

# Identificación de Zonas Susceptibles de Ablación en Fibrilación Auricular Permanente Implementando Entropía Aproximada en un Modelo 2D

Laura C. Palacio<sup>1</sup>, Catalina Tobón<sup>1,2,Ψ</sup>, Diana Orrego<sup>1</sup>, Juan P. Ugarte<sup>2</sup>,  
Andrés Orozco-Duque<sup>2</sup>, John Bustamante<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación e Innovación Biomédica, Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido 4 de septiembre de 2013. Aprobado 20 de octubre de 2014

## IDENTIFICATION OF TARGET SITES FOR ABLATION DURING PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION IMPLEMENTING APPROXIMATE ENTROPY IN A 2D MODEL

## IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS SUSCETÍVEIS DE ABLAÇÃO PERMANENTE DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NA IMPLEMENTAÇÃO ENTROPY APROXIMADO UM MODELO 2D

**Resumen**— La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común. La ablación con catéter se ha convertido en la principal estrategia terapéutica para el tratamiento de la FA paroxística, sin embargo, los resultados en FA permanente no son completamente satisfactorios. Se propone la ablación de los electrogramas auriculares complejos fragmentados (CFAE) para la terminación de un rotor como mecanismo de mantenimiento de FA permanente. El objetivo de este trabajo es caracterizar los CFAE mediante la implementación de entropía aproximada (ApEn) y correlacionarlos con el tip de un rotor simulado. Para esto, se desarrolló un modelo 2D de tejido de aurícula humana bajo condiciones de FA permanente; se registraron electrogramas unipolares durante la actividad del rotor y se desarrolló un algoritmo para la medida de ApEn.

La ApEn permitió localizar los CFAE con una alta precisión y relacionarlos con el tip del rotor. Por lo que este índice podría ser muy eficaz en la identificación de zonas susceptibles de ablación.

**Palabras claves**— Ablación; CFAE, Electrogramas; Entropía aproximada; Fibrilación auricular permanente.

**Abstract**— Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. Catheter ablation has become the main therapeutic strategy for the treatment of paroxysmal AF, however, results in permanent AF are not completely satisfactory. Ablation of complex fractionated atrial electrograms (CFAE) is proposed for the termination of a rotor as mechanism of permanent AF maintenance. The aim of this work is to characterize the CFAE by implementing approximate entropy (ApEn) and to correlate with the tip of a

Ψ Dirección para correspondencia: catalinatobon@itm.edu.co

simulated rotor. For this, a 2D model of human atrial tissue under permanent FA conditions was developed. Unipolar electrograms were recorded during the rotor activity and an algorithm to measure ApEn was developed.

The ApEn allowed locate the CFAE with high precision and relate them to the tip of the rotor. So this index could be very effective in identifying target sites for ablation.

**Keywords**— Ablation; CFAE, Electrograms; Approximate entropy; Permanent atrial fibrillation.

**Sumário**— AA fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum. A ablação por cateter tornou-se a principal estratégia terapêutica para o tratamento da fibrilação atrial paroxística, no entanto, resulta em FA permanente não são completamente satisfatórios. Ablação de fones de ouvido eletrocardiogramas complexos fragmentada (CFAE) para a conclusão de um rotor como um mecanismo de manutenção da FA permanente, é proposto. O objetivo deste trabalho é caracterizar o CFAE através da implementação de entropia aproximada (ApEn) e correlacioná-los com a ponta de um rotor simulado. Para isso, um modelo em 2D do tecido atrial humano sob condições de FA permanente desenvolvido; unipolares electrogramas foram registados durante a actividade do rotor e um algoritmo para medir ApEn desenvolvido.

O ApEn permitido CFAE localizar com precisão elevada e relacioná-los com a ponta do rotor. Portanto, esta taxa pode ser muito eficaz na identificação de áreas suscetíveis a ablação.

**Palavras chave** -- Ablação; CFAE, Eletrogramas; Entropia aproximada; A fibrilação atrial permanente.

## I. INTRODUCCIÓN

El tipo más común de taquiarritmia auricular sostenida es la fibrilación auricular (FA), la cual afecta cerca del 2 % de la población general y su incidencia está en aumento [1, 2], convirtiéndose en una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad [3]. Su tratamiento está aún lejos de ser plenamente satisfactorio, debido a que el conocimiento de los mecanismos subyacentes que la generan y mantienen, y su relación con las señales registradas es limitado. La ablación de la FA, es un método que se basa en aislar eléctricamente las venas pulmonares, investigaciones recientes reportan una tasa de éxito clínico importante en pacientes con FA paroxística [1, 2, 4-6]. Sin embargo, no es completamente eficaz en el tratamiento de la FA permanente [4].

Se han propuesto dos estrategias para identificar las zonas susceptibles de ablación en la FA: la ablación de áreas con alta frecuencia dominante (DF) y de áreas con electrogramas auriculares complejos fragmentados (CFAE). Estudios clínicos demostraron que la ablación de zonas de alta DF no es completamente eficaz en pacientes con FA permanente, mientras que la ablación de zonas CFAE ha mostrado resultados prometedores [4, 7]. Otros estudios han debatido la causa de los CFAE durante la FA en humanos, y su relación con los patrones arrítmicos. Una idea prevaleciente plantea su localización en los puntos de giro (tip) de los rotores madre (ondas espirales), que mantienen la FA en algunos casos [8]. Un mejor entendimiento permitiría aceptar la hipótesis de que las áreas de CFAE representan un sitio crítico para la perpetuación de la FA y pueden servir como zonas objetivo para la ablación, especialmente para los pacientes con FA permanente [7, 9]. Actualmente los algoritmos de caracterización de CFAE están siendo cuestionados por su enfoque en frecuencia y no en la morfología de la señal [4, 6, 10]. Adicionalmente, los sistemas de navegación cartográfica que permiten el

mapeado auricular y la localización de CFAE son de alto costo, por lo que sólo los hospitales de alto nivel cuentan con estos sistemas en nuestro país.

El desarrollo de modelos matemáticos y algoritmos mejorados, que permitan el mapeo de áreas con CFAE, su ubicación y caracterización de forma precisa con base a su morfología, podría contribuir a incrementar la eficacia de los tratamientos para la FA permanente, generando un impacto en la comunidad científica y la salud pública.

El objetivo de este trabajo es caracterizar los CFAE obtenidos de simulaciones de FA permanente, y analizar su relación con el tip del rotor, mediante el desarrollo de un algoritmo basado en una técnica de medida de entropía, para la identificación de zonas susceptibles de ablación.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 Modelo 2D de tejido de aurícula humana

Se desarrolló un modelo 2D de tejido de aurícula humana, el cual consiste en una matriz de  $6 \times 6$  cm, este fue discretizado en una resolución espacial de  $400 \mu\text{m}$ , para formar un mallado de  $150 \times 150$  cm elementos hexaédricos, dando como resultado, una malla compuesta por 22500 elementos y 45602 nodos.

### 2.2 Modelo celular

Al tejido virtual 2D se le integró el modelo electrofisiológico de Courtemanche *et al.* [11], el cual permite usar formulaciones específicas para las corrientes de potasio ( $\text{K}^+$ ), sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y para las bombas electrogénicas, intercambiadores iónicos y corrientes de fondo basadas en datos experimentales de miocitos auriculares humanos.

La ecuación (1) permite calcular el potencial transmembrana ( $V_m$ ).

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} + I_{stim} = 0 \quad (1)$$

donde  $C_m$  es la capacidad de membrana (100 pF),  $I_{ion}$  es la corriente total iónica,  $I_{stim}$  es la corriente de estimulación.

### 2.3 Modelo de FA permanente

Para simular FA permanente en el modelo, es necesario introducirle cambios en la conductancia y cinética de diferentes canales iónicos, reportados experimentalmente [12], con el fin de obtener el remodelado eléctrico auricular que causa la FA permanente en el tejido.

Para lo cual, la conductancia de las corrientes de potasio: transitoria ( $I_{to}$ ) y rectificadora retrasada ( $I_{Kur}$ ), fueron disminuidas un 50 %. La conductancia de la corriente de calcio de los canales tipo L ( $I_{cal}$ ) fue disminuida un 70 % y la conductancia de la corriente de potasio independiente del tiempo ( $I_{kl}$ ) fue incrementada un 100 %.

### 2.4 Modelo de propagación eléctrica

El desarrollo del modelo de propagación de las células se realizó con base en el modelo monodominio de propagación eléctrica [13].

En el modelo 2D, la propagación en el tejido cardiaco se describe por la ecuación de reacción-difusión, así:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D \nabla V_m) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} - I_{stim} \quad (2)$$

donde  $S_v$  es la relación superficie/volumen,  $D$  es el tensor de conductividad. La ecuación se resolvió implementando el método de elementos finitos (FEM), ésta se obtuvo por una combinación lineal de funciones de prueba, típicamente polinomios linealmente independientes y que satisfacen las condiciones de contorno.

El tejido se consideró isotrópico, por lo que se asignó una conductividad de 0.3 S/cm, de forma que la velocidad fuera de 60 cm/s, dicho valor se encuentra dentro del rango obtenido por Hansson *et al.* [14] en la pared libre de la aurícula.

### 2.5 Protocolo de estimulación

Se aplicó un protocolo de estimulación cruzada S1-S2 en el modelo 2D. Ambos fueron impulsos rectangulares de 2 ms de duración y 6 mA de amplitud.

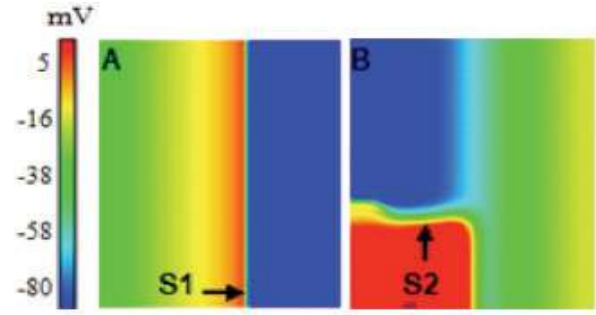


Fig. 1. Protocolo de estimulación cruzada S1-S2. A) Estimulo S1 plano. B) Estimulo prematuro S2 rectangular.

El estímulo S1 fue un estímulo plano aplicado en un extremo del tejido (Fig. 1A), posteriormente, el estímulo S2 fue un estímulo rectangular de 2 cm x 3 cm, aplicado 40 ms después de S1 en una de las esquinas del modelo (Fig. 1B).

Con este tipo de protocolo se generan ondas espirales en los modelos 2D. Para la localización del tip del rotor, se generaron líneas de contorno de la actividad del rotor en diferentes instantes de tiempo, siendo el tip la zona donde estas convergen.

La simulación se mantuvo durante 5 segundos.

### 2.6 Electrogramas unipolares

La modelización de electrogramas unipolares (EGM) fue desarrollada de acuerdo a estudios previos [15]. Un electrodo virtual ubicado sobre la superficie del tejido (electrodo de medida), cuantifica el potencial extracelular de la zona de influencia del electrodo, de forma que cuanto más próximo se encuentre al tejido, mayor será la captación de campo.

La medida del potencial extracelular se obtiene de [16]:

$$\Phi_e(r) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} \iiint \nabla V_m(r') \cdot \nabla \left[ \frac{1}{|r-r'|} \right] dv \quad (3)$$

Se desarrolló un algoritmo para calcular las coordenadas de los electrodos virtuales localizados en el centro de cada elemento a una distancia de 0.2 mm de la superficie para un total de 22500 EGM calculados en el modelo 2D.

Nademanee *et al.* [6] definió los CFAE como EGM de baja tensión auricular, que van desde 0.04 hasta 0.25 mV, de longitud de ciclo muy corta ( $\leq 120$  ms) y que poseen potenciales fragmentados compuestos de dos desviaciones o más.

### 2.7 Entropía aproximada

A todos los electrogramas se les calculó la entropía aproximada (ApEn) mediante el desarrollo de un algoritmo que permite cuantificar la complejidad (o irregularidad) de las señales. ApEn se define como [17]:

$$ApEn(m, r, N) = \mathcal{O}^m(r) + \mathcal{O}^{m+1}(r) \quad (4)$$

donde,

$$\mathcal{O}^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \log(Ci^m(r)) \quad (5)$$

$Ci^m(r)$  mide, para una tolerancia  $r$ , la regularidad o frecuencia de ocurrencia de patrones similares a un patrón dado de longitud  $m$ , respecto a serie temporal de  $N$  datos. Para  $m$  se tomó el valor de 2 y para  $r$  de 0.1, valores sugeridos por [17].

Con el fin de localizar en el modelo 2D las zonas con mayor entropía, se desarrolló un mapa de falso color en el tejido virtual, donde el color rojo corresponde al valor máximo de ApEn y el color azul al valor mínimo.

### III. RESULTADOS

#### 3.1. Efecto del remodelado auricular

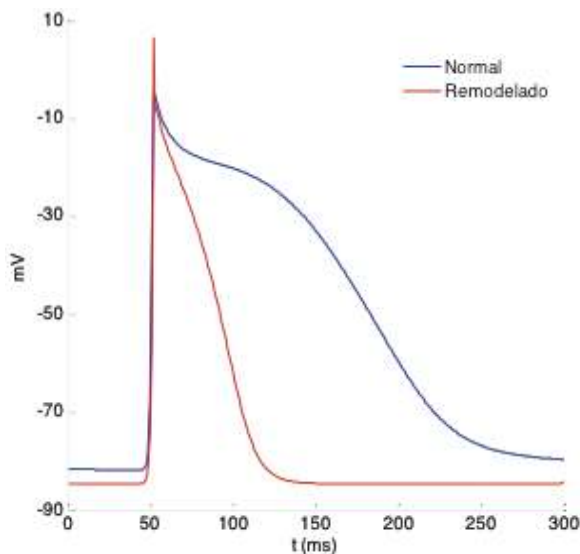


Fig. 2. Potenciales de acción simulados en condiciones de control y de remodelado.

El remodelado eléctrico auricular, incluido en el modelo celular para simular tejido en condiciones de FA permanente, causó una reducción de un 70 % en la duración del potencial de acción (Fig. 2).

#### 3.2 Simulación de un rotor

Al aplicar el protocolo de estimulación cruzada en el tejido 2D auricular previamente remodelado, se generó un rotor estable girando en sentido de las manecillas del reloj (Fig. 3).

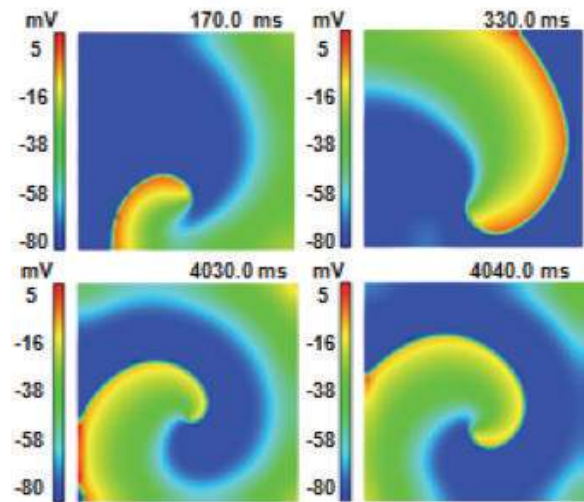


Fig. 3. Simulación de un rotor en el modelo 2D de tejido auricular.

#### 3.3 Electrogramas

Durante los 5 segundos de simulación del rotor, se registraron EGM en toda la superficie del modelo 2D. Al comparar los EGM registrados lejos del tip del rotor (punto 1 en Fig. 4A) y sobre este (punto 2 en Fig. 4B), se observaron diferencias morfológicas. Los EGM registrados lejos del tip del rotor presentaron alta regularidad y potenciales de morfología simple (Fig. 4D). Por otra parte, los EGM en el tip del rotor, presentaron potenciales compuestos por dos desviaciones o más, por lo que se clasificaron como CFAE (Fig. 4E).

#### 3.4 Entropía aproximada

El algoritmo de ApEn desarrollado, permitió cuantificar el grado de complejidad de los EGM, usando técnicas de entropía. El 98,9% de los EGM calculados presentaron morfología simple o con presencia de potenciales dobles en algunos instantes de tiempo, con valores de ApEn inferiores a 0,15 (promedio  $0,093 \pm 0,011$ ) y el 1,1% restante, caracterizados como CFAE presentaron valores superiores a 0,15 (promedio  $0,164 \pm 0,014$ ) (Fig. 4D y 4E).

Estos resultados pueden verse en el mapa de ApEn generado sobre el modelo 2D, donde la zona de mayor entropía (región de color rojo en Fig. 4B) se corresponde con los CFAE.

Adicionalmente, al superponer el mapa de ApEn con el mapa de contornos del rotor (Fig. 4C), coincide la zona de alta entropía con el tip del rotor.

### IV. DISCUSIÓN

Se desarrolló un algoritmo basado en técnicas de medidas de entropía para caracterizar los CFAE obtenidos de

simulaciones de FA permanente, analizar su relación con el tip del rotor, y lograr la identificación de zonas susceptibles de ablación.

Los principales resultados del estudio sugieren que: 1) Existe una relación directa entre los CFAE y el tip del rotor. 2) La ApEn permite localizar los CFAE y por lo tanto el tip del rotor con una alta precisión.

#### 4.1 Rotor en un tejido 2D remodelado

Los resultados obtenidos al simular el remodelado eléctrico auricular son acordes a estudios realizados por [5, 18] en miocitos aislados de pacientes con FA permanente, donde obtuvieron un acortamiento aproximado del 70 % en el APD auricular.

El acortamiento del APD, debido al remodelado, permitió la estabilidad del rotor en el tiempo. Wijffels *et al.* [19] en cabras, demostraron que cuanto más tiempo duraban los episodios de FA más fácil era inducirlos nuevamente y los episodios se prolongaban en el tiempo contribuyendo al aumento de la estabilidad después de su aparición [20].

El patrón de propagación del rotor obtenido en la simulación, concuerda con la hipótesis del rotor propuesta por Jalife *et al.* [21], el cual plantea que algunos episodios de FA pueden ser mantenidos por uno o unos pocos rotadores madre en la aurícula izquierda.

#### 4.2 Caracterización de CFAE y localización del tip del rotor

La clasificación de CFAE se realizó de acuerdo a la definición de Nademanee *et al.* [6].

Los resultados sugieren una relación directa entre los CFAE y el centro de giro (tip) del rotor, estos resultados son acordes a recientes estudios, los cuales proporcionan evidencia de que la FA en humanos puede ser sostenida por rotadores, los cuales son fuentes de CFAE [22]. En este contexto, la ablación de CFAE puede ser una alternativa para la finalización de la FA permanente [9, 22], pero el mapeo de los CFAE es todavía una técnica discutible, por su enfoque en frecuencia [23].

Otras investigaciones han demostrado que los sitios que representan un sustrato para FA se caracterizan por un alto grado de desorganización en los electrogramas auriculares [24]. En este trabajo, se plantea la implementación de técnicas de medida de entropía aproximada para la caracterización de CFAE, ya que es un método que permite cuantificar el grado de desorden de las señales. Ng *et al.* [25] mostró que la entropía Shannon (ShEn) puede ser utilizada de manera objetiva y automática en la identificación de sitios CFAE para la ablación de FA. Adicionalmente, Ganesan *et al.* [26] implementó éste método en el mapeo de rotadores localmente estables, sin embargo, no lograron asociar con precisión los CFAE a las zonas de mayor ShEn. Por otro lado, la entropía aproximada ha permitido caracterizar el aumento de irregularidad de EGM durante arritmias auriculares, de acuerdo a lo planteado por Fusheng *et al.* [27].

## V. CONCLUSIONES

El algoritmo desarrollado de ApEn permitió cuantificar la irregularidad de los EGM registrados en una simulación de un rotor bajo condiciones de FA permanente, caracterizando los sitios con CFAE y relacionándolos con

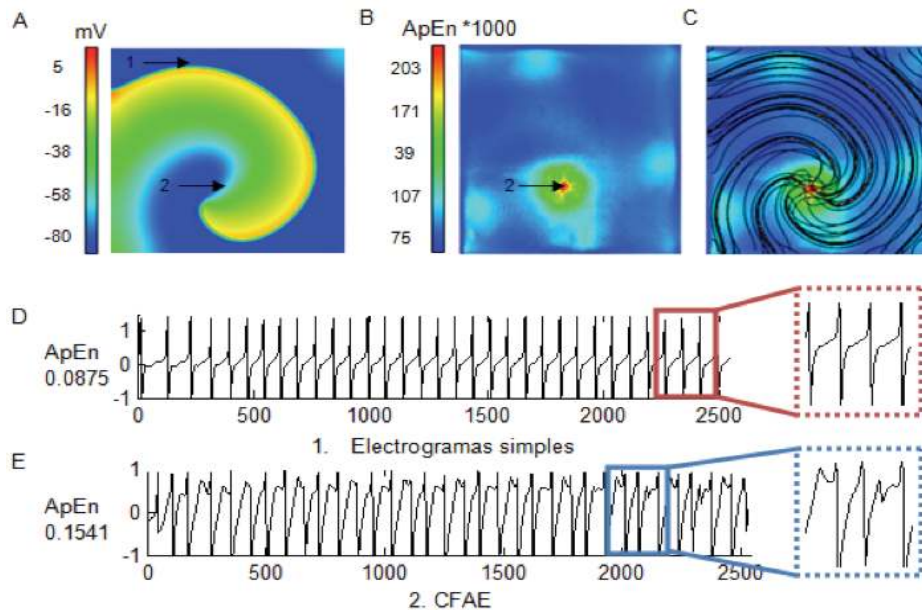


Fig. 4. A) Rotor simulado. B) Mapa de ApEn. C) Mapa de contorno superpuesto al mapa de ApEn. D) EGM con potenciales simples. E) CFAE.

el tip del rotor. Por lo que este índice podría ser eficaz en la identificación de zonas susceptibles de ablación.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue soportado por el proyecto No 121056933647 de COLCIENCIAS y por el proyecto P14112 del ITM.

### REFERENCIAS

- [1]. Schnabel R.B., Wilde S., Wild P.S., Munzel T., Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the german general population. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 293–299, 2012.
- [2]. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., Tocchi M., Gugliotta F., Vicedomini G., Salvati A., Dicandia C., Mazzone P., Santinelli V., Gulletta S., Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102, 2619–2628, 2000.
- [3]. Haïssaguerre M., Sanders P., Hocini M., Takahashi Y., Rotter M., Sacher F., Rostock T., Hsu L.F., Bordachar P., Reuter S., Roudaut R., Clémenty J., Jaïs P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1125–1137, 2005.
- [4]. Sanders P., Berenfeld O., Hocini M., Jaïs P., Vaidyanathan R., Hsu L.F., Garrigue S., Takahashi Y., Rotter M., Sacher F., Scavée C., Ploutz-Snyder R., Jalife J., Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 112, 789–797, 2005.
- [5]. Bosch R.F., Zeng X., Grammer J.B., Popovic K., Mewis C., Kühlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 44, 121–13, 1999.
- [6]. Nademanee K., Lockwood E., Oketani N., Gidney B. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiology*, 55, 1–12, 2010.
- [7]. Nademanee K. Trials and travails of electrogram-guided ablation of chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 115, 2592–2594, 2007.
- [8]. Kalifa J., Tanaka K., Zaitsev A.V., Warren M., Vaidyanathan R., Auerbach D., Pandit S., Vikstrom K.L., Ploutz-Snyder R., Talkachou A., Atienza F., Guiraudon G., Jalife J., Berenfeld O. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*, 113, 626–633, 2006.
- [9]. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E., Schwab M., Sunsaneewitayakul B., Vasavakul T., Khunnawat C., Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Electrophysiol*, 2044–2053, 2004.
- [10]. Orozco-Duque A., Ugarte J.P., Tobón C., Morillo C.A., Saiz J., Bustamante J. Dominant frequency, regularity and organization indexes response to preprocessing filter variations on simulated electrograms during atrial fibrillation. *Proceedings of International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing*, 6, 306–309, 2013.
- [11]. Courtemanche M., Ramirez R.J., Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *The American Physiological Society*, 301–321, 1998.
- [12]. Van Wagoner D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol*, 26, 1572–1575, 2003.
- [13]. Henriquez C.S., Papazoglou A.A. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *Proceedings of the IEEE*, 84(3), 334–354, 1996.
- [14]. Hansson A., Holm M., Blomström P., Johansson R., Lührs C., Brandt J., Olsson S.B. Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *Eur Heart J*, 19(2), 293–300, 1998.
- [15]. Tobón C. Modelización y evaluación de factores que favorecen las arritmias auriculares y su tratamiento mediante técnicas quirúrgicas. Estudio de Simulación. SPUPV, 2010.
- [16]. Ferrero J., Osorio D.L., Saiz J., Arnau A. Bioelectrónica. Señales Bioeléctricas. SPUPV, 1994.
- [17]. Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci*, 2297–2301, 1991.
- [18]. Workman A.J., Kane K.A., Rankin A.C. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 52, 226–235, 2001.
- [19]. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial-fibrillation begets atrial fibrillation. A study in a wake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7), 1954–1968, 1995.
- [20]. Kumagai K., Khrestian C., Waldo A.L. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation*, 95, 511–521, 1997.
- [21]. Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54, 204–216, 2002.
- [22]. Narayan S.M., Krummen D.E., Rappel W.J. Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23, 447–454, 2013.
- [23]. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 31, 2369–429, 2010.
- [24]. Skanes A.C., Mandapati R., Berenfeld O., Davidenko J.M., Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 98, 1236–1248, 1998.
- [25]. Ng J., Borodyanskiy A.I., Chang E.T., Villuendas R., Dibs S., Kadish A.H., Goldberger J.J. Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 649–655, 2010.
- [26]. Ganesan A.N., Kuklik P., Lau D.H., Brooks A.G., Baumert M., Lim W.W., Thanigaimani S., Nayyar S., Mahajan R., Kalman J.M., Roberts-Thomson K.C., Sanders P. Bipolar electrogram shannon entropy at sites of rotational activation : implications for ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythmic Electrophysiology*, 6, 48–57, 2013.
- [27]. Fusheng Y., Bo H., Qingyu T. Approximate entropy and its application in biosignal análisis. *MetinAkay*. 2000. Capítulo 3, 84–103.