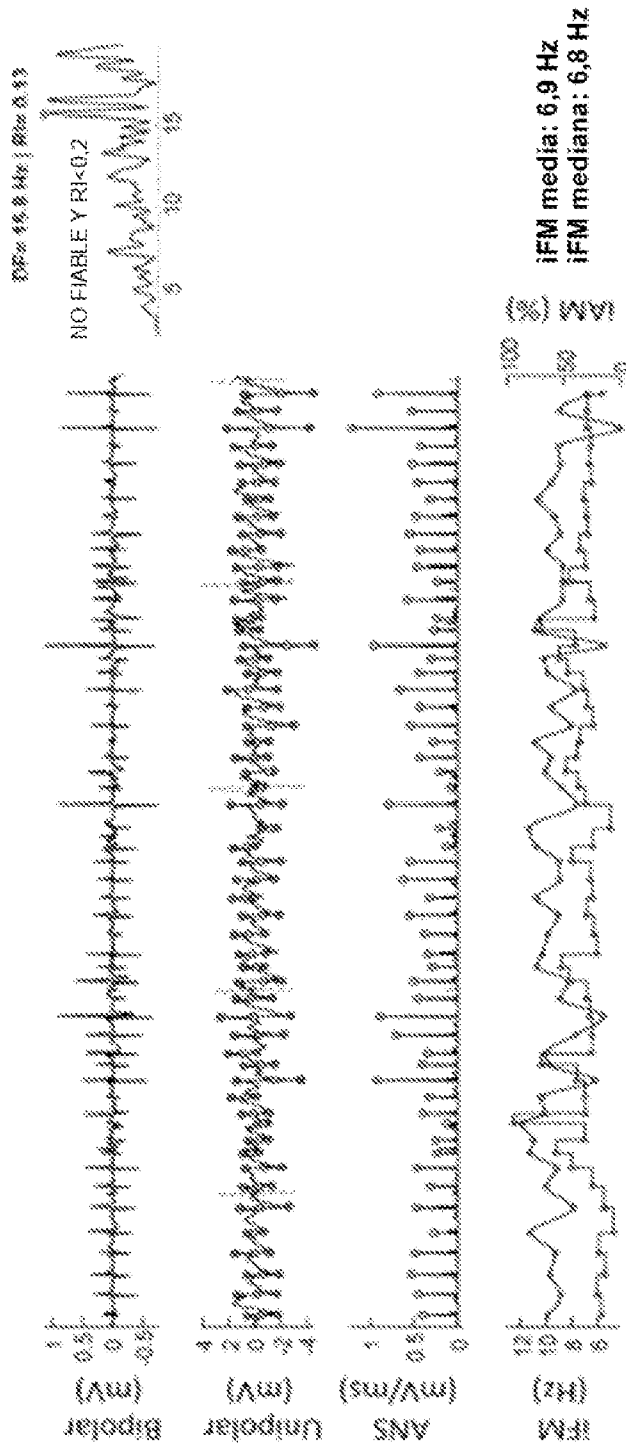


Figura 14 (Continuación)

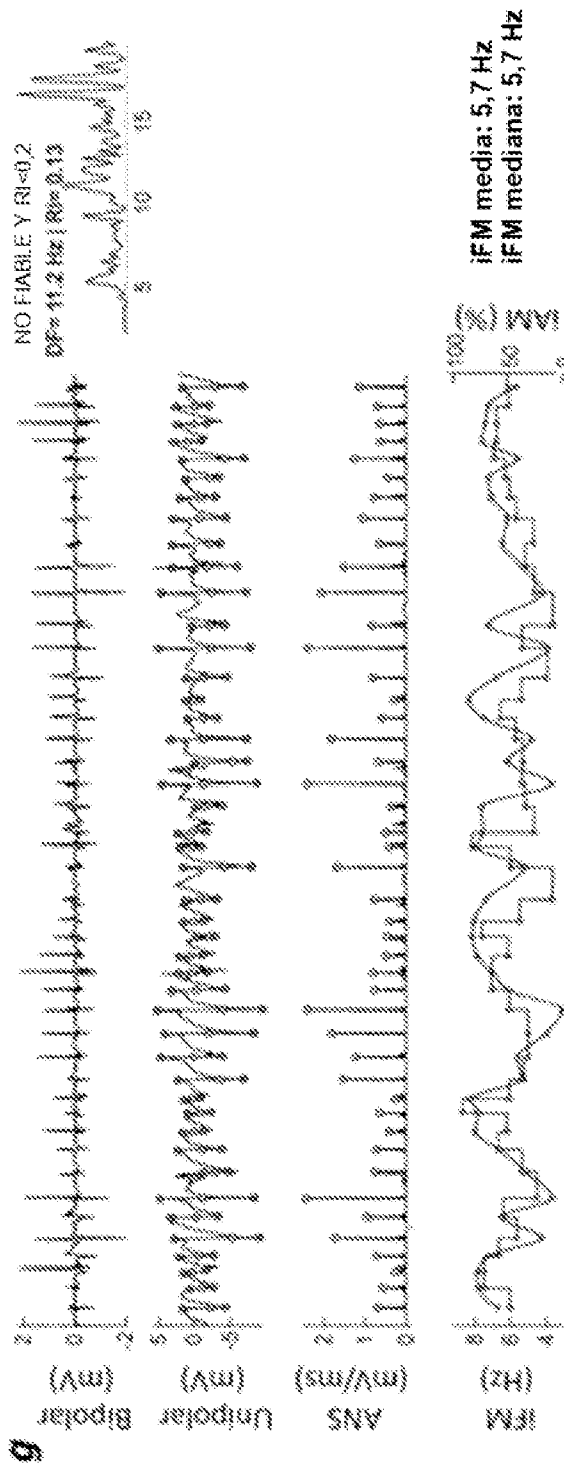


Figura 14 (Continuación)

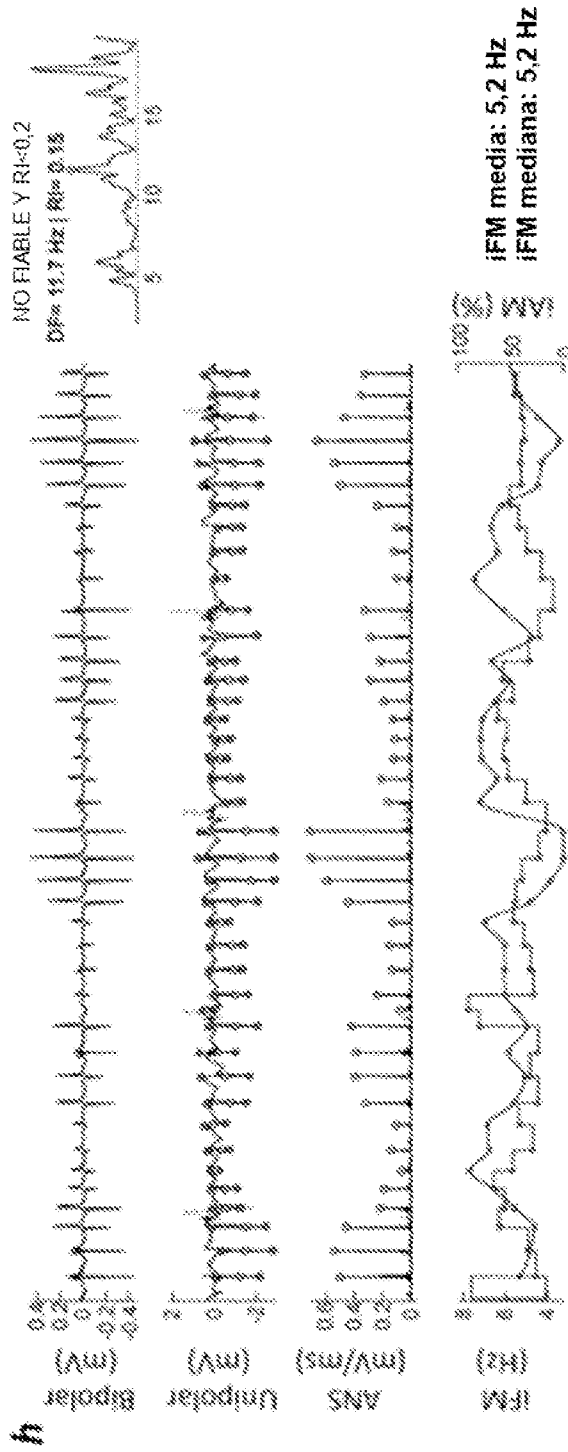


Figura 14 (Continuación)

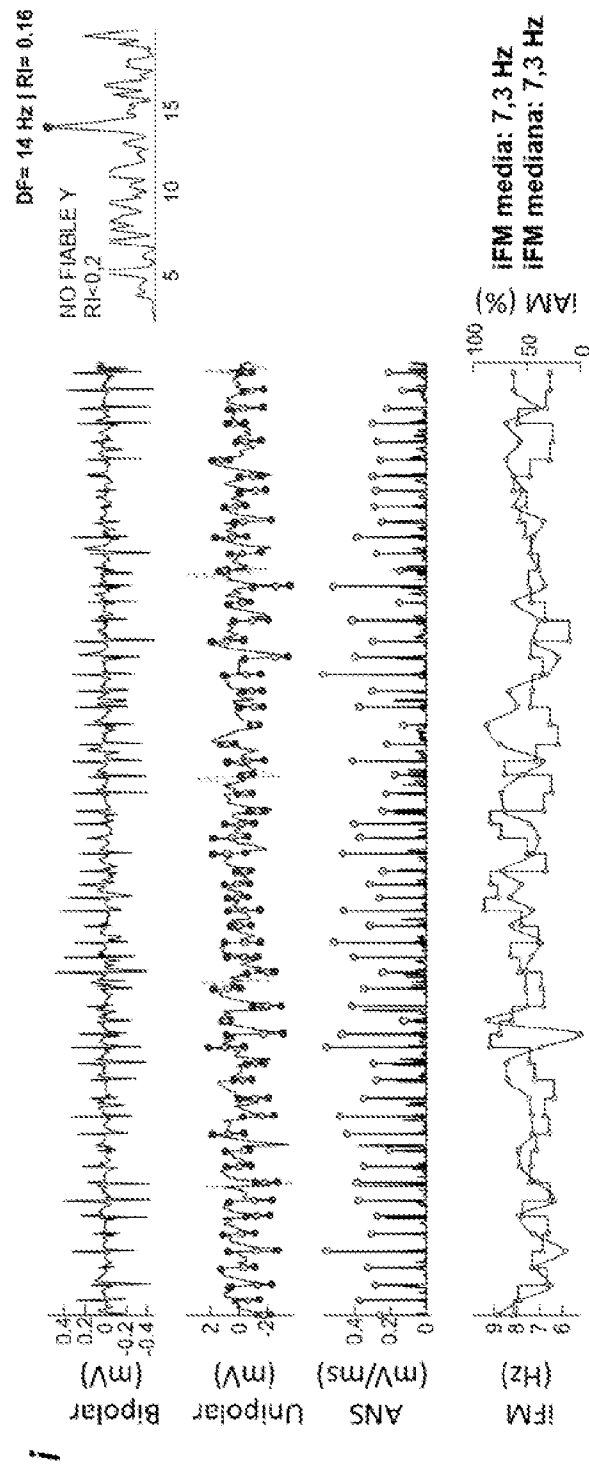
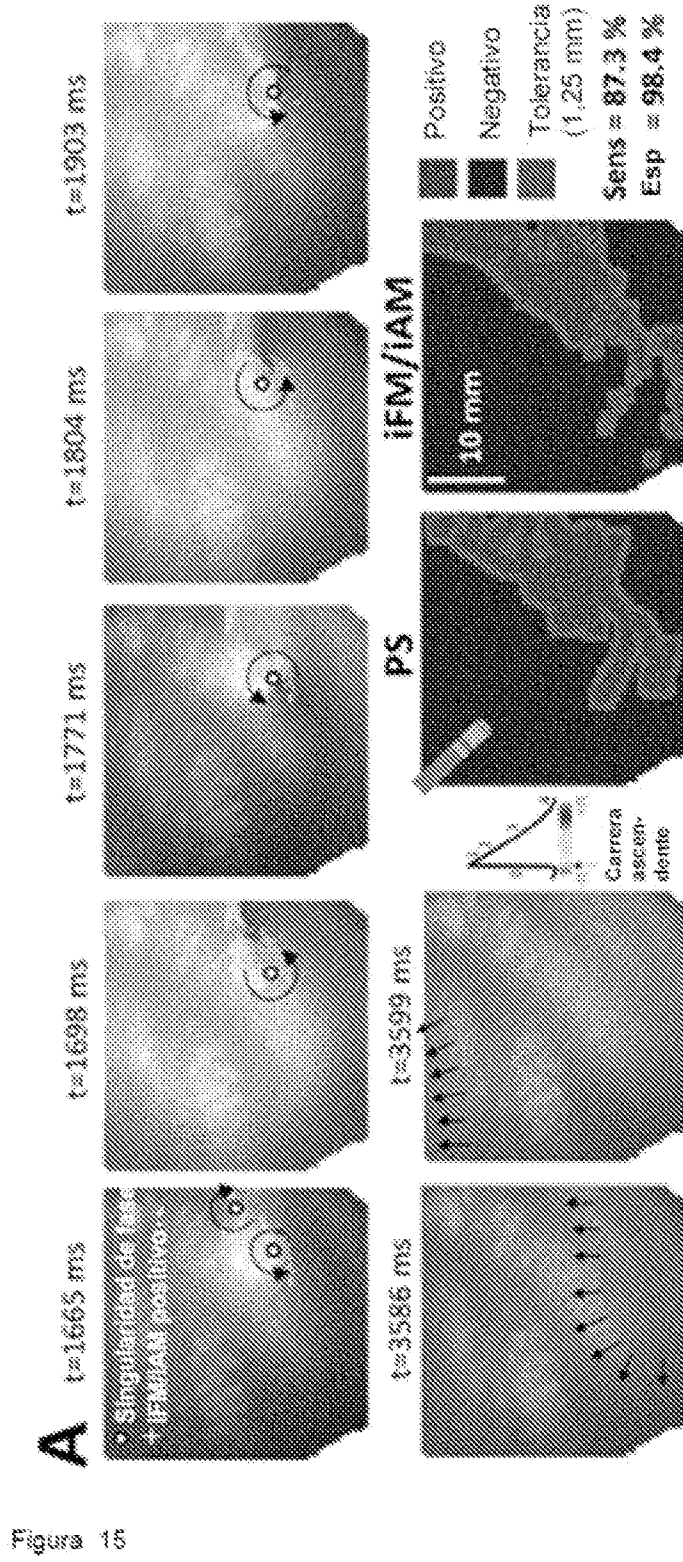


Figura 14 (Continuación)



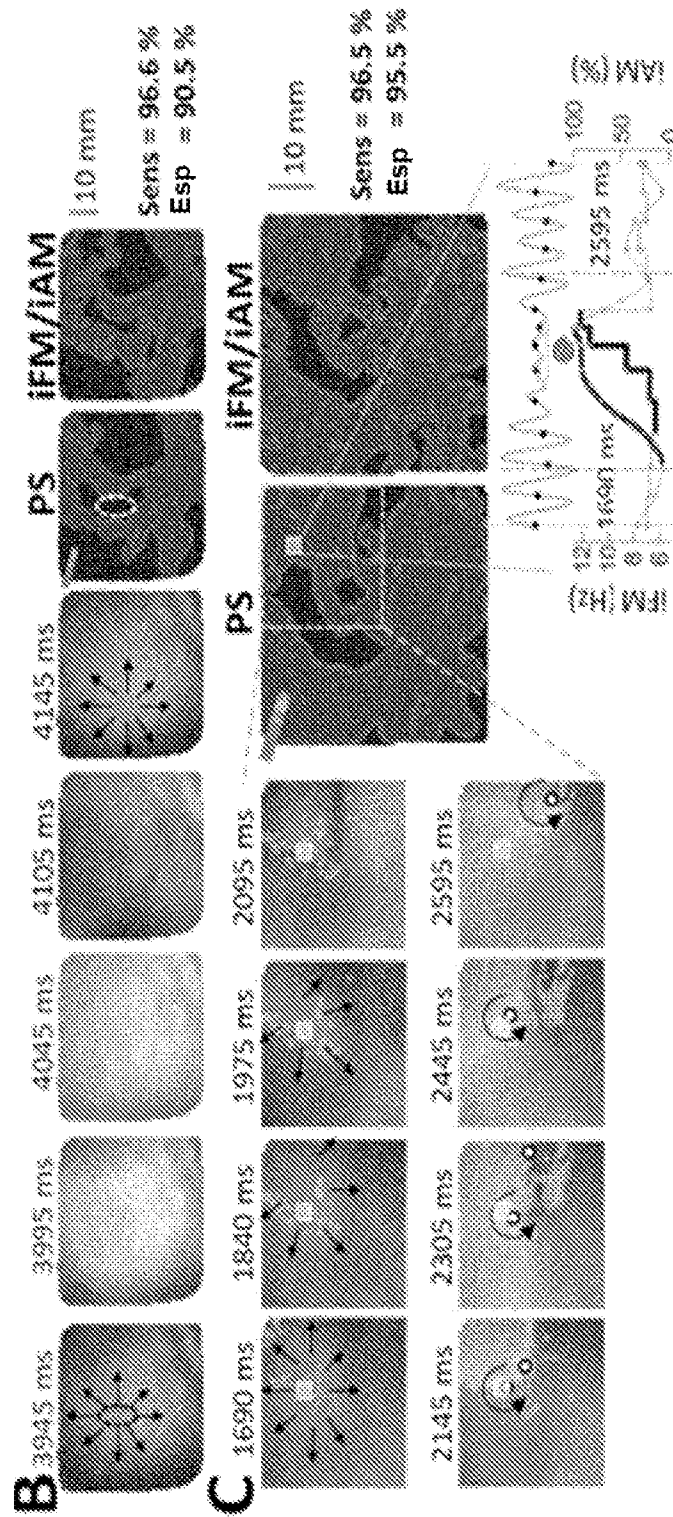


Figura 15 (continuación)

**D**

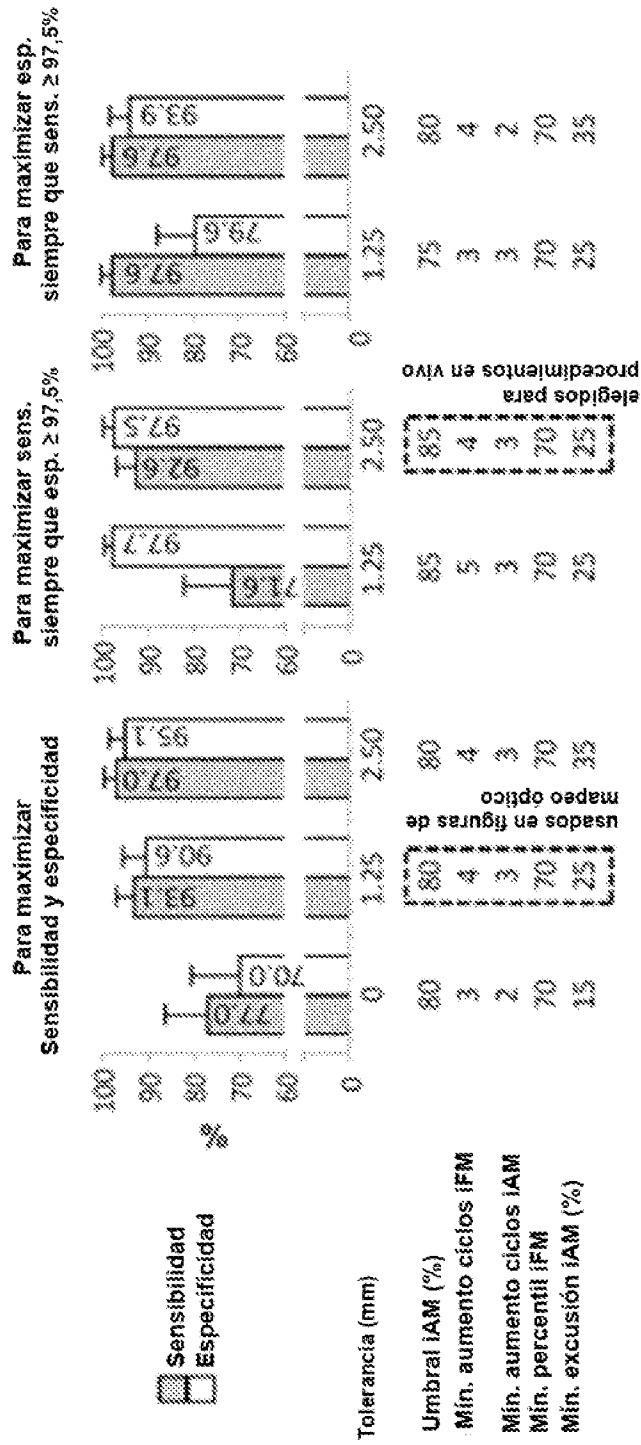


Figura 15 (continuación)

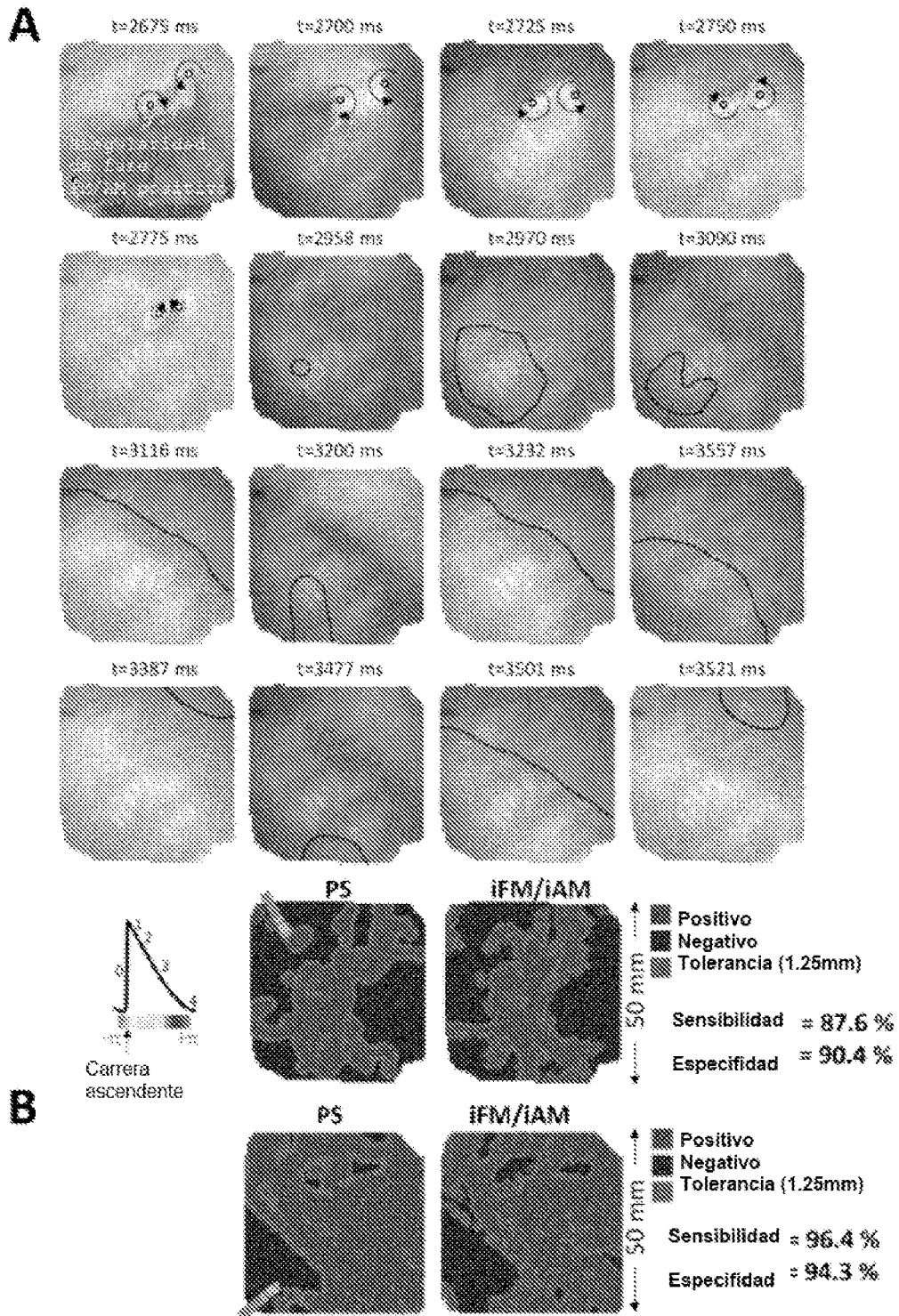


Figura 16

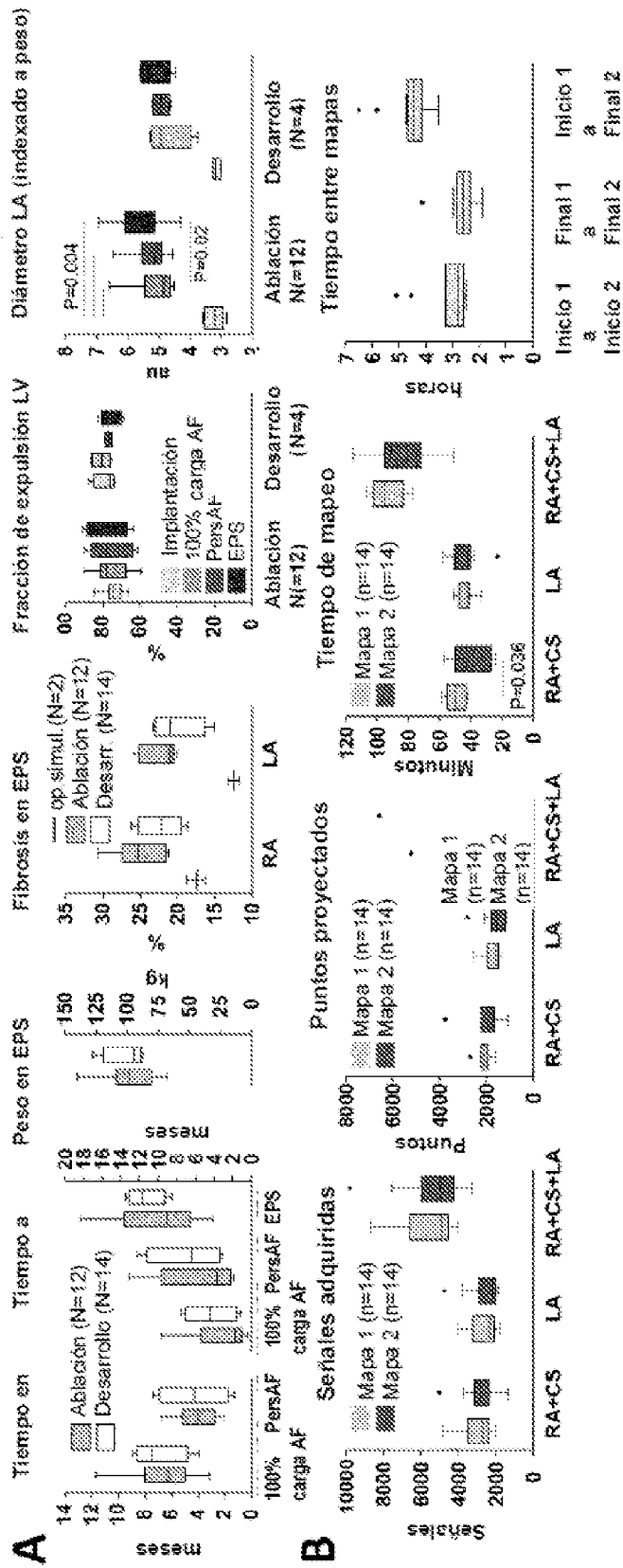


Figura 17



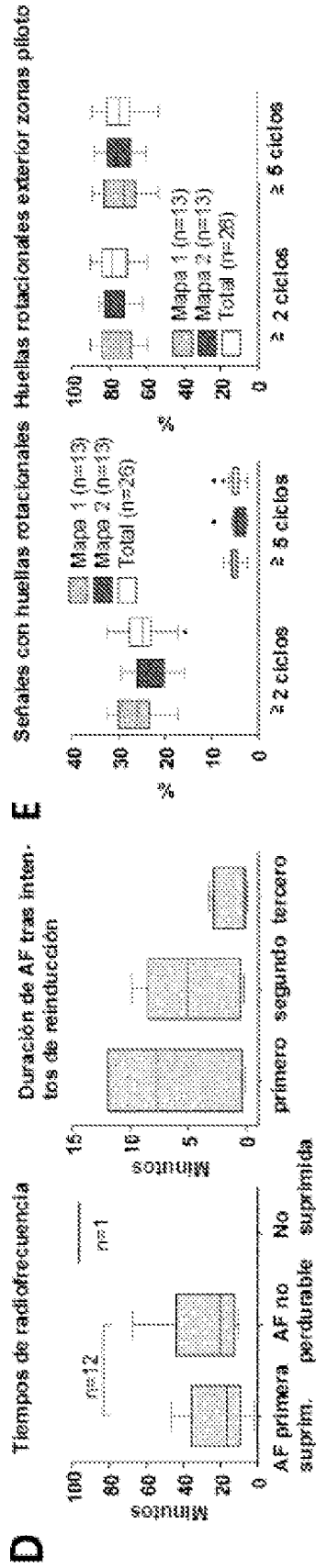


Figura 17 (continuación)

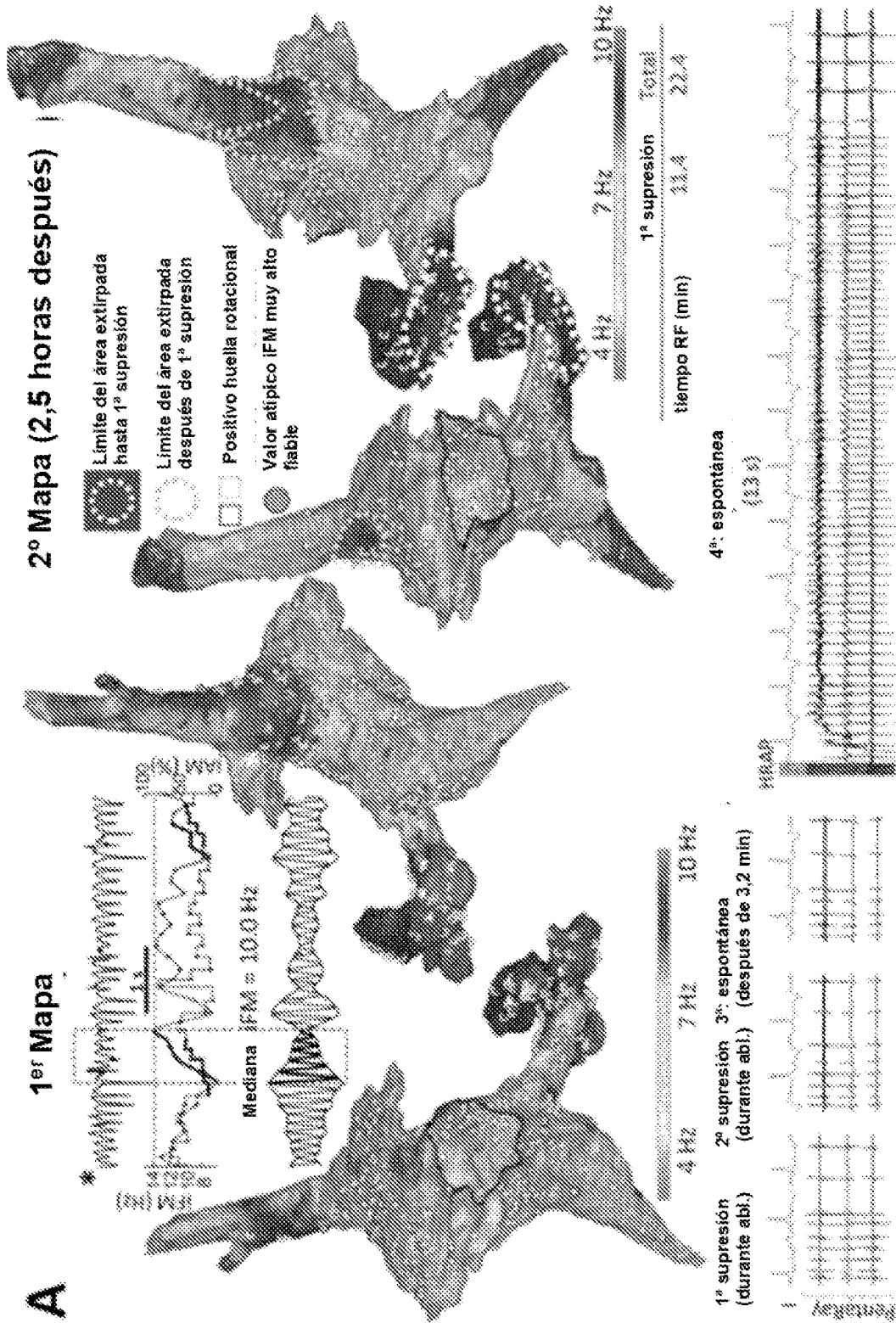


Figura 18

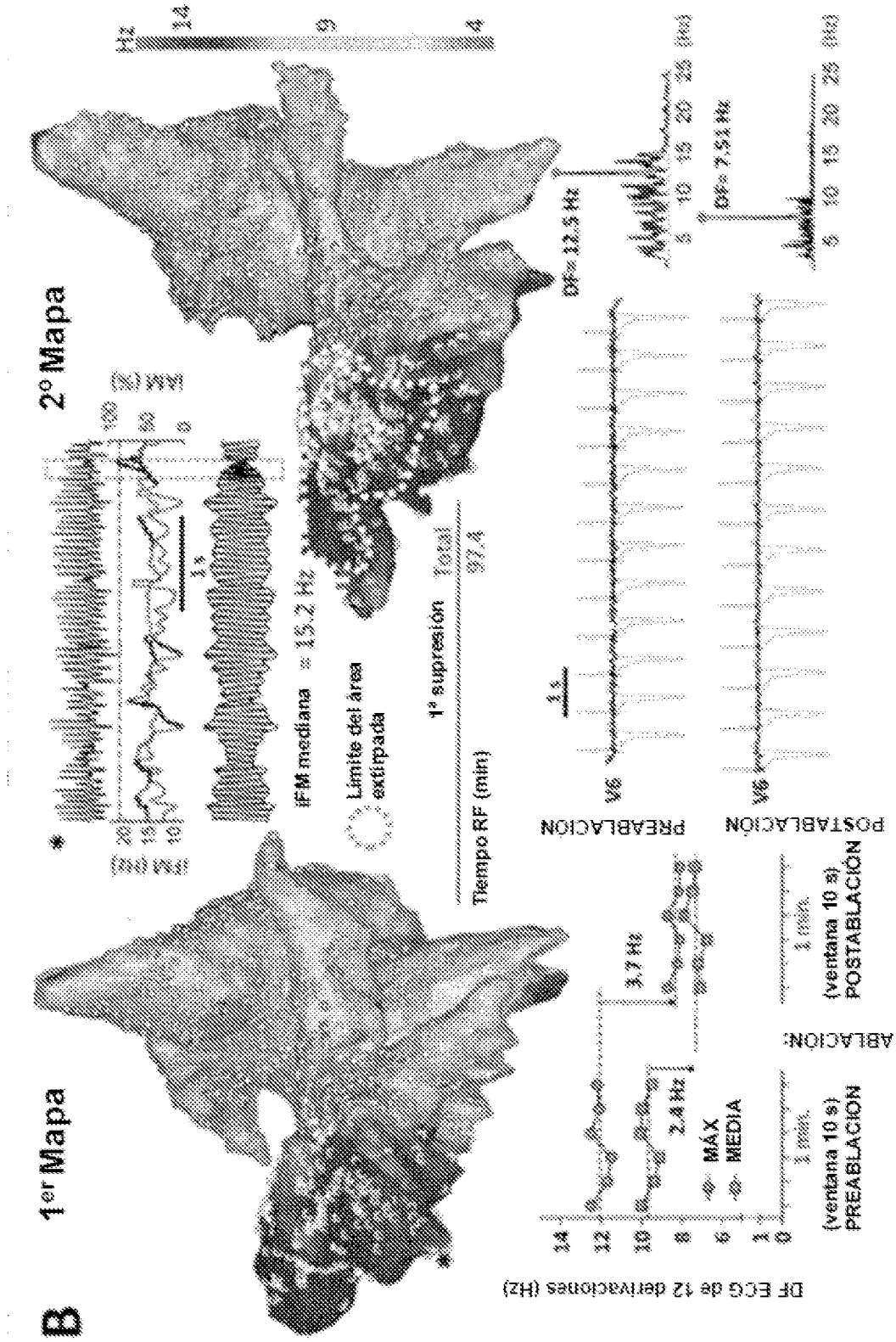


Figura 18 (continuación)

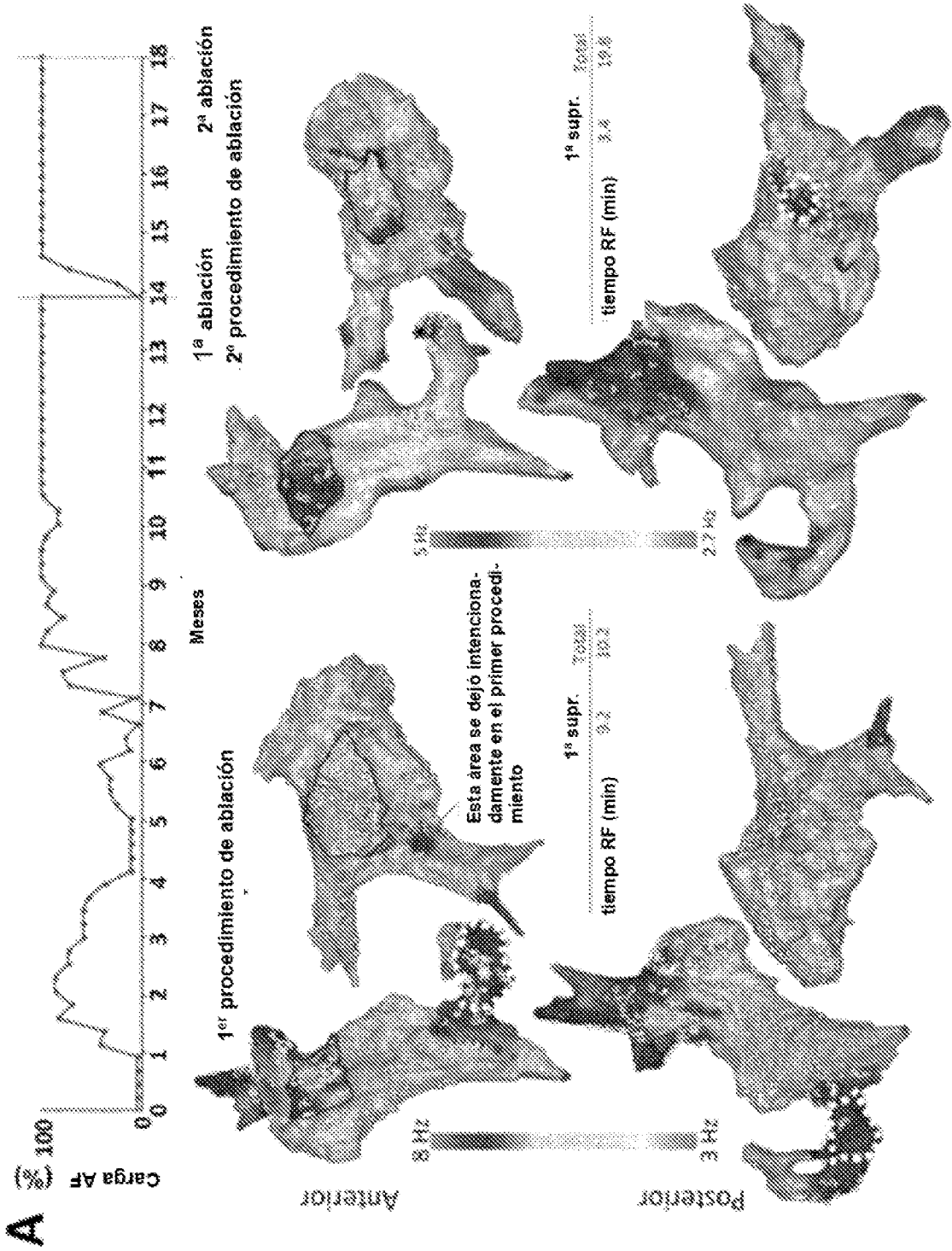


Figura 19

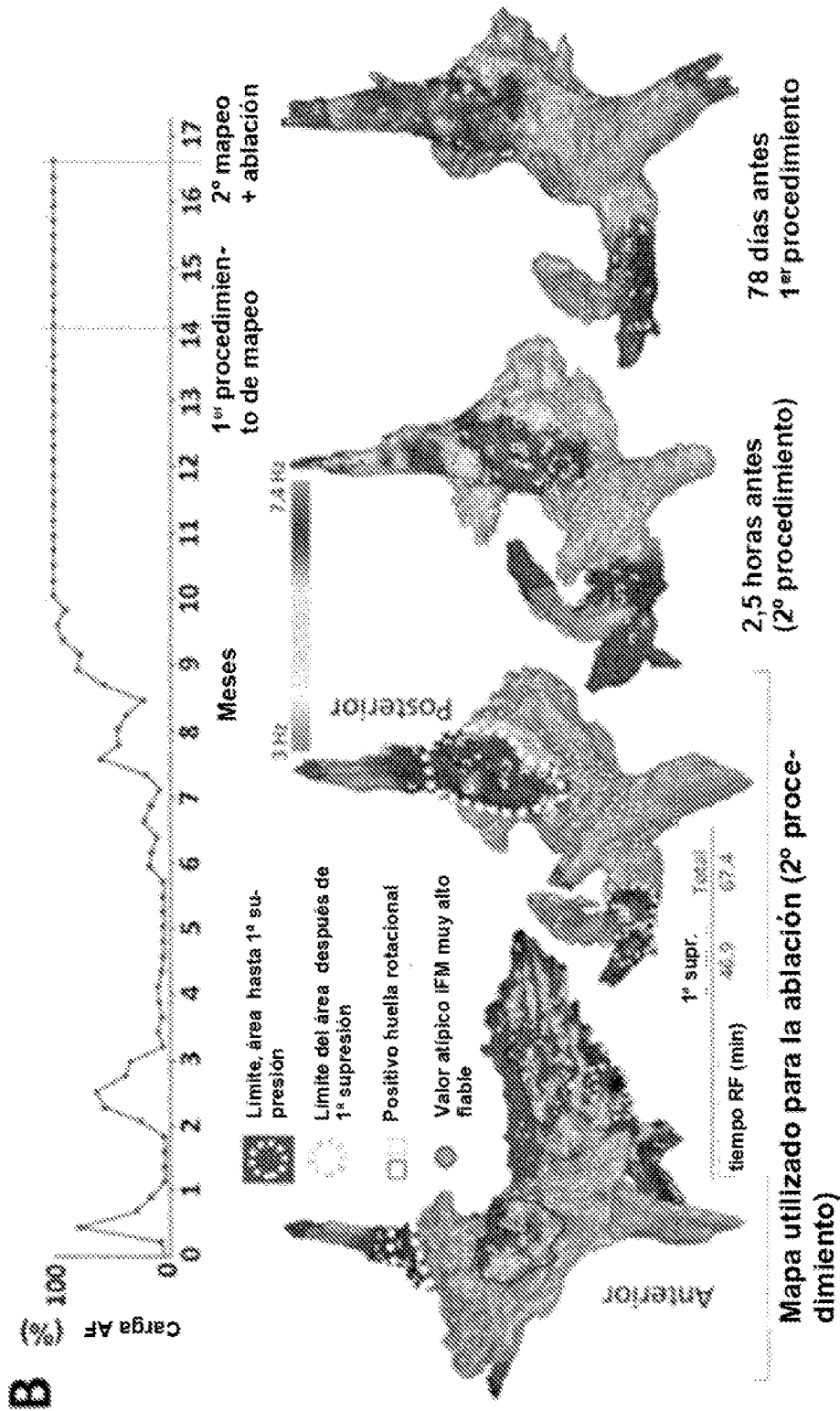


Figura 19 (continuación)

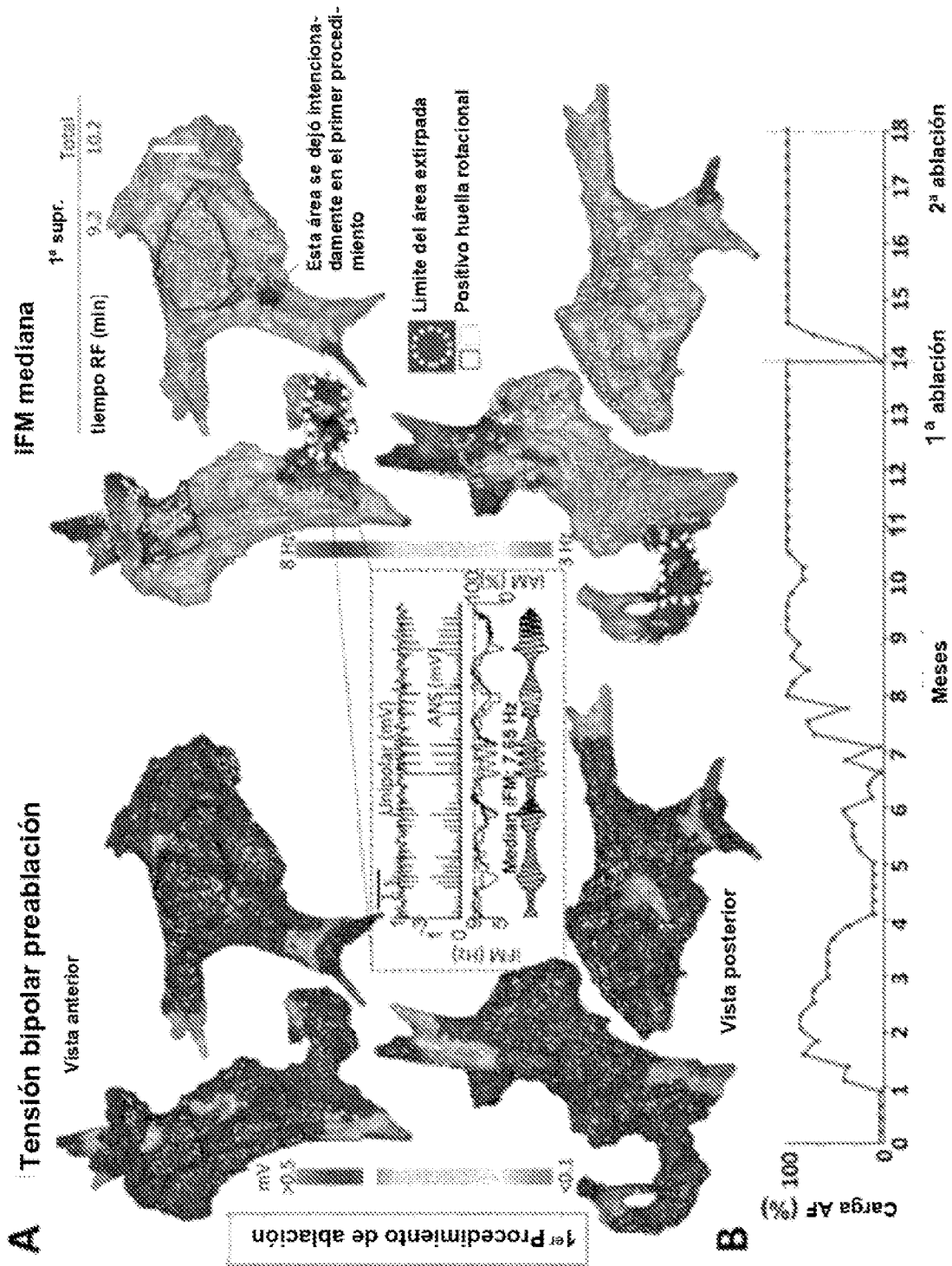


Figura 20

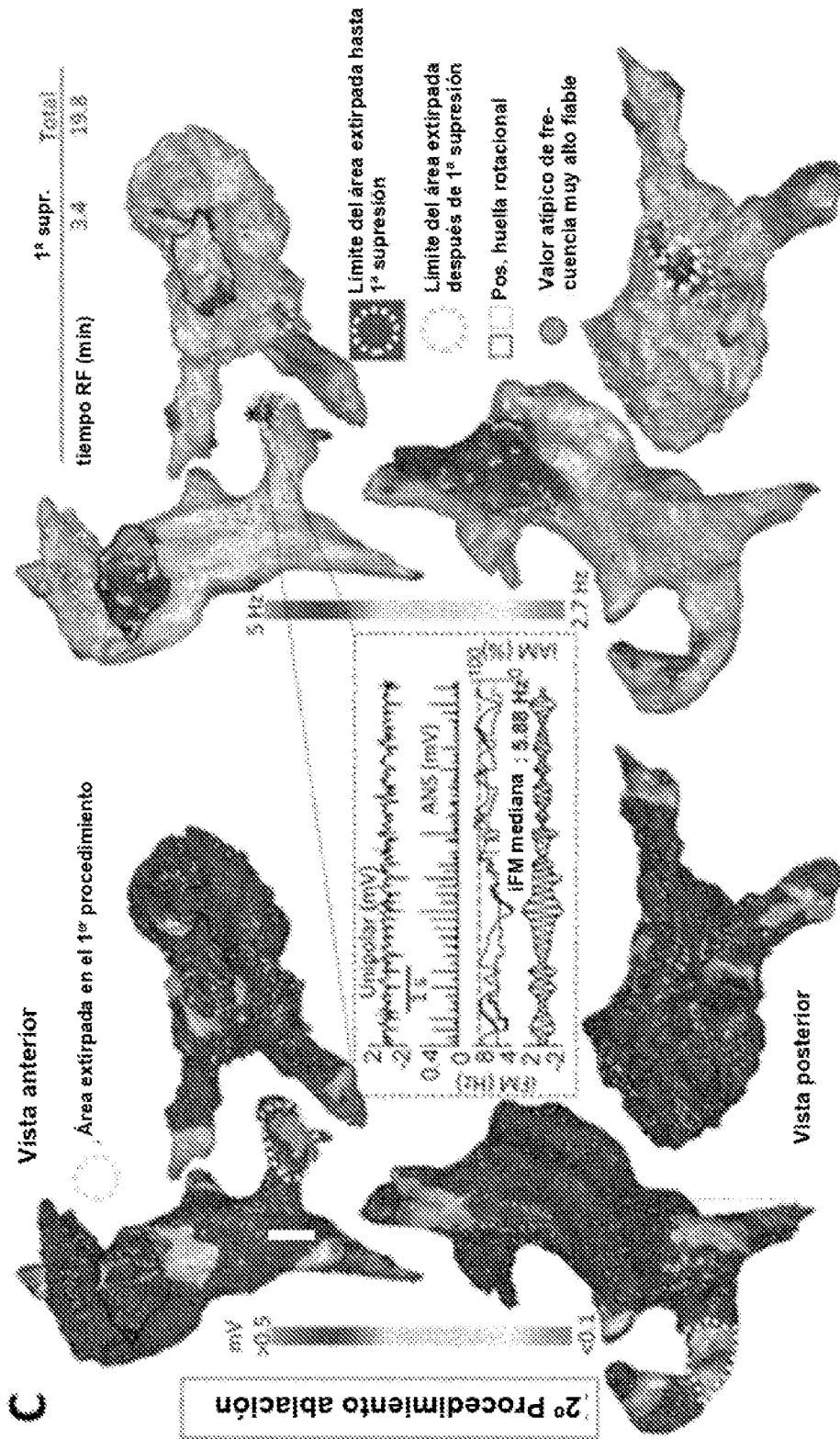


Figura 20 (continuación)

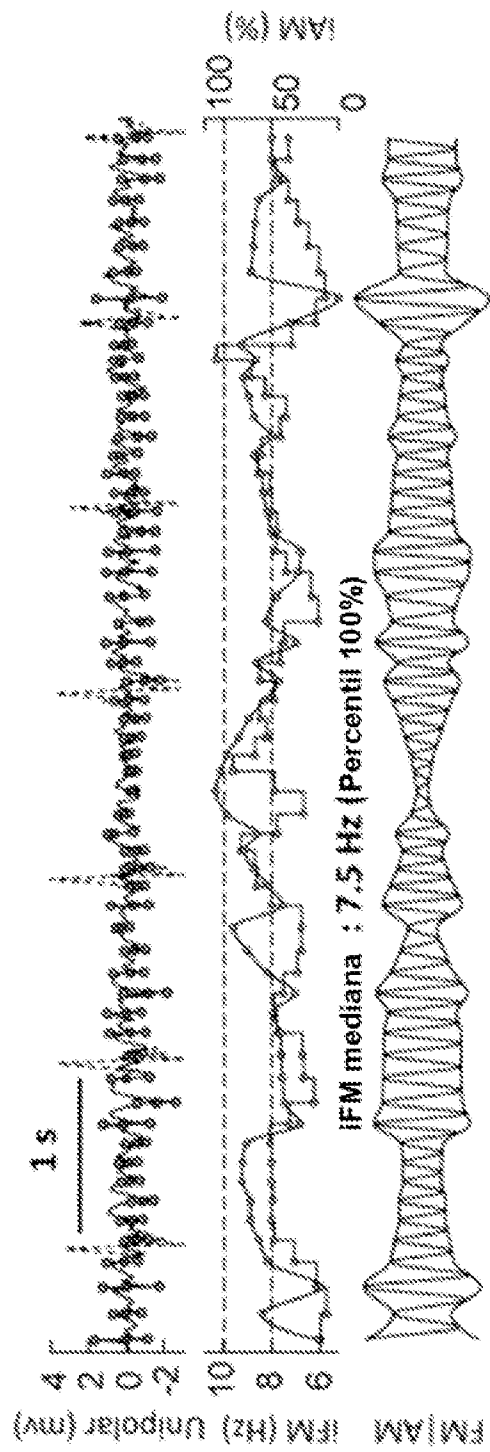


Figura 21

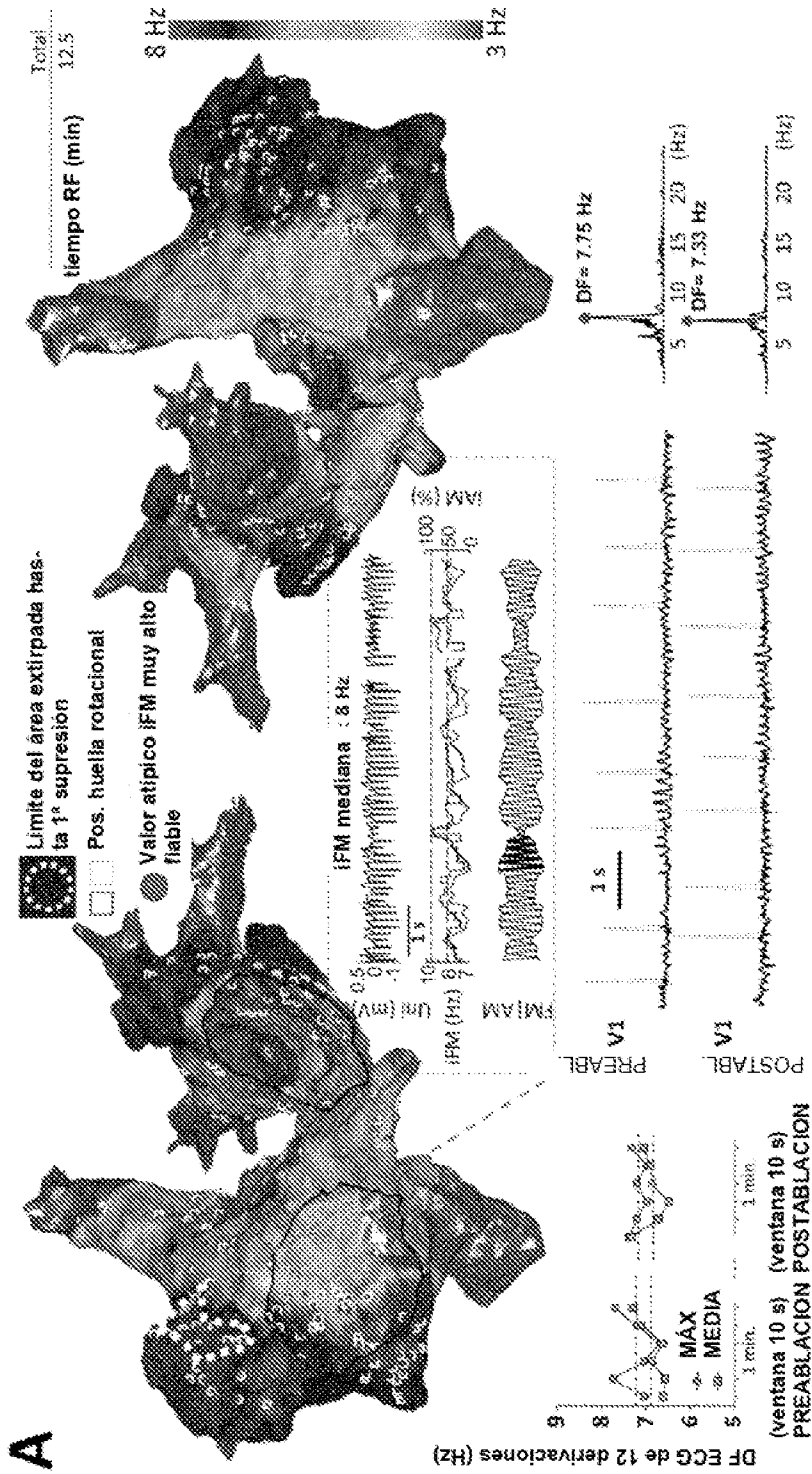


Figura 22

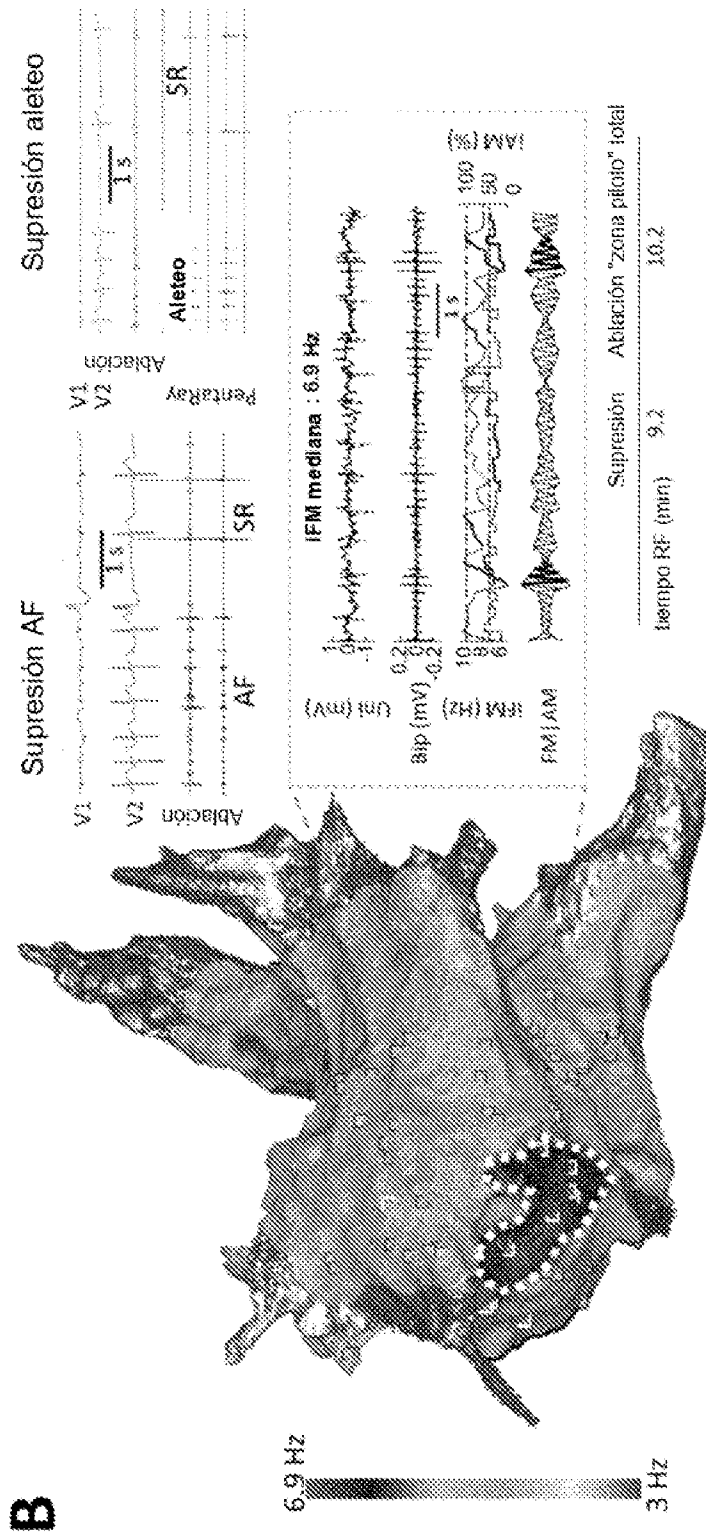


Figura 22 (Continuación)