

Predicción del Éxito de la Ablación por Catéter en Fibrilación Auricular Persistente Mediante Características Tiempo-Frecuencia de las Ondas Fibrilatorias

P. Escribano Cano¹, J. Ródenas García¹, M.A. Arias Palomares², P. Langley³,
J.J. Rieta Ibáñez⁴, R. Alcaraz Martínez¹

¹ Grupo de Investigación en Ingeniería Electrónica, Biomédica y de Telecomunicación, DIIIEAC, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España; {pilar.escribano, juan.rodenas, raul.alcaraz}@uclm.es

² Unidad de Arritmias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

³ Faculty of Science and Engineering, University of Hull, Hull, United Kingdom

⁴ BioMIT.org, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Valencia, Valencia, España

Resumen

A pesar de su limitada tasa de éxito a largo plazo, la ablación por catéter (AC) es el tratamiento de primera línea de la fibrilación auricular (FA) persistente. La predicción preoperatoria del resultado de este procedimiento permitiría optimizar la selección de pacientes, entre otras ventajas clínicas y económicas. Con este fin, la frecuencia dominante (FD) y la amplitud de las ondas fibrilatorias (ondas f) normalizada (AOFn) reflejadas en el registro electrocardiográfico (ECG) ya han proporcionado resultados prometedores, pero insuficientes desde un punto de vista clínico. Este trabajo explora la capacidad de un conjunto de características frecuenciales y de amplitud de las ondas f para mejorar la predicción del resultado de la AC. Así pues, además de los dos índices anteriormente indicados, se han analizado: la entropía espectral (EE), la medida de la planicidad espectral (MPE) y la suma ponderada de la amplitud espectral (SPAE). Los resultados obtenidos para 204 intervalos de ECG, extraídos de 51 pacientes con FA persistente, muestran para todos los índices diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que mantuvieron ritmo sinusal (RS) y los que recayeron a FA tras un seguimiento de 9 meses, pero una capacidad discriminante limitada, entre un 55 y un 62%. Este resultado se mejoró en un 15-23% cuando se combinaron mediante un análisis lineal discriminante AOFn, EE y SPAE, obteniendo un valor del 77,2%. En consecuencia, esta combinación de características de frecuencia y amplitud parece proporcionar nueva información sobre el remodelado del sustrato auricular, la cual podría ser útil para mejorar la predicción del resultado de la AC.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una taquicardia supraventricular común que interrumpe el ritmo sinusal (RS) del corazón. De hecho, es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, que afecta aproximadamente a 37,5 millones de personas en todo el mundo [1]. Más allá de reducir la calidad de vida de los pacientes, la FA también suele provocar

síntomas como palpitaciones, aceleración de la frecuencia cardíaca, fatiga, dolor en el pecho [2]. Además, se trata del factor de riesgo más común de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico [3], y puede agravar significativamente el estado de salud de los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca, diabetes e hipertensión [2].

Según la duración y la recurrencia de los episodios arritmicos, la FA se clasifica en varios grados que a menudo evolucionan a modos mantenidos en pocos años [4]. El punto de partida suele ser la FA paroxística, que se caracteriza por episodios que terminan automáticamente en una semana sin intervención externa. Cuando esto no es posible y se requiere intervención clínica para restaurar el RS, se clasifica como persistente. Si, a pesar de los intentos realizados para mantener el RS, la arritmia persiste después de un año, la FA se clasifica como persistente de larga permanencia. Finalmente, la etapa más avanzada de la enfermedad es la FA permanente, en la que el paciente y el médico deciden no hacer más esfuerzos para detener la arritmia debido a su fuerte permanencia [4]. Dado que esta arritmia conduce a cambios persistentes en la estructura y función auricular que promueven su perpetuación [5], es conveniente encontrar la mejor manera de restaurar el RS lo antes posible [6].

En este contexto, la ablación con catéter (AC) es hoy en día la estrategia de primera línea para el tratamiento de la FA persistente [7]. Aunque el procedimiento es inicialmente efectivo en la mayoría de pacientes con FA persistente, la arritmia recurre en aproximadamente el 40-50% de ellos en el primer año [7]. Esta situación explica el interés clínico emergente en el desarrollo de predictores preoperatorios del resultado de la AC, ya que permitirían seleccionar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento [8]. De esta manera, se podría reducir las tasas de hospitalización, limitar el número de procedimientos repetidos y reducir los costes del tratamiento [8].

Hasta el momento, se han explorado algunos predictores clínicos de la recurrencia de la FA después de la AC, co-

mo la diabetes, la duración de la arritmia y el tamaño de la aurícula izquierda, pero solo han proporcionado resultados controvertidos [9]. Como alternativa, también se han analizado algunos marcadores desde el registro electrocardiográfico (ECG). A este respecto, la frecuencia dominante (FD) calculada a partir de las ondas fibrilatorias (ondas f) reflejadas sobre dicho registro ha presentado una capacidad prometedora para anticipar el resultados de la AC, además de estar asociada con el grado de remodelado eléctrico presentado por las aurículas [10, 11]. Del mismo modo, la amplitud de las ondas f también ha demostrado ser un fuerte predictor del resultado de la AC, relacionándose con el nivel de remodelado estructural auricular [12, 13]. Sin embargo, todavía no hay ningún estudio que analice parámetros que combinen información de ambos dominios y, por lo tanto, el objetivo de este trabajo es explorar un conjunto novedoso de características de frecuencia y de amplitud de las ondas f destinadas a mejorar la predicción del resultado de la AC.

2. Método

2.1. Población de estudio

La población de estudio consistió en 51 pacientes (9 mujeres y 42 hombres) con FA persistente sometidos a ablación por catéter de radiofrecuencia en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toda terapia con medicamentos antiarrítmicos, excepto la amiodarona, se detuvo algunos días antes de la AC. Inicialmente, los pacientes fueron sedados con anestesia general o sedación consciente. A continuación, se utilizó el acceso venoso femoral para introducir catéteres y el acceso a la aurícula izquierda se logró mediante punción transeptal. La anticoagulación se mantuvo a través de un bolo de heparina inicial, y la administración adicional de heparina se basó en la monitorización del tiempo de coagulación activado durante todo el procedimiento. El aislamiento eléctrico de las venas pulmonares consiste en la creación de límites eléctricamente impenetrables que rodeen las venas pulmonares (VP) y se llevó a cabo administrando lesiones de ablación, posicionando el catéter y aplicando corriente de radiofrecuencia punto por punto durante al menos 30 segundos, cuya localización se determinó con un catéter de mapeo. El procedimiento finalizó cuando todas las VPs fueron aisladas con éxito o tras restablecer el RS mediante cardioversión eléctrica en el caso en el que la FA se mantuviese al final de la AC.

El procedimiento fue inicialmente exitoso en todos los pacientes, los cuales tampoco sufrieron ninguna complicación durante su monitorización de algunas horas tras el procedimiento y durante un seguimiento de nueve meses. Después de este tiempo, 30 pacientes mantuvieron RS y los 21 restantes recayeron a FA. Se debe notar que todos los pacientes recibieron anticoagulantes y fármacos antiarrítmicos de acuerdo al juicio clínico del experto siguiendo el caso.

2.2. Adquisición y preprocesado de la señal de ECG

La señal de ECG estándar de 12 derivaciones se grabó continuamente durante un tiempo de entre 6 y 1361 segundos,

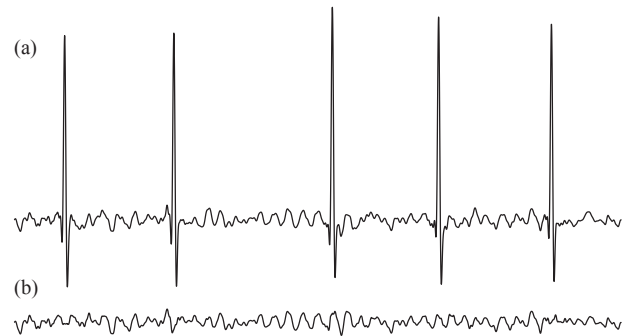


Figura 1. Ejemplo de un intervalo de ECG (a) junto con las ondas f extraídas usando un método previamente publicado de cancelación del complejo QRS-T (b) [17].

en función del paciente, justo antes de la AC. Dicha señal fue adquirida con una frecuencia de muestreo de 977 Hz y una resolución de 16 bits, pero se remuestreó a 1 kHz. Solo se analizó la derivación V1 porque refleja las ondas f más grandes en comparación con la actividad ventricular [14]. Esta derivación fue preprocesada para eliminar la deriva de línea base, la interferencia de la red eléctrica y el ruido de alta frecuencia. De forma más precisa, el desplazamiento de la línea de base se estimó usando un filtro paso bajo con una frecuencia de corte de 0,8 Hz y luego se substrajo de la señal original [15]. Seguidamente, la interferencia de la red eléctrica se eliminó por medio de un algoritmo basado en la transformada wavelet estacionaria [16]. Aunque este método también fue capaz de eliminar la mayor parte del ruido de alta frecuencia, se utilizó un filtro paso bajo con una frecuencia de corte de 70 Hz para obtener la señal lo más limpia posible [15].

Por otro lado, para analizar las ondas f , primeramente se extrajeron del ECG preprocesado mediante el uso de un método previamente publicado de cancelación QRS-T [17]. Como un ejemplo, la Figura 1 muestra las ondas f obtenidas de un intervalo de ECG típico.

2.3. Caracterización de las ondas f

La señal que contiene las ondas f para cada paciente se dividió en segmentos no superpuestos de 6 segundos de longitud, los cuales se caracterizaron en términos de los parámetros que se describen a continuación. Así pues, finalmente se analizaron un total de 204 segmentos, 84 de pacientes que recayeron a FA y 120 de aquellos que mantuvieron RS durante el seguimiento.

Como referencia, para cada intervalo de ECG, la FD se estimó como la frecuencia con la mayor amplitud de la densidad espectral de potencia (DEP) dentro del rango de 3–12 Hz [10, 11]. La DEP de las ondas f se calculó utilizando el Periodograma de Welch, con una ventana de Hamming de 3.000 puntos de longitud, una superposición del 50 % entre ventanas adyacentes y una transformada rápida de Fourier de 6.000 puntos. La amplitud normalizada de las ondas f (AOFn) se obtuvo expresando la amplitud de las ondas f (AOF) como un porcentaje de la magnitud del pico R para evitar el efecto de aspectos, tales como el uso de una diferente ganancia durante el registro, la

diferente impedancia de la interfaz piel-electrodo en cada paciente, la diferente conductividad de los tejidos, etc. Al igual que en trabajos anteriores [18], la AOF se estimó como el valor cuadrático medio de las ondas f .

Además de estos parámetros, se analizaron tres nuevos índices que combinan información de los dominios del tiempo y la frecuencia de las ondas f , los cuales son la entropía espectral (EE), la medida de la planicidad espectral (MPE) y la suma ponderada de la amplitud espectral (SPAE). Concretamente, la EE cuantifica la complejidad espectral de las ondas f calculando la dispersión de su distribución espectral [19]. Así, la DEP de las ondas f se obtuvo como se describió anteriormente y, después de su normalización para obtener una función de probabilidad con un área unitaria, se calculó la entropía de Shannon [19].

Por otro lado, la MPE proporciona una medida de cómo se distribuye el contenido espectral de una señal [20]. Se obtuvo dividiendo las medias geométrica y aritmética de la DEP de las ondas f . El índice oscila entre 0 y 1, de modo que los valores más bajos se asocian con una concentración espectral más alta en un número relativamente pequeño de bandas de frecuencia, mientras que los valores más altos sugieren distribuciones espectrales con una cantidad similar de potencia en todas las bandas de frecuencia [20].

Finalmente, el índice SPAE representa una suma ponderada de las amplitudes en el dominio espectral [21]. Se calculó como la suma de los productos de las frecuencias individuales y sus amplitudes, obteniendo la DEP de las ondas f , tal y como en las métricas anteriores [21].

2.4. Análisis estadístico

Para todos los índices analizados, los resultados se expresan en media \pm desviación típica y las diferencias estadísticas entre los grupos de pacientes se analizan mediante un test t de Student. Un valor de significación estadística de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Por otro lado, la capacidad de cada característica para discriminar entre los pacientes que mantuvieron RS y aquellos que recayeron a FA se evaluó mediante una curva característica operativa del receptor (ROC). Esta curva es el resultado de trazar la fracción de verdaderos positivos, que son los positivos correctamente clasificados como tales (sensibilidad), frente a la fracción de falsos positivos, que son los positivos clasificados como negativos (1-especificidad), para varios umbrales establecidos. Se consideró la sensibilidad (Se) como el porcentaje de pacientes que recayeron a FA correctamente clasificados. Del mismo modo, la tasa de pacientes que mantuvieron RS correctamente clasificados se consideró como la especificidad (Es). Se seleccionó el umbral óptimo como aquel que proporcionó el mejor equilibrio entre Se y Es, aunque esto implicase que no se lograra el porcentaje más alto de pacientes clasificados correctamente, es decir, la máxima exactitud (Ex). Finalmente, el área bajo la curva ROC (AROC) también se obtuvo como una medida global del rendimiento de una variable en todos los umbrales de clasificación posibles.

Para mejorar la clasificación entre los dos grupos de pa-

Tabla 1. Valores medios y desviación típica obtenidos para las métricas analizadas en los segmentos de ambos grupos

Índice	Grupo de pacientes		p -valor
	Mantiene RS	Recae a FA	
FD (Hz)	6,01 \pm 1,47	6,44 \pm 1,25	0,048
AOFn (%)	6,47 \pm 4,45	5,14 \pm 2,98	0,040
EE (sin unidades)	0,77 \pm 0,08	0,74 \pm 0,08	0,001
MPE (%)	37,07 \pm 13,82	32,62 \pm 13,86	0,012
SPAE ($\mu V \cdot Hz$)	189,34 \pm 82,74	231,83 \pm 85,71	< 0,001

Tabla 2. Resultados de clasificación obtenidos por los parámetros calculados a partir de las ondas f

Índice	Se (%)	Es (%)	Ex (%)	AROC (%)
FD	57,14	57,27	57,21	57,38
AOFn	55,45	54,76	55,15	58,63
EE	61,82	61,9	61,85	63,76
MPE	60,00	60,71	60,31	60,55
SPAE	60,71	60,91	60,82	64,56

cientes, también se llevó a cabo un análisis lineal discriminante (ALD). La selección de variables se realizó mediante un enfoque progresivo incluyendo en cada paso la característica que llevó a maximizar la traza de Lawley-Hotelling.

3. Resultados

En la Tabla 1 se muestran los valores medios y la desviación típica para los índices calculados a partir de los 204 segmentos del ECG de 6 segundos de longitud. Como se puede observar, todos ellos presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, obteniendo p -valores inferiores a 0,05. Además, mientras que la FD y la SPAE proporcionaron valores medios más altos para los segmentos de los pacientes que recayeron a FA, los índices restantes devolvieron valores más bajos en comparación con aquellos segmentos de los pacientes que mantuvieron un RS durante el seguimiento.

Con respecto a la clasificación entre segmentos de ambos grupos de pacientes, la Tabla 2 muestra los valores de Se, Es, Ex y AROC logrados por todas las métricas, observándose valores limitados entre el 55 y el 65%. No obstante, la combinación de AOFn, EE y SPAE a través de un ALD alcanzó mejoras del 15-23% con respecto a los índices individuales, ya que se obtuvieron valores de Se, Es, Ex y AROC de 77,38%, 77,27%, 77,2%, y 79,79%, respectivamente.

4. Discusión

La alta tasa de ineficiencia a largo plazo de la AC en FA persistente ha aumentado el interés clínico en la predicción del resultado del procedimiento para optimizar la selección de pacientes y, así, permitir enfoques personalizados, reducir los costes del tratamiento y limitar los riesgos asociados con la intervención [8]. Con este fin, la caracterización avanzada tiempo-frecuencia de las ondas f en términos de EE, MPE y SPAE se ha abordado por primera vez en el presente trabajo. Los tres índices han mostrado una mejor correlación con el resultado de la AC que otras métricas comunes, tales como la FD y la AOFn. De hecho, han exhibido mejoras de entre el 2 y 8% en los va-

lores de Ex y AROC. Además, la combinación basada en un ALD de algunas de estas métricas también aumentó la precisión diagnóstica en más del 15 % con respecto a todos los parámetros individuales.

Los valores medios obtenidos por estos índices para cada grupo de pacientes también concuerdan con hallazgos previos. De hecho, la EE y la MPE presentaron valores más altos para los pacientes que mantuvieron RS durante el seguimiento, lo que sugiere una distribución espectral más uniforme de las ondas f , debido a la presencia de varios armónicos de la FD. También, algunos trabajos previos han revelado que la presencia de ondas f organizadas es indicativa de una mayor probabilidad de terminación espontánea de la FA paroxística, así como de un resultado exitoso de la cardioversión eléctrica [18]. Por otro lado, la SPAE presentó valores más altos para los pacientes que recayeron a FA. Debido a que este índice se calcula como la suma del producto de las frecuencias individuales y sus amplitudes, la frecuencia parece predominar sobre la amplitud. Este resultado es consistente con el hallazgo de que la FD y su primer armónico fueron más predictivos del éxito de la AC a medio plazo que sus amplitudes [10].

5. Conclusiones

El análisis de algunas características tiempo-frecuencia de las ondas f reflejadas en el ECG antes de la AC ha proporcionado información clínicamente útil sobre el resultado del procedimiento. De hecho, la combinación basada en un ALD de varias de estas variables ha mejorado significativamente la predicción conseguida con otras medidas de tiempo o frecuencia bien establecidas, proporcionando así nuevos conocimientos sobre el remodelado del sustrato auricular antes del procedimiento. No obstante, se deberán realizar más estudios con bases de datos más amplias en el futuro para corroborar estos resultados.

Agradecimientos

Trabajo financiado por los proyectos DPI2017-83952-C3 MINECO/AEI/FEDER, EU, SBPLY/17/180501000411 de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha y AICO/2019/036 de la Generalitat Valenciana. Además, Pilar Escribano Cano tiene una beca de investigación de posgrado y un posterior contrato predoctoral 2020-PREDUCLM-15540, ambos por la Universidad de Castilla-La Mancha.

Referencias

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* Jan 2020; 1747493019897870.
- [2] Platonov PG, Corino VD. A clinical perspective on atrial fibrillation. In *Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective*. Springer, 2018; 1–24.
- [3] Warmus P, Niedziela N, Hué M, Wierzbicki K, Adamczyk-Sowa M. Assessment of the manifestations of atrial fibrillation in patients with acute cerebral stroke - a single-center study based on 998 patients. *Neurol Res* Jun 2020; 42(6):471–476.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 10 2016; 37(38):2893–2962.
- [5] Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, Kottkamp H, Hindricks G. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J Intern Med* May 2016; 279(5):428–38.
- [6] Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* Jun 2014;35(22):1448–56.
- [7] Schmidt B, Brugada J, Arbelo E, et al. Ablation strategies for different types of atrial fibrillation in Europe: results of the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry. *Europace* Apr 2020;22(4):558–566.
- [8] Walsh K, Marchlinski F. Catheter ablation for atrial fibrillation: current patient selection and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* Sep 2018;16(9):679–692.
- [9] Dretzke J, Chuchu N, Agarwal R, Herd C, Chua W, Fabritz L, Bayliss S, Kotecha D, Deeks JJ, Kirchhof P, Takwoingi Y. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models. *Europace* May 2020;22(5):748–760.
- [10] Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Electrocardiographic spectral features for long-term outcome prognosis of atrial fibrillation catheter ablation. *Ann Biomed Eng* Nov 2016; 44(11):3307–3318.
- [11] Szilágyi J, Walters TE, Marcus GM, et al. Surface ECG and intracardiac spectral measures predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 2018;29(10):1371–1378.
- [12] Nault I, Lellouche N, Matsuo S, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* Oct 2009;26(1):11–9.
- [13] Cheng Z, Deng H, Cheng K, Chen T, Gao P, Yu M, Fang Q. The amplitude of fibrillatory waves on leads aVF and V1 predicting the recurrence of persistent atrial fibrillation patients who underwent catheter ablation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* Jul 2013;18(4):352–8.
- [14] Petrénas A, Marozas V, Sörnmo L. Lead systems and recording devices. In *Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective*. Springer, 2018; 25–48.
- [15] Sörnmo L, Laguna P. *ECG Signal Processing in Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. 1st edition. Elsevier Academic Press, 2005. ISBN 978-0-12-437552-9.
- [16] García M, Martínez-Iniesta M, Ródenas J, Rieta JJ, Alcaraz R. A novel wavelet-based filtering strategy to remove powerline interference from electrocardiograms with atrial fibrillation. *Physiol Meas* 11 2018;39(11):115006.
- [17] Alcaraz R, Rieta JJ. Adaptive singular value cancelation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms. *Physiol Meas* Dec 2008;29(12):1351–69.
- [18] Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Noninvasive time and frequency predictors of long-standing atrial fibrillation early recurrence after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* Oct 2011;34(10):1241–50.
- [19] Uldry L, Van Zaen J, Prudat Y, Kappenberger L, Vesin JM. Measures of spatiotemporal organization differentiate persistent from long-standing atrial fibrillation. *Europace* Aug 2012;14(8):1125–31.
- [20] Eftestol T, Sunde K, Ole Aase S, Husoy JH, Steen PA. Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* Sep 2000;102(13):1523–9.
- [21] Ristagno G, Mauri T, Cesana G, et al. Amplitude spectrum area to guide defibrillation: a validation on 1617 patients with ventricular fibrillation. *Circulation* Feb 2015; 131(5):478–87.