

# Análisis multidimensional de las 12 derivaciones del ECG estándar para predecir el éxito de la cardioversión eléctrica en fibrilación auricular persistente

E.M. Cirugeda Roldán<sup>1</sup>, S. Calero Núñez<sup>2</sup>, E. Plancha Burguera<sup>3</sup>,  
J. Enero Navajo<sup>2</sup>, J.J. Rieta Ibáñez<sup>4</sup>, R. Alcaraz Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Ingeniería Electrónica, Biomédica y de Telecomunicación, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, {eva.cirugeda, raul.alcaraz}@uclm.es

<sup>2</sup> Unidad de Arritmias, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>3</sup> FISABIO – Servicio de Medicina Interna, Hospital Francesc de Borja, Gandía, España

<sup>4</sup> BioMIT.org, Dep. de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Valencia, Valencia, España

## Resumen

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la cardioversión eléctrica (CVE) para el control del ritmo cardíaco en situaciones de fibrilación auricular (FA) persistente. Aunque es capaz de restaurar inicialmente el ritmo sinusal (RS) en la mayoría de los pacientes, su tasa de éxito a medio plazo es limitada, presentando la arritmia una alta probabilidad de recurrencia. En este contexto, es de gran interés poder prever el resultado de la CVE, ya que de esta forma se podría tratar individualizadamente a los pacientes. Con este objetivo, durante los últimos años se han propuesto distintos índices que caracterizan la actividad auricular (AA) sobre el electrocardiograma (ECG), tales como la amplitud de las ondas fibrilatorias ( $f$ ), su frecuencia dominante, o su regularidad. Aunque estos índices han presentado resultados prometedores, solo se han empleado para caracterizar las ondas  $f$  en una única derivación, generalmente V1, descartando así la información espacial que, registrada en otras derivaciones, puede resultar de gran interés. Así pues, este trabajo evalúa si una extensión multidimensional de dichos índices es capaz de incrementar la capacidad de predicción del resultado de la CVE. En los resultados se observa que las extensiones multidimensionales de los índices propuestos incrementan la predicción de la CVE hasta casi un 6%, lo que sugiere que las correlaciones espaciales en la AA de las distintas derivaciones del ECG obtienen información predictiva relevante sobre la recurrencia de la FA.

## 1. Introducción

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), esta arritmia sigue siendo una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en el mundo [1]. Además, es responsable de un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y presenta altas tasas de hospitalización [2]. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de técnicas orientadas al control del ritmo cardíaco para restaurar el ritmo sinusal (RS) en pacientes con FA y, consecuentemente, reducir la sintomatología

asociada, mejorar la calidad del vida del paciente, y preservar la función cardíaca [2]. Entre las diferentes técnicas existentes, la cardioversión farmacológica es capaz de revertir la FA en un 50 % de los pacientes [2]. Sin embargo, la cardioversión eléctrica (CVE) ha demostrado ser más efectiva, restaurando inicialmente el RS en casi el 90 % de los pacientes [2, 3], a la vez que reduce el número de hospitalizaciones. Así pues, no resulta extraño encontrar una tendencia creciente en la aplicación de este procedimiento en medicina ambulatoria [4].

Aunque la capacidad de la CVE para inicialmente restaurar el RS es muy alta, las tasas de recurrencia a FA también lo son. Hasta un 30 % de los pacientes lo hacen durante las 4 primeras semanas, y casi el 80 % antes del primer año [5]. Así pues, identificar si existe una alta probabilidad de recurrencia es crucial para tratar de forma óptima a todos los pacientes [6]. De hecho, la CVE se podría evitar en aquellos sujetos cuya condición proarrítmica tras el procedimiento todavía fuera alta y, así prevenir el desarrollo de patologías asociadas, así como los riesgos propios inherentes al procedimiento. Aunque la CVE es un proceso no invasivo que no presenta grandes riesgos, está directamente relacionada con ciertos efectos secundarios, tales como hipotensión, bradicardias y tromboembolismos [5].

Con el objetivo de evaluar la condición proarrítmica de un paciente y así poder anticiparse al resultado de la CVE, hasta la fecha se han propuesto distintos parámetros que caracterizan las ondas fibrilatorias ( $f$ ) presentes en la actividad auricular (AA) extraída a partir del electrocardiograma (ECG). Entre ellos, la amplitud de las ondas  $f$  ( $A_f$ ), su frecuencia dominante ( $F_{dom}$ ), o su regularidad, estimada a través de la entropía muestral ( $Em$ ), se han utilizado para caracterizar las ondas  $f$  en la derivación V1, con resultados bastante prometedores [7, 8]. No obstante, aunque V1 se considera que registra las ondas  $f$  de mayor amplitud comparadas con otras componentes ventriculares, dada su proximidad a la aurícula derecha [9], estos índices descar-

tan la información espacial relativa a la actividad cardíaca presente en el resto de derivaciones. Así pues, este trabajo explora si una extensión multidimensional de estos índices es capaz de estimar de forma más precisa la condición proarrítmica del paciente y, por tanto, predecir de forma más eficaz el resultado de la CVE.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Base de datos

Para alcanzar el objetivo previsto, se han analizado 58 pacientes diagnosticados con FA persistente. Durante la CVE los pacientes se monitorizaron mediante un registro de ECG de 12 derivaciones, adquirido con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y 16 bits de resolución.

El protocolo de CVE consistió en la aplicación de un máximo de cuatro descargas eléctricas sobre el torso del paciente con una intensidad de 200, 300, 360 y 360 J, respectivamente. Para ello, una pala se colocó parasternalmente en el segundo espacio intercostal derecho, y la otra lateralmente a lo largo de la línea axilar media. Todos los pacientes revirtieron a RS tras la CVE, pero 31 de ellos recurrieron a FA tras un seguimiento de 4 semanas. La información clínica de estos sujetos se muestra en la Tabla 1.

### 2.2. Extracción de la actividad auricular

La AA se extrajo de forma independiente sobre cada una de las derivaciones del ECG mediante un algoritmo de cancelación adaptativa de la actividad ventricular [10]. Cada derivación del ECG, de al menos 90 segundos de duración, fue previamente preprocesada para eliminar la línea de base, la interferencia de red, y el ruido de alta frecuencia. La detección de los complejos QRS [11], y su posterior corrección manual, se realizó también de forma independiente sobre ellas. Los latidos se clasificaron en base a su morfología [12], tal que la cancelación de los complejos QRST se realizó de forma secuencial, comenzando por aquellos perteneciendo a la morfología con menos componentes. La duración del complejo QRST se estableció como la mínima entre 470 ms (valor típico) y el 90 % del intervalo RR mediano. La señal resultante, se filtró paso alto a 3 Hz para eliminar cualquier actividad ventricular residual.

### 2.3. Caracterización de la actividad auricular

Considerando que  $f(n)$  es la señal de AA que contiene las ondas  $f$  de una derivación, con una longitud de  $N$  muestras (es decir,  $n = 1, 2, \dots, N$ ), su amplitud ( $A_f$ ) se calculó como [7]:

$$A_f = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N f(n)^2}. \quad (1)$$

Parámetro	FA no recidiva	FA recidiva
Número de Pacientes	27	31
Hombres / Mujeres	15 / 12	18 / 13
Patología cardíaca subyacente	9	10
Diámetro aurícula izquierda (mm)	47.32 ± 4.76	44.72 ± 7.32

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes analizados.

Su extensión multiderivacional ( $MA_f$ ) se realizó de acuerdo a [8]. Así pues,  $f(n)$  se aproximó por su descomposición en componentes principales de primer rango. Entonces, la  $MA_f$  se estimó como el valor mediano resultante de aplicar la ecuación (1) a cada una de las 12 derivaciones.

La estimación unidimensional de la frecuencia dominante,  $F_{dom}$ , se obtuvo para cada una de las 12 derivaciones, como la frecuencia en la cual la densidad espectral de potencia media ( $\bar{P}$ ) fue máxima en la banda 3–12 Hz [7]:

$$F_{dom} = \arg\left\{ \max_{f_k=3-12 \text{ Hz}} \{\bar{P}(f_k)\} \right\}. \quad (2)$$

Se debe mencionar que  $\bar{P}$  denota la media de aquellos periodogramas de Welch cuyo coeficiente de correlación cruzada era superior a 0.7, de forma que se eliminó el efecto del ruido en su estimación. Los periodogramas, de 4096 muestras se calcularon sobre segmentos de la AA de 6 segundos de duración con un solapamiento de 4 segundos, considerando una ventana de Hamming y un 50 % de solape. La extensión multiderivacional de este parámetro frecuencial,  $MF_{dom}$ , se obtuvo aplicando la ecuación (2) sobre la envolvente espectral, obtenida a partir de las 12 derivaciones mediante el procedimiento descrito en [13].

La organización de las ondas  $f$  se estimó a partir de la entropía muestral,  $Em$ , la cual es un estadístico diseñado para contabilizar la regularidad interna que existe en una serie aparentemente no lineal, asociando valores de entropía más altos a señales dinámicamente más complejas. Este índice se define como la probabilidad condicional de que dos secuencias que son similares para  $m$  muestras, con tolerancia  $r$ , lo sigan siendo para una longitud de una muestra más [14]. Como en trabajos previos [7], la regularidad de las ondas  $f$  se estimó aplicando la  $Em$  sobre la onda auricular principal,  $ff(n)$ , la cual se obtuvo filtrando  $f(n)$  paso banda en torno a la  $F_{dom}$  con un ancho de banda de 5 Hz. La  $Em$  se estimó entonces según [14], es decir,

$$Em(ff, m, r, N) = -\ln \frac{B^{m+1}(r)}{B^m(r)}, \quad (3)$$

donde  $B^m(r)$  y  $B^{m+1}(r)$  representan la probabilidad de encontrar subsecuencias de longitud  $m$  y  $m + 1$ , respectivamente, que son similares con una tolerancia  $r$ . Dicha probabilidad se calculó de acuerdo a:

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r). \quad (4)$$

$B^{m+1}(r)$  se calcula de igual forma, pero para secuencias de longitud  $m + 1$ , teniendo en cuenta que el número de secuencias similares responde a:

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N-m} (d_{ij}(m) < r), \quad (5)$$

donde  $d_{ij}(m)$  representa la distancia de Chebyshev existente entre dos subsecuencias de longitud  $m$ , y responde

a la diferencia máxima entre los valores escalares de cada subsecuencia, es decir:

$$d_{ij}(m) = \max_k \{|ff(i+k) - ff(j+k)|, k=0:m-1\}. \quad (6)$$

La extensión multiderivacional ( $ME_m$ ) de esta entropía presenta el mismo proceso de cálculo que la  $Em$ , pero al tratarse de una señal multiderivacional hay que tener en cuenta varios aspectos: (i) la amplitud de las ondas  $f$  varía con respecto a las derivaciones, (ii) los subsegmentos de  $m$  muestras pueden evolucionar en 12 direcciones distintas, y (iii) al tratarse de una medida relativa es necesario realizar una generalización multivariable del umbral de la tolerancia  $r$ . Por todas estas cuestiones, se normalizó la AA de cada derivación a un rango unitario ([0,1]), y el umbral de tolerancia  $r$  se estableció como la varianza total de la matriz que contenía la AA de las 12 derivaciones. Una descripción más detallada del proceso para calcular la  $ME_n$  se puede encontrar en [15]. La selección de los parámetros se hizo siguiendo las recomendaciones en [14, 15], de forma que  $N = 30$  segundos,  $m = 2$  y  $r = 0.2$ .

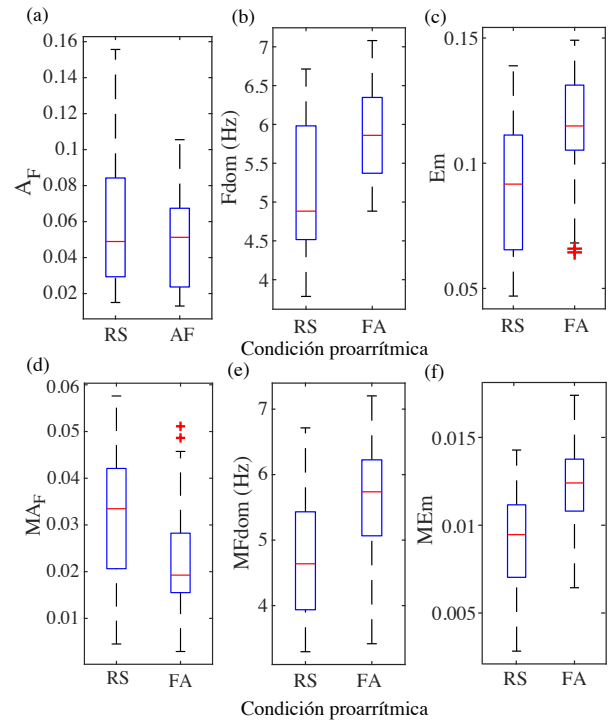
#### 2.4. Análisis estadístico

La capacidad de predicción del resultado de la CVE de cada uno de los índices propuestos se analizó a través de una curva ROC. Esta curva ofrece información sobre el número de pacientes que virviendo a FA fueron clasificados como tal, es decir de la sensibilidad (Se), y del ratio de pacientes que siendo capaces de mantener un RS fueron clasificados de forma correcta, es decir de la especificidad (Sp), para cada posible umbral de clasificación. El umbral óptimo se determinó a partir del criterio de Youden, y se calculó también el área bajo la curva (AROC), ya que se considera una estimación global de a capacidad predictiva de un índice.

Desde un punto de vista estadístico, el test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para determinar si los datos se ajustaban a una distribución normal. En tal caso, la prueba  $t$ -Student se utilizó para evaluar la capacidad del índice para proveer diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que virvieron a FA y aquellos que mantuvieron un RS. En caso contrario, se utilizó la prueba de Wilcoxon.

### 3. Resultados

La Figura 1 presenta las distribuciones de los índices propuestos. La mayor diferencia observada entre los índices unidimensionales y multidimensionales es que estos últimos presentaron distribuciones más uniformes. No obstante, excepto para la  $A_f$ , el comportamiento de los índices fue similar en ambos casos, aunque se apreciaron valores superiores de  $F_{dom}$  y  $Em$  que de sus extensiones multidimensionales. De hecho, en ambos casos se observaron valores más altos para los pacientes con FA recidiva que para aquellos que consiguieron mantener un RS. En el caso de la  $A_f$ , se observaron distintas tendencias en los datos. Así pues, mientras que la  $A_f$  obtuvo valores medianos inferiores para los pacientes que mantuvieron el RS, en el caso de  $MA_f$  se obtuvieron valores medianos superiores. También cabe destacar que el índice  $ME_m$  presentó valores inferiores con respecto a la  $Em$ . Todas las métricas



**Figura 1.** Distribución de los índices (a)  $A_f$ , (b)  $F_{dom}$  y (c)  $Em$ , y su extensión multiderivacional (d)  $MA_f$ , (e)  $MF_{dom}$  y (f)  $ME_m$ , en función de la condición proarrítmica del paciente.

analizadas, excepto la  $A_f$  sobre V1, reportaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

En la Tabla 2 se muestra la caracterización estadística, los valores medianos y los rangos intercuartílicos, así como la habilidad para predecir el resultado de la CVE en términos de las curvas ROC, para cada uno de los índices analizados. Cabe destacar que se observó un incremento en los valores de la AROC para los índices multiderivacionales con respecto a los uniderivacionales, notándose también un mejor balance entre Se y Sp.

### 4. Discusión y conclusiones

De todas las métricas propuestas, únicamente la  $A_f$  no ha reportado diferencias estadísticamente significativas, además de presentar un comportamiento distinto respecto a su extensión multiderivacional. Mientras que los valores medianos de  $A_f$  fueron mayores para los pacientes con FA recidiva, la  $MA_f$  mostró valores medianos inferiores para el mismo grupo. En trabajos anteriores [7, 8, 16], este índice se ha utilizado con resultados bastante prometedores y en todos ellos se ha asociado una mayor  $A_f$  a una mayor probabilidad de mantener un RS, algo que aquí solo se observa para la  $MA_f$ . Este resultado puede deberse a las diferencias en los algoritmos considerados, ya que en [8] se utilizó un algoritmo basado en envolventes y en [7, 16] se realizó una inspección visual, mientras que aquí  $A_f$  se estimó de forma no supervisada. En el caso de la  $MA_f$ , sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas y un comportamiento similar al citado en [7, 8, 16], a la vez que se incrementó la capacidad de clasificación un 2 % y se obtuvieron valores de Se y Sp más balanceados.

Index	Uniderivacional					Multiderivacional				
	RS	FA	Se (%)	Sp (%)	AROC (%)	RS	FA	Se (%)	Sp (%)	AROC (%)
$A_f$	0.049 (0.055)	0.051 (0.044)	70.4	58.1	70.2	0.033 (0.021)	0.019 (0.013)	62.9	77.4	72.5
$F_{dom}$	4.761 (1.465)	6.104 (0.977)	80.6	63.0	76.6	4.639 (1.221)	5.859 (0.824)	77.4	74.1	77.4
$Em$	0.089 (0.043)	0.115 (0.026)	80.6	63.0	74.6	0.009 (0.004)	0.013 (0.003)	74.2	77.8	80.5

**Tabla 2.** Valores medianos y rangos intercuartílicos en función de la condición proarrítmica. Capacidad clasificatoria, sensibilidad (Se), especificidad (Sp) y exactitud (AROC) de los índices uniderivacionales y su extensión multiderivacional.

La  $MF_{dom}$  no ha reportado una mejora significativa con respecto a la  $F_{dom}$ , pero sí presenta, al igual que la  $MA_f$ , una curva ROC con un mejor balance entre Se y Sp. El comportamiento en ambos casos es similar, asociando frecuencias más altas a una mayor probabilidad de recidividad, al igual que en estudios previos [7]. La  $MF_{dom}$  también ha presentado rangos intercuartílicos ligeramente inferiores a los de la  $F_{dom}$ , a la vez que más balanceados. Esto quizás pueda deberse a que la  $MF_{dom}$  se estimó sobre la envolvente espectral, la cual de acuerdo a [13] puede interpretarse como la envolvente que contiene a las  $\bar{P}$  de las 12 derivaciones del ECG. Esto también podría justificar que los valores de Se y Sp aparezcan más balanceados.

En cuanto a las medidas de entropía, la  $MEM$  incrementó la correcta clasificación hasta un 80%, lo que supone un incremento de casi el 6% respecto a la  $Em$ , y al igual que en los casos anteriores, la Se y Sp en el umbral óptimo presentaron valores más parejos. De forma similar a algunos trabajos previos [7], se han observado valores mayores de  $Em$  para los pacientes que recaen a FA tras la CVE, sugiriendo que una mayor organización de las ondas  $f$  puede estar asociada con un menor remodelado del sustrato arritmogénico, y en consecuencia, con una mayor probabilidad de mantener un RS. Cabe destacar que la  $MEM$  presentó valores en torno a un orden de magnitud inferior a los obtenidos por la  $Em$ . En este caso, la  $MEM$  [15] establece que los subvectores pueden evolucionar en 12 direcciones distintas, así pues, al haber un mayor número de ellos disponibles, sería lógico pensar que el número de similitudes también se podría ver en cierta medida incrementado, y según [14], a mayor número de secuencias de longitud  $m$  similares, menor será la entropía resultante.

Finalmente, de acuerdo a los resultados obtenidos y a su discusión, puede concluirse que la extensión multiderivacional de los índices lineales anchamente usados para caracterizar las ondas  $f$ , es decir, de la  $A_f$  y la  $F_{dom}$ , no han conseguido mejorar la predicción del resultado de la CVE de forma notable. Al contrario, la  $MEM$  ha alcanzado una mejora predictiva del 6% con respecto a su versión unidimensional, lo que sugiere que las correlaciones espaciales presentes en las distintas derivaciones del ECG ofrecen nueva información que puede ayudar a entender los mecanismos responsables de mantener la FA tras la CVE. No obstante, se debe tener en cuenta que el número de pacientes analizado en este estudio es limitado y se requieren más análisis en el futuro para confirmar este resultado.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha financiado con 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] Lane DA, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5).
- [2] Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609–1678.
- [3] January CT, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1–76.
- [4] Fried AM, et al. Electrical cardioversion for atrial fibrillation in the emergency department: A large single-center experience. *Am J Emerg Med* 2020;.
- [5] Brandes A, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace* 2020;.
- [6] Fujimoto Y, et al. Advanced interatrial block is an electrocardiographic marker for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Int J Cardiol* 2018;113–117.
- [7] Alcaraz R, et al. Noninvasive time and frequency predictor of long-standing atrial fibrillation early recurrence after electrical cardioversion: predictor of cardioversion outcome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(10):1241–1250.
- [8] Meo M, et al. Spatial variability of the 12-lead surface ECG as a tool for noninvasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013;60(1):20–7.
- [9] Bollmann A, et al. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: techniques, research, and clinical applications. *Europace* 2006;8(11):911–26.
- [10] Alcaraz R, et al. Adaptive singular value cancelation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms. *Physiol Meas* 2008;29(12):1351–69.
- [11] Vest AN, et al. An open source benchmarked toolbox for cardiovascular waveform and interval analysis. *Physiol Meas* 2018;39(10):105004.
- [12] Corino V, et al. Signal processing methods for information enhancement in atrial fibrillation: Spectral analysis and non-linear parameters. *Biomed Signal Process Control* 2006;1(4):271–281.
- [13] McDougall A, et al. Optimal transformations and the spectral envelope for real-valued time series. *J Stat Plan Inference* 1997;57(2):195–214.
- [14] Richman JS, et al. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(6):H2039–49.
- [15] Ahmed M, et al. Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data. *Phys Rev E* 2011;84(6):1069–1084.
- [16] Nault I, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26(1):11–9.