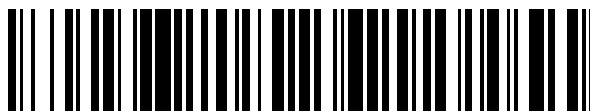


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 586**

51 Int. Cl.:

A61B 5/046 (2006.01)

G06F 19/00 (2011.01)

A61B 5/0452 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2012** **E 12721873 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2713866**

54 Título: **Clasificación de fibrilación auricular mediante la determinación de un valor de complejidad de la AF**

30 Prioridad:

23.05.2011 EP 11167091

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

07.10.2015

73 Titular/es:

MAASTRICHT UNIVERSITY (100.0%)
Minderbroedersberg 4-6
6211 LK Maastricht, NL

72 Inventor/es:

SCHOTTEN, ULRICH;
ZEEMERING, STEF y
MAESEN, BART

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 547 586 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

Clasificación de fibrilación auricular mediante la determinación de un valor de complejidad de la AF

5 Campo de la invención

[0001] Generalmente, la invención se refiere al campo de enfermedades cardiovasculares. Más específicamente, la invención se refiere al campo de clasificación de fibrilación auricular basado en un análisis de electrocardiogramas.

10 Antecedentes de la invención

[0002] En la medicina moderna, la elección de métodos terapéuticos depende frecuentemente de la fase del proceso de enfermedad. Este principio es cierto en la mayoría de enfermedades como cáncer, trastornos neurológicos y psiquiátricos, muchas infecciones pero también se aplica a enfermedades cardiovasculares y metabólicas tales como colapso cardíaco, enfermedad arterial periférica, diabetes, hipertensión y angina de pecho. La terapia específica de fase ha contribuido en gran medida al fuerte aumento en la esperanza de vida en nuestra sociedad y más específicamente a la reducción de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

[0003] En la fibrilación auricular (AF por sus siglas en inglés) no existe aún una clasificación de la enfermedad, lo que se debe al hecho de que las principales alteraciones electrofisiológicas que determinan la estabilidad de la AF han sido sólo identificadas muy recientemente. Dos técnicas electrofisiológicas que son actualmente usadas para la cuantificación de la complejidad del sustrato de AF incluyen análisis tiempo-frecuencia de electrocardiogramas de superficie (ECGs) y formación de imágenes de electrocardiograma. La primera técnica usa Fast-Fourier o análisis de componente de principio de la señal de electrocardiograma (ECG por sus siglas en inglés) de superficie auricular y puede estimar adecuadamente la complejidad de la AF en la aurícula derecha pero no en la izquierda. Debido a que la complejidad del sustrato de AF es mayor en la pared posterior de la aurícula izquierda en comparación con la pared auricular derecha libre y debido a que la aurícula izquierda es más importante para la estabilidad de la AF, esta técnica probablemente no proporcionará una clasificación adecuada de la AF o una buena estimación del éxito de la terapia AF. La segunda técnica ha sido desarrollada para reconstruir la actividad eléctrica epicárdica en aurículas y ventrículos de mapas de potencial de superficie del cuerpo y la anatomía torácica individual. Para implementar esta técnica, se necesita una tomografía computarizada (CT por sus siglas en inglés) o tomografía por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) desencadenada por ECG del tórax incluyendo la localización de los electrodos, que son costosas, llevan mucho tiempo y, en caso de la CT, tienen el inconveniente de la exposición a radiación.

[0004] En consecuencia, los regímenes terapéuticos actuales son elegidos muy frecuentemente en base a síntomas clínicos y la duración de la AF (AF paroxística o persistente). Aunque son de ayuda, estas categorías no reflejan necesariamente la calidad y el grado de cambios electrofisiológicos que dan como resultado la AF. Por ejemplo, en pacientes con AF persistente la aportación relativa de formación de impulso anormal o la gravedad del sustrato electrofisiológico normalmente son desconocidos y no tomados en cuenta durante el proceso terapéutico decisivo. Aun así parece posible que la naturaleza de los cambios electrofisiológicos que dan como resultado la AF, afecta fuertemente a la eficacia de una intervención terapéutica haciendo hincapié en la necesidad de una clasificación de la AF.

[0005] La ventaja principal de la clasificación de la AF sería la posibilidad de implementar una "terapia graduada" de la AF. Una "terapia graduada" es una terapia que depende del tipo y el grado de las alteraciones electrofisiológicas en un paciente específico. Existe una gran variedad de opciones terapéuticas en pacientes de AF: cardioversión farmacológica, cardioversión eléctrica, aislamiento de la vena pulmonar, terapias de ablación extendida, control de índice, terapia anticoagulante, y terapia upstream protectora de órganos. El reto es elegir la terapia adecuada para el paciente adecuado. Para definir la mejor elección en un paciente individual, se necesita determinar la especie y grado de cambios patofisiológicos en la aurícula, lo que significa clasificar la arritmia en cada paciente individual. Además, tal clasificación permitirá a investigadores básicos y médicos entender mejor el modo de acción de fármacos anti-arrítmicos y evaluar nuevos mecanismos de trabajo anti-arrítmicos, para desarrollar una terapia individualizada con fármacos anti-arrítmicos, y para optimizar terapias de ablación en cuanto a selección de pacientes, técnica de ablación (por radiofrecuencia, ultrasonido, crío), y selección del lugar de ablación.

[0006] El artículo de Y. Takahashi et al., "Characterization of Electrograms Associated With Termination of Chronic Atrial Fibrillation by Catheter Ablation", Journal of the American College of Cardiology, 2008, vol. 51, nº 10, p. 1003-1010, describe la evaluación de actividades eléctricas complejas por ejemplo determinando el número de desviaciones en la señal con un valor absoluto de >0,05 mV desde la referencia utilizando un software dedicado a ello. El artículo por N. G. Jason et al., "Measuring the Complexity of Atrial Fibrillation Electrograms", Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2010, vol. 21, nº 6, p. 649-655, define un sistema graduado para la AF, donde las contribuciones de campo lejano se descartan cuando se identifican desviaciones.

[0007] Como ilustra lo anteriormente mencionado, existe una necesidad de proporcionar medios para la clasificación de la AF de modo que elimine al menos algunos de los inconvenientes anteriormente descritos.

Resumen de la invención

- 5 [0008] Es un objeto de la invención para proporcionar un método y un sistema para determinación no invasiva de un valor que permitiría la clasificación de la AF.
- 10 [0009] Un aspecto de la invención divulga un método implementado por ordenador para determinar un valor de complejidad de la AF. El método incluye la aplicación de un algoritmo coincidente con el modelo a una señal de ECG para obtener un conjunto de desviaciones candidatas y la identificación de desviaciones intrínsecas en el conjunto de desviaciones candidatas. El método incluye además la determinación de varias desviaciones intrínsecas y varias desviaciones de campo lejano en el conjunto de desviaciones candidatas, en base a las desviaciones intrínsecas identificadas, y determinando el valor de complejidad de la AF como una proporción entre el número de desviaciones de campo lejano y el número de desviaciones intrínsecas.
- 15 [0010] La invención se basa en el reconocimiento de que la determinación del valor de complejidad de la AF como una proporción entre el número de desviaciones de campo lejano y el número de desviaciones intrínsecas permite la clasificación de la AF de una manera no invasiva que no requiere una MRI de tórax o una CT de tórax como algunos métodos del estado de la técnica anteriormente descritos.
- 20 [0011] En una forma de realización, el paso de determinación del número de desviaciones intrínsecas y el número de desviaciones de campo lejano puede comprender la determinación del número de desviaciones intrínsecas como el número de desviaciones intrínsecas identificadas, y la determinación del número de desviaciones de campo lejano como la diferencia entre el número total de desviaciones en el conjunto de desviaciones candidatas y el número de desviaciones intrínsecas identificadas.
- 25 [0012] En una forma de realización alternativa, el paso de determinación del número de desviaciones intrínsecas y el número de desviaciones de campo lejano puede comprender la determinación de la distribución de probabilidad de un intervalo de desviación intrínseca en base a las desviaciones intrínsecas identificadas, la asignación de cada desviación en el conjunto de desviaciones candidatas bien a un conjunto de desviaciones intrínsecas o a un conjunto de desviaciones de campo lejano en base a la distribución de probabilidad del intervalo de desviación intrínseca, la determinación del número de desviaciones intrínsecas igual que el número de desviaciones dentro del conjunto de desviaciones intrínsecas, y la determinación del número de desviaciones de campo lejano igual que el número de desviaciones en el conjunto de desviaciones de campo lejano.
- 30 [0013] En tal forma de realización, cada desviación en el conjunto de desviaciones candidatas se puede asignar bien al conjunto de desviaciones intrínsecas o al conjunto de las desviaciones de campo lejano de modo que maximiza la probabilidad de intervalo de desviación intrínseca. El paso de asignación de cada desviación en el conjunto de desviaciones candidatas bien al conjunto de desviaciones intrínsecas o al conjunto de desviaciones de campo lejano se puede realizar utilizando un algoritmo voraz.
- 35 [0014] En varias formas de realización, las desviaciones intrínsecas se pueden identificar en base a un umbral de intervalo máximo, un orden de características de desviación, y un umbral para cada una de las características de desviación. Estos criterios pueden ser o bien predeterminados y/o almacenados en la memoria del dispositivo de computación implementando el método o proporcionados al dispositivo de computación por el usuario.
- 40 [0015] En una forma de realización, las características de desviación pueden incluir uno o varios coeficientes de correlación de una desviación, una amplitud de la desviación, una duración de la desviación y una pendiente de la desviación.
- 45 [0016] En una forma de realización, el umbral para cada una de las características de desviación podría comprender un umbral fijo. Esto podría ser ventajoso en una situación donde uno tiene conocimientos previos acerca del valor del umbral para una característica de desviación. Alternativamente, el umbral para cada una de las características de desviación podría comprender un umbral dinámico y las desviaciones intrínsecas se pueden identificar además en base a un porcentaje de intervalos a los que se permite exceder el umbral de intervalo máximo. Esto podría ser ventajoso en una situación donde uno no tiene conocimiento previo acerca del valor del umbral para una característica de desviación. Se determina automáticamente un umbral adecuado.
- 50 [0017] En una forma de realización, el método puede incluir además el paso de clasificar la AF en base al valor de complejidad de la AF determinado, proporcionando una clasificación de la AF relativamente fácil y no invasiva.
- 55 [0018] En una forma de realización, el método puede incluir además la selección de un tratamiento de entre un conjunto de tratamientos basada en el valor de complejidad de la AF determinado, permitiendo así la terapia graduada.
- 60 [0019] En una forma de realización, el método puede incluir además la determinación de la longitud de ciclo de la AF (AFCL por sus siglas en inglés) en base a las desviaciones intrínsecas identificadas, que podrían ser útiles para
- 65

determinar la probabilidad de la cardioversión en el momento de la medición.

[0020] En varias formas de realización del método descrito anteriormente, la señal de ECG comprende una señal de electrocardiograma transesofágico (TE-ECG por sus siglas en inglés), permitiendo ventajosamente el análisis del sustrato de la AF en la pared posterior de la aurícula izquierda.

[0021] En otro aspecto de la invención, se propone un dispositivo de ECG que comprende medios configurados para realizar pasos del método. Tal dispositivo de ECG puede ser configurado además para visualizar el valor de complejidad de la AF determinado, la clasificación determinada de la AF y/o el tratamiento asignado.

[0022] Otros aspectos de la invención se refieren a un programa de ordenador tal y como se define en la reivindicación 15.

[0023] De ahora en adelante, se describen las formas de realización de la invención con más detalle. Se debe apreciar, no obstante, que estas formas de realización pueden no interpretarse como un límite del alcance de protección para la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

[0024] En los dibujos:

FIG. 1 proporciona una ilustración esquemática de un sistema 100 operable para implementar uno o varios aspectos de la presente invención.

FIG. 2 proporciona un diagrama de flujo de pasos del método para la clasificación de la AF, según una forma de realización de la presente invención.

FIG. 3 ilustra las señales del cable del TE-ECG original y del cable de extremidad II.

FIG. 4 ilustra las señales estándar corregidas y filtradas del TE-ECG y del cable de extremidad II.

FIG. 5 ilustra una señal de TE-ECG después de la cancelación de QRST y una señal de cable de extremidad II sin cancelación QRST.

FIG. 6 ilustra un modelo de desviación ejemplar.

FIG. 7 ilustra, en una parte de la señal de TE-ECG cancelada por QRST, desviaciones detectadas mediante la aplicación del algoritmo coincidente del modelo y un gráfico de correlación correspondiente.

FIG. 8 proporciona un diagrama de flujo de los pasos del método para la identificación de desviaciones intrínsecas fuertes del conjunto de desviaciones candidatas, según una forma de realización de la presente invención.

FIG. 9(a) ilustra un histograma ejemplar de intervalos de desviación creado por las desviaciones resultantes del procedimiento que coincide con el modelo sensible.

FIG. 9(b) ilustra un histograma ejemplar de intervalos de desviación donde las desviaciones han sido filtradas para retener sólo desviaciones intrínsecas fuertes.

FIG. 9(c) ilustra una función de distribución de intervalo de desviación gaussiana ajustada a las desviaciones intrínsecas fuertes ilustradas en la FIG. 9(b).

FIG. 10(a) ilustra un histograma ejemplar de intervalos de desviación donde las desviaciones han sido filtradas para eliminar desviaciones atribuidas a trastornos.

FIG. 10(b) ilustra un histograma ejemplar de intervalos de desviación intrínseca después de la aplicación del algoritmo voraz.

FIG. 11 ilustra la cuantificación de complejidad de la AF de dos pacientes ejemplares, según una forma de realización de la presente invención.

Descripción detallada de los dibujos

[0025] La FIG. 1 proporciona una ilustración esquemática de un sistema 100 operable para implementar uno o varios aspectos de la presente invención. Como se muestra, el sistema 100 incluye un procesador 110, una memoria 120 y un visualizador 130, conectados al procesador 110. El procesador 110 está configurado para ejecutar algunos de los pasos para la clasificación de la AF, como se describe posteriormente. La memoria 120 puede ser operable para almacenar instrucciones que, cuando son ejecutadas por el procesador 110, desempeñan cualquiera de los métodos descritos por la presente. El visualizador 130 está configurado para mostrar los resultados de los pasos del método realizados por el procesador 110. El sistema 100 puede además incluir opcionalmente una interfaz 140 configurada para recibir la entrada del usuario de uno o varios dispositivos de entrada de usuario (por ejemplo, teclado, ratón, no mostrados en la FIG. 1) y avanzar la entrada del usuario al procesador 110.

[0026] Las conexiones entre diferentes componentes en la FIG. 1 pueden usar diferentes protocolos como se conoce en la técnica. Se apreciará que el sistema mostrado por la presente es ilustrativo y que las variaciones y modificaciones son posibles. En una forma de realización, el sistema 100 se puede incluir en un dispositivo de electrocardiograma.

[0027] La FIG. 2 proporciona un diagrama de flujo de los pasos del método para la clasificación de la AF, según una forma de realización de la presente invención. Mientras los pasos del método se describen en conjunción con la FIG.

1 las personas expertas en la técnica reconocerán que se puede configurar cualquier sistema de ECG para ejecutar los pasos del método.

[0028] El método se realiza en base a unos datos de señal de ECG, preferiblemente datos de ECG transesofágico (TE). Para ese fin, se pueden registrar de 2 a 4 electrogramas monopolares (el terminal central de Wilson sirve como referencia) con o bien catéteres rígidos que se pueden sacar a través de la boca o la nariz de un paciente o bien con un electrodo tragable. Los electrogramas registrados se pueden incluir en un archivo con una señal de ECG multicable. Las personas expertas en la técnica reconocerán que mientras los datos registrados utilizando sólo un electrodo también serían suficientes para la realización del método descrito posteriormente, usar al menos dos electrodos permite una mejor localización de la posición del electrodo en el esófago, en base a la proporción A/V. Así, el archivo contendría preferiblemente al menos un electrograma transesofágico y los registros del cable del brazo derecho (RA por sus siglas en inglés), brazo izquierdo (LA por sus siglas en inglés) y pierna izquierda (LL por sus siglas en inglés). La FIG. 3 ilustra una señal de cable de TE-ECG original (es decir, "como se registra") (gráfico superior) y una señal del cable del brazo II original (gráfico inferior).

[0029] El método empieza en un paso 210, donde, en base a los datos del TE-ECG disponibles, el usuario puede seleccionar para otro análisis, a través de la interfaz de usuario 140, una señal registrada a través del cable de TE-ECG más apropiado. En una forma de realización preferida, el cable más apropiado registraría la señal de electrocardiograma transesofágico que muestra la amplitud más grande de las desviaciones auriculares. Tal señal tendría la proporción A/V máxima o tendría una señal A positiva y una señal V negativa (sobre el ventrículo).

[0030] En el paso 220, el procesador 110 puede desempeñar una corrección estándar de la señal seleccionada para eliminar la desviación estándar de la señal seleccionada, debido a por ejemplo la respiración y el movimiento del cuerpo.

[0031] En el paso 230, el procesador 110 puede filtrar la señal con una referencia corregida utilizando un filtro de respuesta finita al impulso (FIR por sus siglas en inglés) de paso alto y de paso bajo, posiblemente a frecuencias específicas para el usuario (típicamente 0,5 a 100 Hz), en cierto modo conocido en la técnica. Si un periodograma de la señal indica la presencia de interferencia de línea de potencia, un filtro de registro de respuesta infinita al impulso (IIR) se puede aplicar a la frecuencia correspondiente (típicamente 50 Hz o 60 Hz) para excluir las fuentes de ruido comunes de 50 o 60 Hz AC típicamente presentes en ambientes clínicos, donde se realizan normalmente los registros de datos de ECG. La FIG. 4 ilustra una señal de TE-ECG estándar corregida y filtrada (0,5-100 Hz) (gráfico superior) y una señal estándar del cable de extremidad II corregida y filtrada (0,5-100 Hz) (gráfico inferior).

[0032] En el paso 240, el procesador 110 puede detectar el complejo ventricular QRST utilizando el algoritmo de detección de valor máximo de R de Pan-Tompkins y eliminar de la señal mediante un algoritmo de cancelación QRST, de un modo conocido en la técnica. Puede realizarse la cancelación QRST para evitar la detección de activaciones ventriculares como actividad eléctrica auricular. Un ejemplo de una señal de TE-ECG después de la cancelación QRST se representa en el gráfico superior de la FIG. 5. En el gráfico inferior de la FIG. 5 se representa el correspondiente cable de extremidad II sin cancelación QRST.

[0033] Los pasos 210-240 son opcionales ya que se refieren a medios bien conocidos para la importación de datos y la selección y pre-procesado de señales. Los pasos 250-290 descritos a continuación podrían también ser implementados utilizando una única señal de electrocardiograma como fue registrada originalmente (es decir, sin someterse a corrección estándar, filtración, y cancelación QRST).

[0034] En el paso 250, usando uno o varios modelos de desviación, el procesador 110 aplica un algoritmo coincidente con el modelo sensible a la señal de ECG cancelada por QRST. Para ese fin, el procesador puede usar modelos predeterminados y/o modelos definidos por usuario. Un modelo ejemplar según una forma de realización de la presente invención se ilustra en la FIG. 6 que describe una única desviación consistente en una primera extremidad ascendente, seguida de un derrame cerebral y una segunda extremidad ascendente. En otras formas de realización, los modelos pueden tener diferentes morfologías y diferentes duraciones. El usuario puede definir modelos utilizando la interfaz de usuario 140. Los modelos se pueden almacenar en la memoria 120.

[0035] La FIG. 7 ilustra, en una parte de la señal de TE-ECG cancelada por QRST, desviaciones detectadas mediante la aplicación del algoritmo coincidente con el modelo (gráfico superior) y un gráfico de correlación correspondiente que muestra la máxima local (gráfico inferior). El gráfico de correlación indica los coeficientes de correlación del mejor modelo de calificación (en términos de morfología y duración) para cada momento. Dada una señal s , un conjunto de morfologías de modelo M y un conjunto de duraciones de modelo D , el coeficiente de correlación C en el momento temporal K se computa como

$$C(k) = \max_{m,d} \{r_{m,d}(k) | m \in M, d \in D\},$$

donde $r_{m,d}(k)$ denota el coeficiente de correlación de muestra del modelo con morfología m ($m \in M$) y duración d ($d \in D$)

∈ **D**) y la señal s centrada a $s(k)$.

[0036] Todos los máximos locales en el gráfico de correlación se pueden detectar utilizando el operador de diferencia. Los máximos locales, y las correspondientes morfologías y duraciones de modelo, pueden luego ser marcadas como potenciales lugares de desviación. Como resultado, el procedimiento coincidente con el modelo sensible proporciona un conjunto de desviaciones candidatas.

[0037] De las desviaciones candidatas, en el paso 260, el procesador 110 selecciona un subconjunto de desviaciones implementando el procedimiento de filtración ilustrado en la FIG. 8. El objetivo del procedimiento ilustrado en la FIG. 8 es retener sólo desviaciones intrínsecas fuertes.

[0038] La FIG. 8 proporciona un diagrama de flujo de pasos del método para la identificación de desviaciones intrínsecas fuertes del conjunto de desviaciones candidatas, según una forma de realización de la presente invención.

[0039] El procedimiento de filtración empieza en el paso 810 donde el procesador 110 obtiene un valor del umbral de intervalo de desviación máxima. Tal valor puede ser por ejemplo predeterminado y almacenado en la memoria 120, donde el procesador 110 obtiene el valor almacenado en la memoria 120. Alternativamente, tal valor puede ser proporcionado por el usuario, a través de la interfaz de usuario 140. El valor del umbral de intervalo de desviación máxima puede basarse por ejemplo en el conocimiento electrofisiológico del rango normal de la AFCL en pacientes de AF y/o basarse en la inspección visual de la señal después del procedimiento coincidente con el modelo.

[0040] En el paso 820, el procesador 110 obtiene información con relación a características que se deben usar para el filtrado de las desviaciones. Las posibles características incluyen un coeficiente de correlación asociado a una desviación, una amplitud de una desviación, una duración de una desviación, y/o una pendiente de una desviación. Similar a la información obtenida en el paso 810, esta información puede o bien ser predeterminada y proporcionada al procesador de la memoria 120 o bien ser proporcionada por el usuario a través de la interfaz de usuario 140.

[0041] En el paso 830, el procesador 110 obtiene información con respecto al orden en que las características seleccionadas se deben aplicar.

[0042] En el paso 840, para cada característica de desviación, el procesador 110 obtiene información indicando bien un umbral fijo o un bien umbral dinámico. Un umbral fijo significa que si una desviación falla a la hora de llegar a este umbral, la desviación es eliminada. Un umbral dinámico significa que el valor del umbral se optimiza para eliminar tantas desviaciones como sea posible, sin crear un porcentaje predefinido de intervalos de desviación que exceden el umbral de intervalo de desviación máxima.

[0043] Nuevamente, la información proporcionada al procesador 110 en los pasos 830 y 840 puede o bien ser predeterminada y proporcionada al procesador de la memoria 120 o bien ser proporcionada por el usuario a través de la interfaz de usuario 140.

[0044] En el paso 850, el procesador 110 filtra el conjunto de desviaciones candidatas según los parámetros de filtración obtenidos en los pasos 810-840. Se asume que las desviaciones que quedan después del procedimiento de filtración son un subconjunto de las desviaciones intrínsecas reales.

[0045] En una forma de realización ejemplar, los pasos 810-850 podrían ser implementados de la siguiente manera. Por ejemplo, el usuario establece el umbral de intervalo máximo en 250 milisegundos (ms). Luego el usuario selecciona coeficientes de correlación y amplitudes de desviación como características. El usuario especifica que el coeficiente de correlación debería aplicarse primero y luego debería aplicarse la amplitud. El usuario elige un umbral fijo con un valor de 0,5 para el coeficiente de correlación y un umbral dinámico para la amplitud. El usuario también especifica que un máximo de 5% de los intervalos de desviación creados pueden exceder el umbral de intervalo de desviación máxima. El procedimiento de filtración realizado por el procesador 110 eliminará posteriormente toda desviación candidata con un coeficiente de correlación menor que 0,5. A continuación, las desviaciones restantes se filtran según el umbral dinámico para la amplitud. Esto significa que el procedimiento de filtración aumenta el umbral de amplitud, eliminando así desviaciones hasta que como mucho el 5% de todos los intervalos de desviación restantes exceden el umbral de intervalo de desviación máxima.

[0046] Después del procedimiento de filtración de la FIG. 8, el procesador 110 es capaz de estimar la distribución de intervalo de las desviaciones intrínsecas reales a partir de la distribución del intervalo del subconjunto ajustando la función de densidad de probabilidad a la distribución de los intervalos de tiempo entre las desviaciones intrínsecas fuertes identificadas. Esto se ilustra en la FIG. 9 provista de los gráficos (a), (b), y (c). El gráfico (a) representa un histograma de intervalos de desviación creado por las desviaciones resultantes del procedimiento coincidente con el modelo sensible del paso 250, anteriormente descrito (es decir, intervalos creados por las desviaciones candidatas). El gráfico (b) representa un histograma de intervalos de desviación donde las desviaciones han sido filtradas según el procedimiento de filtración descrito en la FIG. 8 con un umbral de intervalo máximo de 250 ms y un umbral dinámico para la amplitud y un porcentaje de intervalo largo asociado del 5%. El gráfico (c) representa una función

de distribución de intervalo de desviación gaussiana ajustada a las desviaciones intrínsecas fuertes identificadas por el procedimiento de filtración de la FIG. 8. La función gaussiana ajustada tal como aquella ilustrada en el gráfico (c) permite por ejemplo estimar el valor de la AFCL (como el intervalo que se corresponde con el valor máximo de la función gaussiana) y/o evaluar la viabilidad del sustrato de AF en base a la desviación típica de la función gaussiana. Para la función gaussiana ilustrada en la FIG. 9(c), la AFCL se puede estimar en 0,2 segundos.

[0047] En el paso 270, el procesador 110 usa la distribución de intervalo de las desviaciones intrínsecas fuertes para computar el número total previsto de desviaciones intrínsecas reales N_I y el número de desviaciones de campo lejano N_F que están presentes durante el curso temporal de la medición. El número de desviaciones intrínsecas reales N_I puede obtenerse estimando el número de desviaciones intrínsecas previstas dada la duración de la señal y el intervalo de desviación previsto determinado a partir de la distribución del intervalo de las desviaciones intrínsecas reales. El número de desviaciones de campo lejano N_F se puede determinar como la diferencia entre el número de desviaciones candidatas N_D y el número de desviaciones intrínsecas reales.

[0048] Para algunas aplicaciones, un conjunto de desviaciones candidatas identificado como resultado del procedimiento que coincide con el modelo del paso 250 es adecuado para la estimación del número de desviaciones candidatas N_D .

[0049] No obstante, el conjunto identificado como resultado de la realización del paso 250 puede incluir falsos positivos, es decir puede identificar ciertas características como "desviaciones candidatas" aunque esas características sean, en la realidad, sólo artefactos debidos por ejemplo a ruido u otros trastornos. Por lo tanto, en una forma de realización opcional, el conjunto obtenido como resultado de la realización del paso 250 podría filtrarse además para eliminar desviaciones atribuidas a trastornos, produciendo un conjunto menor de desviaciones que podrían luego usarse como un conjunto de desviaciones candidatas para determinar el número de desviaciones candidatas N_D . Para ese fin, un procedimiento de filtración similar a aquél descrito en la Fig. 8 podría aplicarse al resultado del coincidente con el modelo del paso 250. Por ejemplo, el usuario puede ajustar el umbral de intervalo máximo en 250 ms. Luego el usuario puede seleccionar coeficientes de correlación y amplitudes de desviaciones como características y especificar que el coeficiente de correlación debería aplicarse como una característica de correlación antes de aplicar la amplitud. El usuario puede luego elegir un umbral fijo con un valor de 0,5 para el coeficiente de correlación y un umbral dinámico para la amplitud. El usuario también puede especificar que ninguno (0%) de los intervalos de desviación creados pueda exceder el umbral de intervalo de desviación máxima. El procedimiento de filtración realizado por el procesador 110 eliminará posteriormente todas las desviaciones con un coeficiente de correlación menor que 0,5. A continuación, las desviaciones restantes podrían ser filtradas según el umbral dinámico para la amplitud. Un resultado de tal filtración se ilustra en la Fig. 10(a). El objetivo de este paso intermedio de filtración ejemplar es estimar la amplitud más pequeña de una desviación intrínseca y usar este valor como un umbral de amplitud que separa artefactos de desviaciones candidatas reales. Opcionalmente, el paso 260 de identificación de desviaciones intrínsecas fuertes podría realizarse en base a tal resultado filtrado del procedimiento coincidente con el modelo, pero también podría realizarse en base al conjunto de desviaciones producidas por el procedimiento coincidente con el modelo.

[0050] El método termina en el paso 280, donde el procesador determina el valor de complejidad de la AF como una proporción entre el número de desviaciones de campo lejano y el número de desviaciones intrínsecas:

$$\text{Complejidad AF} = \frac{N_F}{N_I} = \frac{N_D - N_I}{N_I} = \frac{N_D}{N_I} - 1$$

[0051] Alternativamente a la implementación del paso 270 anteriormente descrita, se puede utilizar el proceso de atribución de probabilidad máxima de desviación intrínseca, como se describe posteriormente, para determinar el número de desviaciones intrínsecas y el número de desviaciones de campo lejano.

[0052] Nuevamente, en base a las desviaciones candidatas identificadas en cualquiera de las dos maneras anteriormente descritas (es decir, bien obtenidas directamente como resultado del procedimiento coincidente con el modelo del paso 250 o bien obtenidas mediante filtración del resultado del procedimiento coincidente con el modelo del paso 250), en el paso 260, el procesador 110 selecciona un subconjunto de desviaciones intrínsecas fuertes implementando el procedimiento de filtración descrito en la FIG. 8. Además, el procesador 110 utiliza un algoritmo de atribución de probabilidad máxima de desviación intrínseca que comprende la estimación de densidad de probabilidad de la distribución del intervalo de desviación intrínseca real para asignar cada desviación candidata original a o bien un conjunto de desviaciones intrínsecas o bien un conjunto de desviaciones de campo lejano. El objetivo del procedimiento de atribución es elegir un subconjunto de las desviaciones candidatas cuyos intervalos maximizan la probabilidad relativa de la función de densidad de probabilidad estimada.

[0053] Dada una estimación de densidad de probabilidad Θ y el conjunto de desviaciones candidatas X, el problema de atribución se puede formular como

$$\max_x \left\{ \frac{L(\theta|\Delta(x))}{|x|-1} \mid x \subseteq \mathcal{X} \right\},$$

donde $\Delta(x)$ es el conjunto de intervalos que resulta del conjunto de desviaciones intrínsecas x y $L(\theta|\Delta(x))$ es la probabilidad de la estimación de densidad de probabilidad θ dados los intervalos definidos por el conjunto de desviaciones x .

[0054] El procesador 110 puede emplear un algoritmo voraz que empieza en el conjunto de todas las desviaciones candidatas y encuentra una solución al problema de atribución de la siguiente manera:

1. computa todos los intervalos creados por el conjunto de desviaciones intrínsecas actuales x
2. clasifica los intervalos en orden ascendente
3. determina las dos desviaciones (x_i y x_{i+1}) que son responsables del intervalo más corto
4. determina qué eliminación de desviación de x (x_i o x_{i+1}) produce el aumento más grande de la probabilidad
5. si se encuentra un aumento positivo, eliminar la desviación correspondiente del conjunto de desviaciones x e ir a (1)
6. si no se puede encontrar ningún aumento positivo, continuar

con el siguiente intervalo más corto en la lista e ir a (3).

[0055] El algoritmo voraz termina cuando la eliminación de una desviación ya no puede aumentar la probabilidad. La solución del problema de atribución de desviación es la separación del conjunto de todas las desviaciones X en un conjunto de desviaciones intrínsecas I y un conjunto complementario de desviaciones de campo lejano F . Un resultado ejemplar se muestra en la FIG. 10 provista de los gráficos (a) y (b). El gráfico (a) representa un histograma de intervalos de desviación asociado a desviaciones candidatas, donde las desviaciones candidatas fueron obtenidas mediante filtración del resultado del procedimiento que coincide con el modelo del paso 250 con un umbral de intervalo máximo de 250 ms y un umbral dinámico para la amplitud y un porcentaje de intervalo largo asociado del 0%. El gráfico (b) representa un histograma de intervalos de desviación después de la aplicación del algoritmo voraz. Similar a la función gaussiana ajustada ilustrada en la FIG. 9(c), el histograma de la FIG. 10(b) permite estimar el valor de la AFCL (como el intervalo correspondiente al valor máximo del histograma) al igual que la distribución de probabilidad de la AFCL. Para el histograma representado en la FIG. 10(b), la AFCL se puede estimar que es aproximadamente 0,2 segundos.

[0056] En el paso 270, el procesador 110 puede luego usar el resultado de la atribución de probabilidad máxima de desviación intrínseca para computar el número total previsto de desviaciones intrínsecas reales N_I y el número de desviaciones de campo lejano N_F . El número de desviaciones intrínsecas reales N_I se puede determinar contando el número de desviaciones que fueron asignadas al conjunto de desviaciones intrínsecas. El número de desviaciones de campo lejano N_F se puede determinar contando el número de desviaciones que fueron asignadas al conjunto de desviaciones de campo lejano.

[0057] La complejidad AF obtenida en el paso 280 produce un valor de complejidad en el rango $[0, \infty]$, un valor bajo indica una complejidad menor. El valor de complejidad de la AF determinado de esta manera permite la posterior clasificación de la AF y/o la atribución del tratamiento apropiado, que se podría llevar a cabo bien por el procesador 110 o bien por el usuario. El tratamiento se puede asignar en base a la clasificación de la AF o en base directamente al valor de complejidad de la AF obtenido.

[0058] En caso de que sea el procesador 110 el que proporciona una clasificación de la AF en base al valor de complejidad de la AF determinado, luego, en varias formas de realización, el procesador 110 puede usar el valor de complejidad de la AF para clasificar la AF en base al criterio predeterminado y almacenado en la memoria 120 o en base al criterio proporcionado por el usuario a través de la interfaz de usuario 140. Por ejemplo, en una forma de realización, el criterio para clasificar la AF y asignar el tratamiento podría ser de tal manera que los valores de complejidad de la AF en el rango entre 0 y 1,5 corresponderían a la fase I de la AF y al tratamiento I (por ejemplo control del ritmo), mientras que los valores de complejidad de la AF mayores de 1,5 corresponderían a la fase II de la AF y al tratamiento II (por ejemplo, control del índice). Por supuesto, en otras formas de realización, se pueden usar otros esquemas de clasificación y otros esquemas de atribución de tratamiento.

[0059] En varias formas de realización, el procesador 110 puede dar indicaciones del valor de complejidad de la AF determinado, la clasificación de la AF, y/o el tratamiento asignado en el visualizador 130.

[0060] Cuando un paciente con AF es remitido al departamento de emergencias, siempre es difícil para el cardiólogo que le trata determinar en qué grado está presente un sustrato de AF. Proporcionar una herramienta para determinar inmediatamente la complejidad de la AF ayuda al cardiólogo a decidir entre diferentes opciones de tratamiento. La FIG. 11 ilustra la cuantificación de complejidad de la AF de dos pacientes ejemplares, paciente A y paciente B. En la FIG. 11, la primera columna se utiliza para indicar el paciente, la segunda columna proporciona el número total de

desviaciones candidatas, la tercera columna proporciona el número de desviaciones intrínsecas fuertes identificadas, y la cuarta columna proporciona el valor de complejidad de la AF determinado.

[0061] En la FIG. 11, el paciente A es un ejemplo de AF simple, no complejo, mientras que el paciente B es un ejemplo de AF muy complejo. Desde un punto de vista médico, el cardiólogo debería intentar cardiovertir a cada paciente al ritmo sinusal mediante fármacos antiarrítmicos o cardioversión eléctrica (control del ritmo). No obstante, si el cardiólogo sabe en el momento de la admisión que el paciente B tiene un sustrato de AF muy complejo (es decir un valor de complejidad de la AF alto), puede elegir tratar a este paciente prescribiendo fármacos que disminuyen el ritmo cardíaco y previenen la coagulación (control de índice). En otras palabras, en el caso de paciente B, se puede aceptar la presencia de un complejo AF en vez de iniciar el tratamiento con un índice de éxito bajo, evitando así efectos secundarios. En el caso del paciente A, el control del ritmo probablemente sería de gran éxito. Además, teniendo en cuenta el bajo valor de complejidad de la AF, podría incluso considerarse tratar al paciente A directamente con ablación del catéter ya que la presencia del sustrato de AF es ausente o muy baja.

[0062] La determinación no invasiva del valor de complejidad de la AF de la manera anteriormente descrita permite una terapia individualizada confeccionada para el paciente de AF que se basa en el grado relativo de la complejidad de AF (terapia graduada). En consecuencia, la presente invención también proporciona las múltiples ventajas de una terapia de AF graduada tal como por ejemplo un aumento en el índice de éxito de terapia de control del ritmo y una restricción de intervenciones potencialmente dañinas a pacientes que posiblemente respondan a la terapia. Además, las comparaciones de los valores de complejidad de la AF determinados en diferentes puntos en el tiempo en el mismo paciente y/o en pacientes diferentes se pueden utilizar para la comprensión de efectos farmacológicos en el proceso fibrilatorio, facilitando así el desarrollo de nuevos fármacos antiarrítmicos. La monitorización longitudinal de la complejidad de la AF puede permitir estudiar una terapia upstream protectora para los órganos. La monitorización en tiempo real de la complejidad de la AF puede ayudar a comprender los mecanismos para la cardioversión.

[0063] Varias formas de realización de la presente invención se pueden construir en forma de herramientas de software que utilizan un lenguaje de programación apropiado, tal como por ejemplo MATLAB™, C# /C++/C o Java.

[0064] Una forma de realización de la invención se puede implementar como un producto de programa para el uso con un sistema de ordenador. El(Los) programa(s) del producto de programa definen funciones de las formas de realización (con los métodos descritos por la presente) y se pueden contener en una variedad de medios de almacenamiento legibles por ordenador. Los medios de almacenamiento legibles por ordenador ilustrativos incluyen, pero de forma no limitativa: (i) medios de almacenamiento no escribibles (por ejemplo, dispositivos de memoria de sólo lectura dentro de un ordenador tales como discos CD-ROM legibles por un lector de CD-ROM, memoria flash, chips de ROM o cualquier tipo de memoria semiconductora no volátil en estado sólido) en los que se almacena permanentemente información; y (ii) medios de almacenamiento escribibles (por ejemplo, disquetes dentro de un lector de disquetes o lector de disco duro o cualquier tipo de memoria semiconductora de acceso aleatorio en estado sólido) en los que se almacena información alterable. El programa de ordenador puede ejecutarse en el procesador 110.

REIVINDICACIONES

1. Método implementado en ordenador para la determinación de un valor de complejidad de fibrilación auricular (AF), que comprende:
5 la aplicación de un algoritmo coincidente con el modelo para una señal de electrocardiograma (ECG) para obtener un conjunto de desviaciones candidatas;
la identificación de desviaciones intrínsecas en el conjunto de desviaciones candidatas;
10 en base a las desviaciones intrínsecas identificadas, la determinación de un número de desviaciones intrínsecas y un número de desviaciones de campo lejano en el conjunto de desviaciones candidatas; y
la determinación del valor de complejidad de la AF como proporción del número de desviaciones de campo lejano y el número de desviaciones intrínsecas.
2. Método según la reivindicación 1, donde el paso de determinación del número de desviaciones intrínsecas y el
15 número de desviaciones de campo lejano comprende:
la determinación del número de desviaciones intrínsecas igual que el número de desviaciones intrínsecas identificadas, y
20 la determinación del número de desviaciones de campo lejano igual que la diferencia entre el número total de desviaciones dentro del conjunto de desviaciones candidatas y el número de desviaciones intrínsecas identificadas.
3. Método según la reivindicación 1, donde el paso de determinación del número de desviaciones intrínsecas y el
número de desviaciones de campo lejano comprende:
25 en base a las desviaciones intrínsecas identificadas, la determinación de la distribución de probabilidad de un intervalo de desviación intrínseca,
en base a la distribución de probabilidad del intervalo de desviación intrínseca, la asignación de cada desviación en el conjunto de desviaciones candidatas o bien a un conjunto de desviaciones intrínsecas o bien a un conjunto de
30 desviaciones de campo lejano,
la determinación del número de desviaciones intrínsecas igual que el número de desviaciones dentro del conjunto de desviaciones intrínsecas, y
la determinación del número de desviaciones de campo lejano igual que el número de desviaciones dentro del conjunto de desviaciones de campo lejano.
- 35 4. Método según la reivindicación 3, donde, cada desviación dentro del conjunto de desviaciones candidatas es asignada o bien al conjunto de desviaciones intrínsecas o bien al conjunto de desviaciones de campo lejano de modo que se maximiza una probabilidad del intervalo de desviación intrínseca.
- 40 5. Método según las reivindicaciones 3 o 4, donde el paso de asignación de cada desviación dentro del conjunto de desviaciones candidatas o bien al conjunto de desviaciones intrínsecas o bien al conjunto de desviaciones de campo lejano se realiza utilizando un algoritmo voraz.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las desviaciones intrínsecas se identifican
45 en base a un umbral de intervalo máximo, un orden de características de desviación, y un umbral para cada una de las características de desviación.
7. Método según la reivindicación 6, donde las características de desviación comprenden uno o varios coeficientes de correlación de una desviación, una amplitud de la desviación, una duración de la desviación, y una pendiente de la desviación.
50
8. Método según las reivindicaciones 6 o 7, donde el umbral para cada una de las características de desviación comprende un umbral fijo.
9. Método según las reivindicaciones 6 o 7, donde el umbral para cada una de las características de desviación
55 comprende un umbral dinámico y las desviaciones intrínsecas se identifican además en base a un porcentaje de intervalos al que se permite exceder el umbral de intervalo máximo.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la clasificación de la AF en base al valor de complejidad de la AF determinado.
60
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la selección de un tratamiento de entre un conjunto de tratamientos basados en el valor de complejidad de la AF determinado.
- 65 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la determinación de la longitud del ciclo de la AF en base a las desviaciones intrínsecas identificadas.

13. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la señal de ECG comprende una señal de ECG transesofágico.

5 14. Dispositivo de electrocardiograma (ECG) que comprende medios configurados para la realización de los pasos del método tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. Programa de ordenador que comprende partes de código de software configuradas para, cuando es ejecutado por un procesador, la realización de los pasos del método tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

10

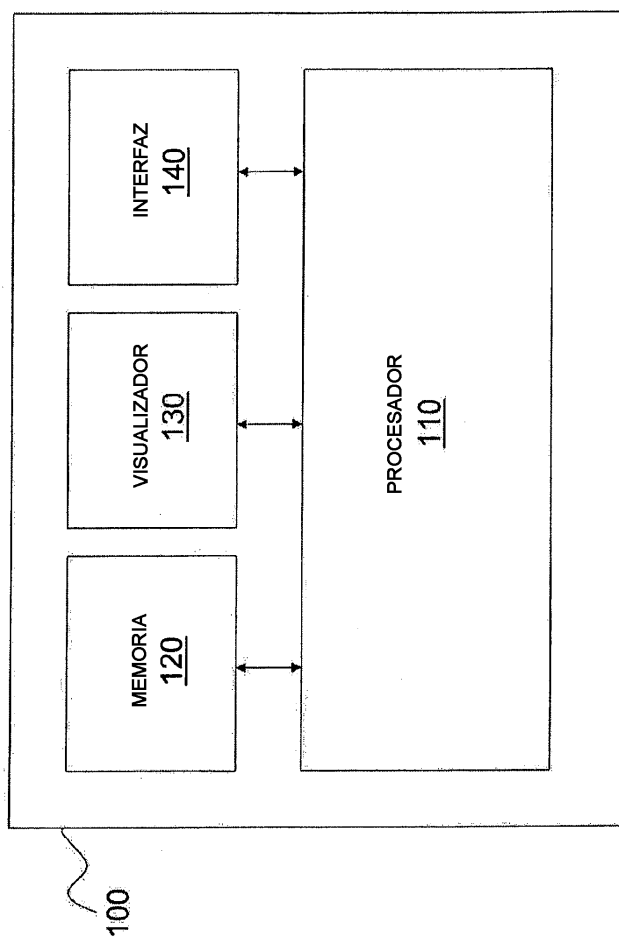


FIG. 1

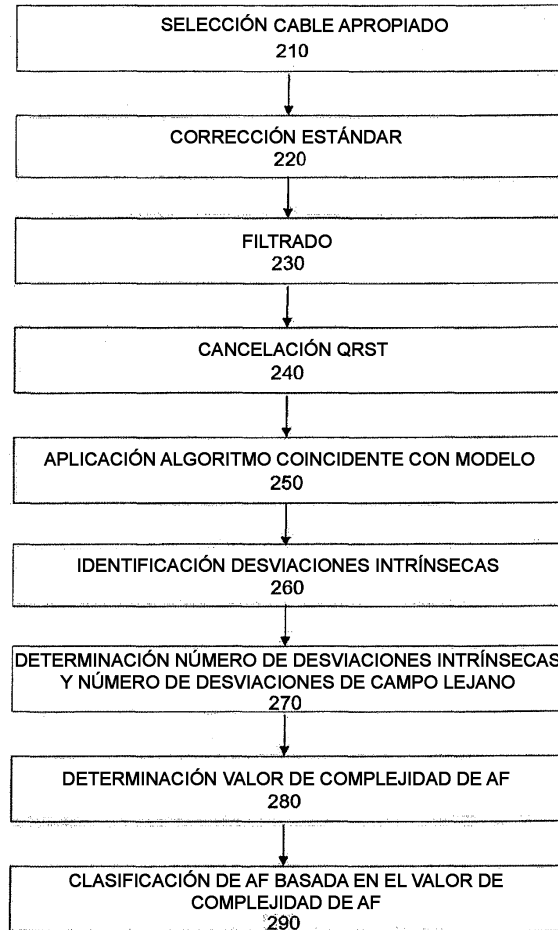


FIG. 2

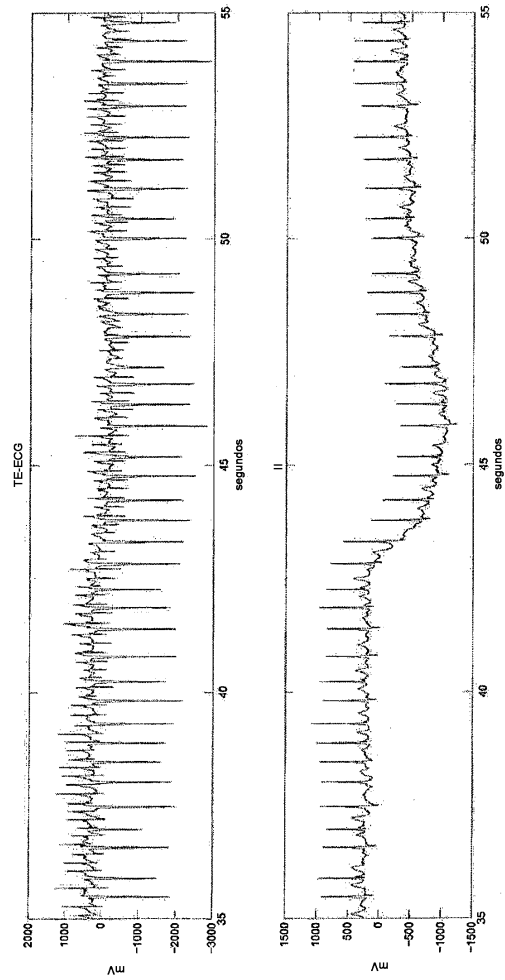


FIG. 3

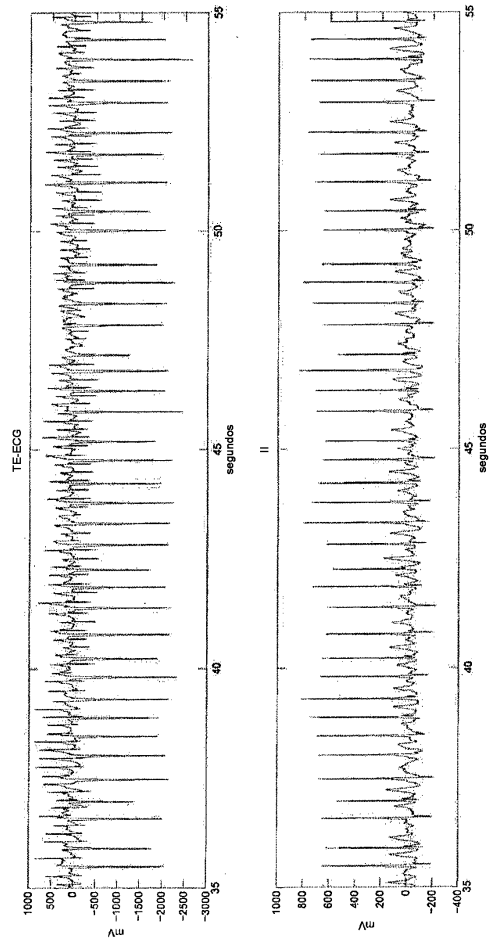


FIG. 4

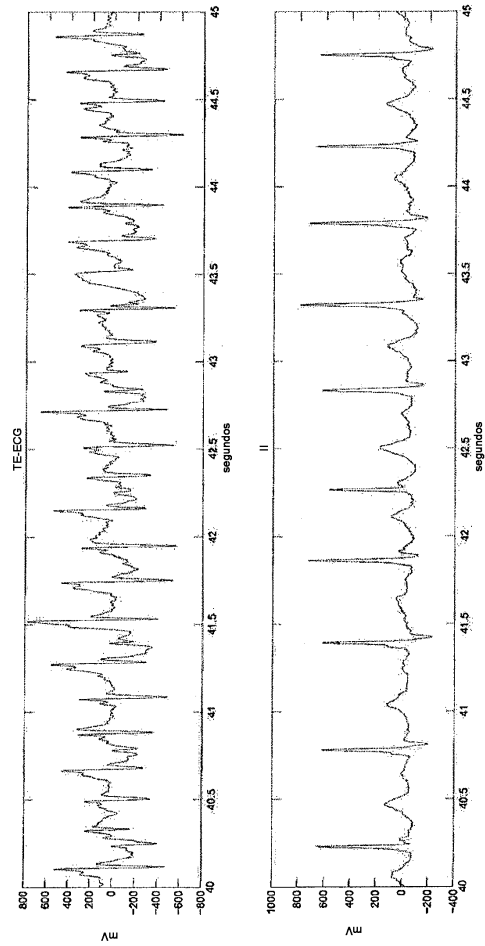


FIG. 5

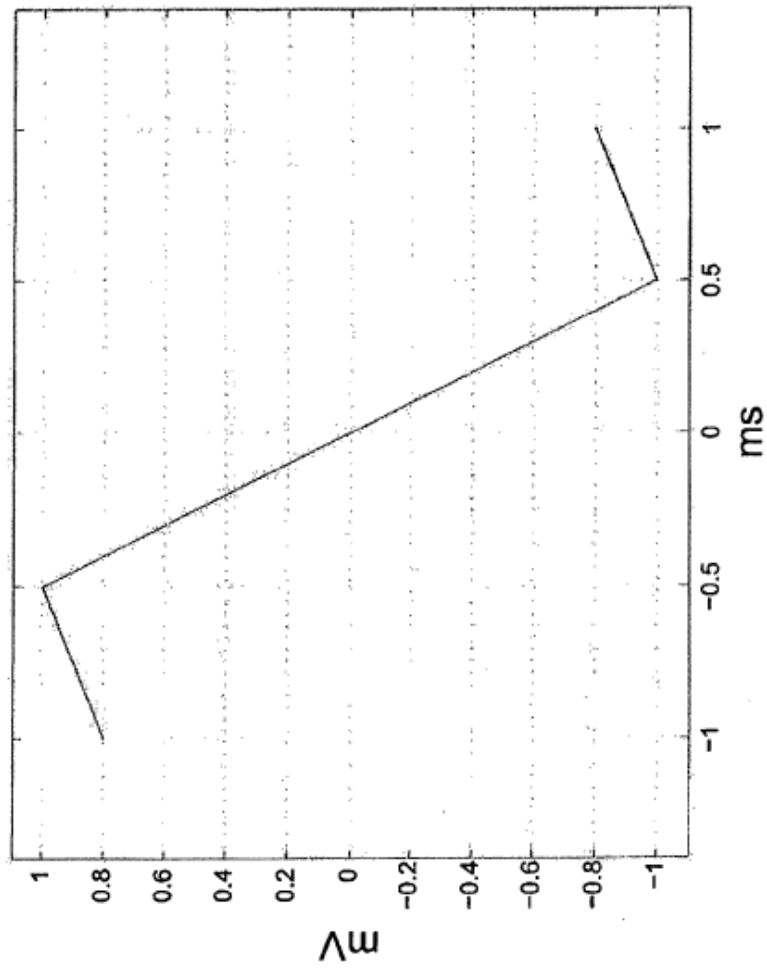


FIG. 6

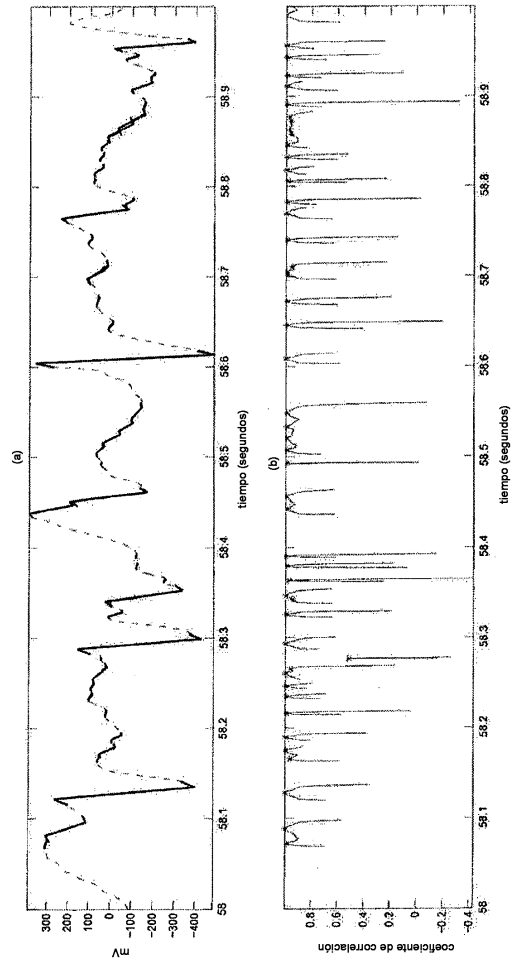


FIG. 7

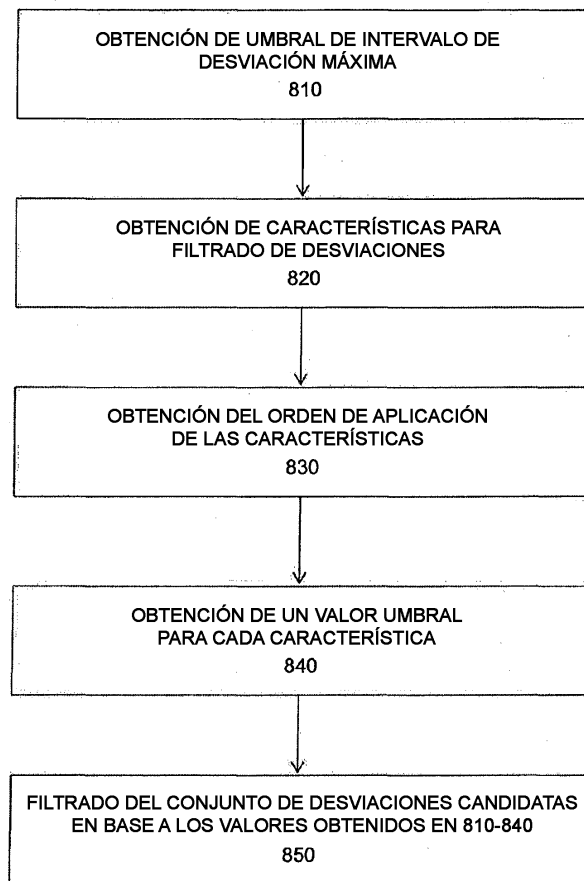


FIG. 8

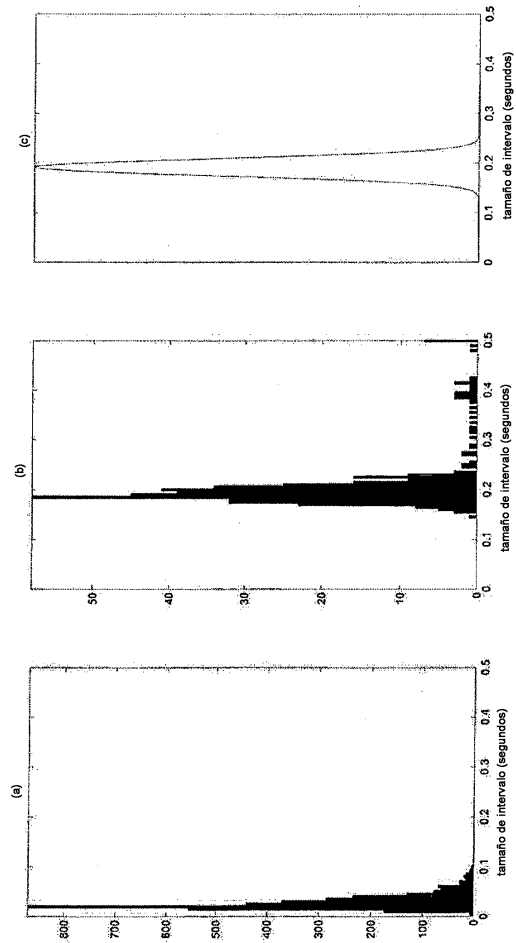


FIG. 9

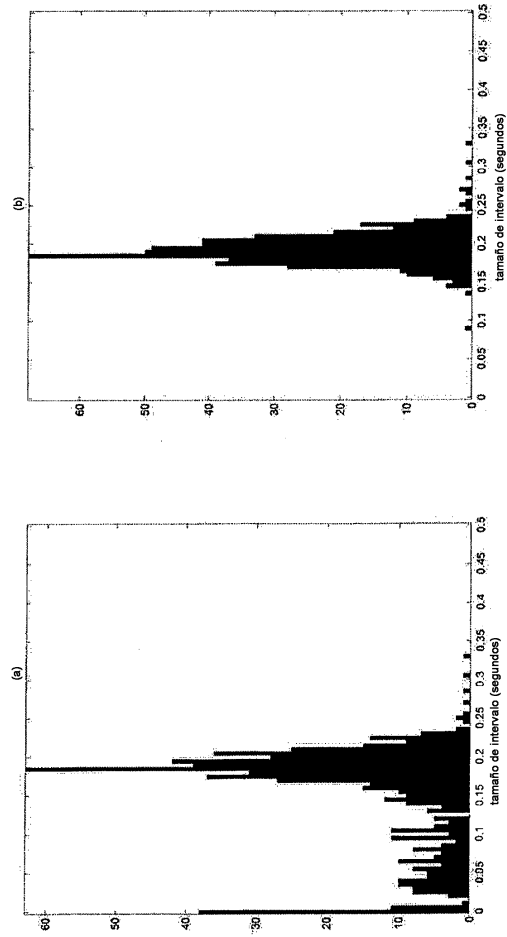


FIG. 10

Paciente	N _D	N _I	Complejidad AF
A	647	500	0,29
B	2215	641	2,46

FIG. 11