

Distinción Entre Electrogramas de Fibrilación Auricular Paroxística Frente a Persistente para Evaluación del Sustrato Auricular en Procedimientos de Ablación por Catéter

E. Finotti¹, V. Bertomeu González², F. Hornero Sos³,
A. Quesada Dorador⁴, R. Alcaraz Martínez⁵, J. J. Rieta Ibáñez¹

¹ BioMIT.org, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Valencia, España, {aivra, jjrieta}@upv.es

² Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España, vbortomeu@umh.es

³ Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es

⁴ Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, España; quesada_aur@gva.es

⁵ Grupo de Inv. en Electrónica, Telecom. y Bioingeniería, Univ. de Castilla-La Mancha, España, raul.alcaraz@uclm.es

Resumen

Para contribuir a un abordaje optimizado de la ablación por catéter (AC) de fibrilación auricular (FA), durante los últimos años se han introducido complicados índices destinados a discriminar FA paroxística de persistente (FApar vs. FAper) aplicados sobre electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE). Sin embargo, los electrofisiólogos exigen el uso de métodos de clasificación simples y de comprensión directa. Por ello, el presente trabajo explota la longitud de ciclo de FA (AFCL), la frecuencia dominante (DF), la entropía muestral (SE) y el determinismo (DET) del análisis de cuantificación recurrente, aplicado a registros de FA con CFAEs, para crear modelos sencillos de discriminación entre FApar y FAper. El AFCL y la DF se calcularon sobre los registros enteros, mientras que SE y DET se calcularon utilizando segmentos de 1, 2 y 4 s. La información redundante se eliminó umbralizando sucesivamente matrices de correlación y el algoritmo de Random Forests ordenó las variables por relevancia. A continuación, un árbol de clasificación combinó de manera óptima los índices con alto nivel clasificatorio y se probaron con validación cruzada dejando uno fuera. Después de analizar todas las combinaciones posibles, el mejor resultado obtuvo una Precisión (Acc) del 88,2% para discriminar FApar de FAper, mientras que DET proporcionó la mejor Acc individual de 82,4%. Como conclusión, una selección cuidada y reducida de características puede facilitar un modelo de clasificación sencillo capaz de discriminar con precisión entre CFAEs de FApar y FAper para mejorar el abordaje terapéutico de la FA.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común, caracterizada por contracciones rápidas y caóticas de las aurículas originadas por una activación eléctrica descoordiada [1]. El tratamiento de la FA se realiza mediante cardioversión eléctrica [2] y farmacológica [3], pero desde que Haissaguerre *et al.* reportaron la crucial importancia de las venas pulmonares (PV) en el inicio y mantenimiento de

la FA [4], el procedimiento de ablación por catéter (AC) dirigido al aislamiento de focos arritmogénicos en las PVs, se ha convertido en el tratamiento estrella de la FA [5].

Dado que se ha demostrado que la AC es superior a cualquier tratamiento farmacológico de FA en cuanto a su reducida tasa de mortalidad por cualquier causa [6], se está realizando un gran esfuerzo investigador para personalizar los tratamientos de AC gracias al mapeo del sustrato electrofisiológico auricular. El objetivo consiste en identificar aquellos focos de arritmogénia responsables de las actividades eléctricas anormales [7].

En la práctica clínica, una de las finalidades de la caracterización del sustrato auricular tiene por objetivo discriminar pacientes en FA paroxística (FApar) frente a persistente (FAper), ya que se ha demostrado que la tasa de éxito de la AC es estrictamente dependiente del área ablacionada y del tipo de FA [8]. De hecho, en la FApar se alcanza una elevada tasa de éxito con la simple ablación de las PVs, mientras en la FAper se requieren ablaciones adicionales para lograr resultados similares [7]. En consecuencia, esto define un desafío para una caracterización precisa del sustrato auricular con el fin de guiar de forma óptima la AC. Por ello, las metodologías para distinguir entre electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE) de FApar y FAper serían muy interesantes y útiles en el mapeo rápido y eficiente del sustrato auricular [9].

Hasta el momento, se han propuesto diversas estrategias de clasificación de CFAEs para discriminar FApar de FAper. Así, Ciaccio *et al.* midieron la repetitividad de los CFAEs [9] y cuantificaron el grado de heterogeneidad morfológica en las deflexiones de los mismos [10]; Acharya *et al.* utilizaron gráficos de recurrencia, análisis de cuantificación de recurrencia (RQA) y medidas de entropía [11]; Ndrepepa *et al.* y Ravi *et al.* usaron la longitud del ciclo de fibrilación auricular [12, 13] y Sanders *et al.* emplearon el mapeo de frecuencias dominantes [14].

Sin embargo, las estrategias mencionadas suelen definir parámetros de elevada complejidad que, suelen compatibilizar difícilmente con la práctica clínica, donde se requieren modelos de clasificación sencillos y fácilmente interpretables. El presente trabajo propone explotar métodos no lineales con modelos clasificatorios sencillos para discriminar entre CFAEs de FApar y FAper de pacientes sometidos a AC. Se ha analizado la frecuencia dominante (DF), la longitud del ciclo de FA (AFCL), la entropía muestral (SE) y el determinismo (DET) de RQA. Los índices extraídos se han procesado y seleccionado para alimentar posteriormente sencillos árboles de clasificación. Esto ha permitido poder discriminar con precisión entre CFAEs de FApar y FAper para evaluar el sustrato auricular, contribuyendo a mejorar las decisiones terapéuticas sobre manejo de FA.

2. Materiales

2.1. Base de datos y preprocesado

Se analizó un total de 204 electrogramas de 16 segundos muestreados a 977 Hz de pacientes con FApar y FAper sometidos a AC en el laboratorio de electrofisiología cardíaca. Para los pacientes con FApar en ritmo sinusal, la FA se indujo mediante estimulación rápida en el seno coronario o en la pared lateral de la aurícula derecha. Se analizaron 90 y 114 CFAEs de FApar y FAper, respectivamente, tomando registros de puntos estratégicos que fueron las cuatro venas pulmonares: superior izquierda (LSPV), inferior izquierda (LIPV), derecha superior (RSPV) e inferior derecha (RIPV); y la pared libre anterior (ANT) y posterior (POS) de la aurícula izquierda.

Los CFAEs se dividieron en segmentos de 1, 2 y 4 s, creando tres conjuntos de datos de 3264, 1632 y 816 elementos, respectivamente. Antes de la digitalización, todas las señales se filtraron paso-banda con el sistema de adquisición (0,5-450 Hz, CardioLab, GE Healthcare, Waukesha, WI), que eliminó la deriva de la línea de base y cierto ruido muscular de alta frecuencia. Después se los registros se remuestrearon a 1 KHz y se filtraron con un método basado en wavelets para la reducción adicional de ruido [15].

2.2. Entropía muestral

Se ha elegido la SE por su capacidad acreditada para delinear la dinámica de la FA, así como para evaluar el nivel del remodelado auricular [16]. La SE asignó a cada secuencia un valor no negativo que refleja su complejidad, con valores más grandes correspondientes a una mayor irregularidad en los datos [17]. La longitud máxima de la plantilla m se fijó en 2 muestras y la tolerancia r en 0,35 veces la desviación estándar del segmento [16].

2.3. Medidas de cuantificación de recurrencias

Se utilizaron gráficos de recurrencia (GR) para encontrar patrones dentro de las secuencias analizadas. Para reconstruir los GRs a partir de los CFAEs, sus trayectorias se proyectaron en un espacio fásico d -dimensional obtenido mediante el teorema de Takens, con una dimensión de reconstrucción d y un retardo en el tiempo τ , definidos con los

métodos de vecinos más próximos e información mutua, respectivamente. A continuación, se produjeron los GR representando cada par de estados de trayectoria como un punto negro, si su distancia estaba por debajo de un umbral especificado, y blanco en caso contrario. El umbral se fijó en el 10 % de la media del diámetro del espacio fásico [18]. La medida RQA seleccionada para el estudio ha sido el determinismo (DET), que cuantifica la predictibilidad de la secuencia, midiendo el porcentaje de puntos de recurrencia que pertenecen a líneas diagonales del GR con longitud mínima de 50.

2.4. Longitud del ciclo de fibrilación auricular

El AFCL se midió detectando ondas de activación local en los CFAEs [19], invirtiendo las distancias entre las activaciones consecutivas individuadas y, en fin, promediando. El AFCL se calculó en los CFAEs de 16 s de longitud de todos los sitios de registro.

2.5. Frecuencia dominante

La DF se ha medido identificando el pico espectral más alto en el rango electrofisiológico de interés de 3 a 12 Hz. Se ha demostrado que la DF es generalmente mayor en FAper y menor en FApar [10]. La DF se calculó para la longitud completa de cada CFAEs y para cada punto de registro usando el periodograma de Welch con una ventana Hamming de 4096 muestras, un solapamiento del 50 % entre ventanas consecutivas y una FFT de 8192 puntos.

2.6. Evaluación de características estadísticas

La prueba de Mann-Whitney verificó la hipótesis nula de que los índices eran similares para FApar y FAper, con un valor de significancia establecido en $p < 0,05$. La prueba se realizó para los índices en cada zona de registro. Para los tres conjuntos de datos, se promediaron los resultados de p en cada canal para proporcionar un valor final.

2.7. Selección de características y clasificación

Este proceso se utilizó para eliminar variables redundantes, minimizando la pérdida de información [20]. La estrategia adoptada combinó dos pasos. Primeramente se umbralizó a la matriz de correlación, eliminando las variables más redundantes con un valor de corte de 0,60. Después se realizó un ranking de relevancia de variables mediante un algoritmo de Random Forest, asignado puntuaciones (impureza de Gini) de 0 a 100, con valores crecientes según la relevancia de la variable. Empíricamente se seleccionaron las variables con puntuaciones superiores a 40.

La clasificación entre FApar y FAper se realizó utilizando árboles de decisión junto con validación cruzada dejando uno fuera. Cada modelo de árbol se construyó utilizando una de las posibles combinaciones de variables obtenida tras el proceso de selección antes mencionado. Para todas las longitudes de segmento se analizaron los posibles subconjuntos de características para encontrar el árbol de mayor precisión. Además, para simplificar aún más la clasificación, se creó un modelo de árbol utilizando una sola característica de entrada.

	SE		DET	
	FAPar	FAPer	FAPar	FAPer
1s	0.123±0.042	0.148±0.057	0.608±0.135	0.524±0.160
2s	0.120±0.043	0.145±0.056	0.656±0.140	0.556±0.177
4s	0.117±0.043	0.143±0.057	0.688±0.135	0.585±0.179

Tabla 1. Valores medios y desviación estándar de entropía muestral (SE) y determinismo (DET) para los tres conjuntos de CFAEs analizados de 1, 2 y 4 s de longitud según el tipo de FA.

canal	SE	DET	AFCL	DF
LSPV	0.0006	0.0001	>0.05	>0.05
LIPV	0.0253	0.0080	>0.05	0.0287
RSPV	<0.0001	<0.0001	0.0192	0.0007
RIPV	>0.05	>0.05	>0.05	0.0035
ANT	0.0035	0.0016	>0.05	0.0387
POS	0.0002	0.0006	>0.05	>0.05

Tabla 2. Valores de significancia estadística *p* de la prueba de Mann-Whitney para cada punto de registro. Se han promediando los valores *p* para las tres longitudes de segmento analizadas.

3. Resultados y discusión

Las medias y los valores de desviación estándar que resultaron de la aplicación de SE y DET a los tres conjuntos de datos se presentan en la Tabla 1, divididos por tipo de FA. Los valores medios de SE disminuyeron con la longitud del segmento, obteniendo mayores valores en FAPer en comparación con FAPar, reflejando así un mayor grado de desorganización en FAPer. Al revés, los valores de DET aumentaron al crecer la longitud del segmento, mostrando mayores valores en FAPar que en FAPer, por lo que la primera es más predecible que la segunda.

El análisis sobre la longitud completa de los CFAEs, proporcionó valores de AFCL con un promedio y una desviación estándar de 7.01 ± 1.46 para FAPar y 7.75 ± 1.56 para FAPer, respectivamente. Por su parte, la DF obtuvo un promedio y desviación estándar de 5.59 ± 1.36 para FAPar y de 6.20 ± 1.08 para FAPer, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 2 para SE y DET, la prueba de Mann-Whitney rechazó la hipótesis nula en la mayoría de los canales, con valores de *p* particularmente bajos en la vena pulmonar superior derecha (RSPV), mientras en la vena pulmonar inferior derecha (RIPV) se aceptó la hipótesis nula, revelando un remodelado auricular similar en ambos tipos de FA. Para el AFCL, los valores del *p* resultaron siempre más altos que la significación estadística fijada en 0.05 a excepción de RSPV. Por último, las pruebas para DF fueron estadísticamente diferenciadoras entre FAPar y FAPer, salvo en la vena pulmonar superior izquierda (LSPV) y en la pared posterior libre de la aurícula izquierda (POS).

La matriz de correlación obtenida promediando los valores correspondientes para todos los segmentos analizados de 1, 2 y 4 s se muestra en la Figura 1. En particular, se observó una fuerte correlación negativa (puntos grandes y granates) entre los pares de índices SE-DET y AFCL-DET, tomados en los mismos puntos de registro. También, se observó una fuerte correlación positiva (puntos grandes y azules) entre el par SE-AFCL medido en el mismo canal.

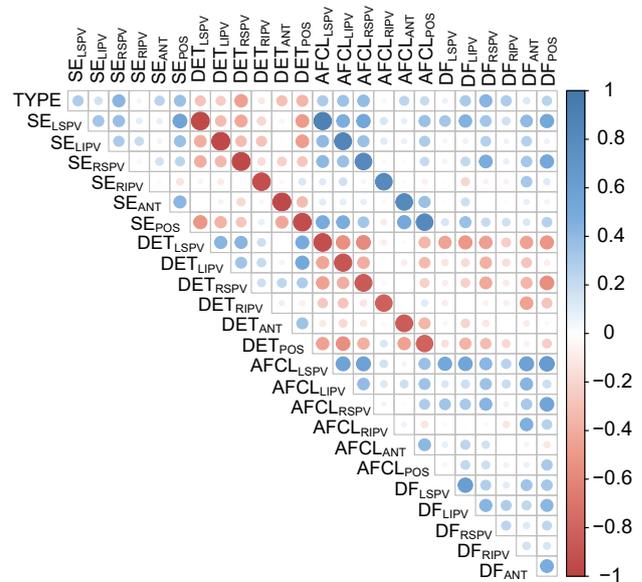


Figura 1. Matriz de correlación indicativa del grado de relación entre índices aplicados a cada lugar de registro estudiado. La variable TYPE puede tomar valor de 0 si el paciente es paroxístico, y de 1 si el paciente es FA persistente.

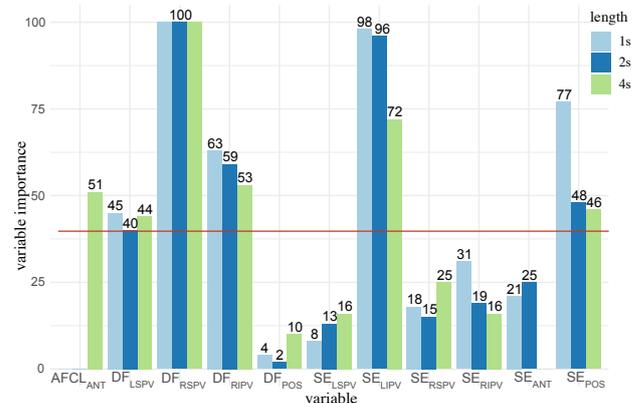


Figura 2. Importancia de las variables clasificadas con el algoritmo Random Forest para los segmentos de CFAEs de 1, 2 y 4 s. El valor de corte de 40 se muestra en rojo.

La umbralización de la matriz de correlación en los CFAEs de 1 y 2 s eliminó el índice DF_{LIPV} y por completo los índices de DET y AFCL, debido a su fuerte correlación con SE. Para los CFAEs de 4 s, el subconjunto de índices mantenidos fueron SE_{LSPV}, SE_{LIPV}, SE_{RSPV}, SE_{RIPV}, SE_{POS}, AFCL_{ANT}, DF_{LSPV}, DF_{RSPV}, DF_{RIPV}, DF_{ANT} y DF_{POS}.

Para los tres conjuntos de datos, la puntuación de las variables proporcionada por Random Forest se presenta en la Figura 2. Para los conjuntos de datos de 1 y 2 s de longitud, las variables clasificadas con puntuación superior a 40 fueron DF_{LSPV}, DF_{RSPV}, DF_{RIPV}, SE_{LIPV} y SE_{POS}. En el conjunto de datos de 4 s, además de las anteriores, también se incluyó AFCL_{ANT} ya que superó el valor umbral.

Después de probar todas las combinaciones posibles de las características con alto ranking, el grupo SE_{POS}, DF_{LSPV}, DF_{RSPV} y DF_{RIPV} proporcionó el mejor resultado de clasificación obteniendo una precisión del 88,2 % para todas las longitudes de los segmentos. Los valores de precisión de los demás modelos construidos con las restantes combi-

naciones posibles de las características mejor clasificadas (puntuación > 40) ofrecieron una media y una desviación estándar de $70,7 \pm 8,7\%$ para segmentos de CFAE de 1 s, $70,8 \pm 8,3\%$ para 2 s y $69,2 \pm 8,8\%$ para 4 s. Lo cual es una reducción significativa en la precisión clasificatoria.

La precisión más alta lograda por un solo índice fue proporcionada por DET_{LIPV} con un $82,4\%$ para cualquier longitud de segmento. En cambio, el promedio de las precisiones alcanzadas, con el modelo a una variable, por los otros índices fue $60,2 \pm 11\%$ para 1 s de longitud, $54,7 \pm 13\%$ para 2 s y $57,3 \pm 11,4\%$ para 4 s de longitud.

Para terminar, cabe decir que el estudio del poder discriminador de DF_{RIPV} mediante prueba estadística, llevó a la conclusión errónea de que el índice no tiene capacidad discriminatoria entre FA_{Apar} y FA_{Aper} , ya que se aceptó la hipótesis nula. Por el contrario, la selección de características clasificó al DF_{RIPV} , junto con SE_{POS} , DF_{LSPV} , DF_{RSPV} , como el conjunto de variables más importantes para clasificar los tipos de FA con los pacientes analizados, alcanzando la mayor precisión de $88,2\%$.

4. Conclusiones

Una cuidada selección de combinaciones limitadas de características utilizada para la construcción de modelos de clasificación sencillos puede ser capaz de discriminar con precisión aceptable entre CFAEs de FA_{Apar} y FA_{Aper} , pudiendo así proporcionar ayuda para mejores decisiones terapéuticas sobre el manejo de la FA e interpretaciones más sencillas sobre la evaluación del sustrato auricular en FA.

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido cofinanciado por los proyectos de investigación competitiva DPI2017-83952-C3 de MINECO-AEI-FEDER-UE, SBPLY/17/180501/000411 de la JCCLM y AICO/2019/036 de la GVA.

Referencias

- [1] January CT, Wann LS, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019; 140(2):e125–e151.
- [2] Kwon CH. External electrical cardioversion is an easy and safe intervention for rhythm control in persistent atrial fibrillation. *Korean Circ J* Jun 2020;50(6):524–526.
- [3] Capucci A, Cipolletta L, Guerra F, Giannini I. Emerging pharmacotherapies for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Emerg Drugs* 03 2018;23(1):25–36.
- [4] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *The New England Journal of Medicine* 1998;339(10):659–666.
- [5] Hesselton AB. Catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Int J Angiol* Jun 2020;29(2):108–112.

- [6] Turagam MK, Garg J, Whang W, Sartori S, Koruth JS, Miller MA, Langan N, Sofi A, Gomes A, Choudry S, Dukkipati SR, Reddy VY. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 01 2019;170(1):41–50.
- [7] Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol* Jan 2015;65(2):196–206.
- [8] Latchamsetty R, Morady F. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Fail Clin* Apr 2016;12(2):223–33.
- [9] Ciaccio EJ, Biviano AB, Whang W, Vest JA, Gambhir A, Einstein AJ, Garan H. Differences in repeating patterns of complex fractionated left atrial electrograms in longstanding persistent atrial fibrillation as compared with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2011;4(4):470–7.
- [10] Ciaccio EJ, Biviano AB, Whang W, Gambhir A, Garan H. Different characteristics of complex fractionated atrial electrograms in acute paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Sep 2010;7(9):1207–15.
- [11] Acharya UR, Faust O, Ciaccio EJ, Koh JEW, Oh SL, Tan RS, Garan H. Application of nonlinear methods to discriminate fractionated electrograms in paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Comput Methods Programs Biomed* Jul 2019;175:163–178.
- [12] Ndrepepa G, Karch MR, Schneider MAE, Weyerbrock S, Schreieck J, Deisenhofer I, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Characterization of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium during initiation and sustained episodes. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2002; 13(6):525–32.
- [13] Ravi KC, Krummen DE, Tran AJ, Bullinga JR, Narayan SM. Electrocardiographic measurements of regional atrial fibrillation cycle length. *Pacing Clin Electrophysiol* Mar 2009;32 Suppl 1:S66–71.
- [14] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, 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* Aug 2005; 112(6):789–97.
- [15] Martínez-Iniesta M, Ródenas J, Rieta JJ, Alcaraz R. The stationary wavelet transform as an efficient reducer of powerline interference for atrial bipolar electrograms in cardiac electrophysiology. *Physiol Meas* 07 2019; 40(7):075003.
- [16] Alcaraz R, Abásolo D, Hornero R, Rieta JJ. Optimal parameters study for sample entropy-based atrial fibrillation organization analysis. *Comput Methods Programs Biomed* Jul 2010;99(1):124–32.
- [17] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Jun 2000;278(6):H2039–49.
- [18] Schinkel S, Dimigen O, Marwan N. Selection of recurrence threshold for signal detection. *The European Physical Journal Special Topics* 10 2008;164:15–53.
- [19] Osorio D, Alcaraz R, Rieta JJ. A fractionation-based local activation wave detector for atrial electrograms of atrial fibrillation. In *2017 Computing in Cardiology (CinC)*. IEEE, 2017; 1–4.
- [20] Guyon I, Elisseeff A. An introduction of variable and feature selection. *J Machine Learning Research Special Issue on Variable and Feature Selection* 2003;3.