

# Verificación Sobre la Estabilidad de Electrogramas Fragmentados para la Caracterización del Sustrato Auricular en Pacientes con Fibrilación Auricular

E. Finotti<sup>1</sup>, F. Hornero Sos<sup>2</sup>, V. Bertomeu-González<sup>3</sup>,  
J. Osca Asensi<sup>4</sup>, R. Alcaraz Martínez<sup>5</sup>, J.J. Rieta Ibáñez<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España, hornero\_fer@gva.es

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España, vbortomeu@umh.es

<sup>4</sup> Unidad de Arritmias, Serv. de Cardiología, Hospital Universitari I Politecnic La Fe, Valencia, España, osca\_joa@gva.es

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

## Resumen

*Para caracterizar el sustrato auricular en fibrilación auricular (FA) se ha investigado un amplio número de índices aplicados a electrogramas auriculares fragmentados complejos (CFAE). Sin embargo, se ha obviado la evaluación de su calidad, así como de su estabilidad interna (intra-canal) e intra-paciente. Este trabajo evalúa la estabilidad intra-canal e intra-paciente de 204 CFAEs bipolares de FA registrados en pacientes con FA paroxística ( $n = 15$ ) y persistente ( $n = 19$ ) aplicando índices no lineales. Para estimar las diferencias entre los CFAEs se ha utilizado el coeficiente de variación (CV) de la entropía muestral (SE) y el determinismo (DET) del análisis de cuantificación de recurrencias (RQA) de los datos. Además, también se analizaron las variaciones introducidas al descartar los segmentos de CFAEs ruidosos y con artefactos. El análisis intra-canal reportó una variación significativa del CV (%) para cualquier longitud de segmento analizado tanto para DET como para SE al descartar segmentos ruidosos, habiendo mayores disminuciones para segmentos más largos. Además, se observaron grandes variaciones de CV (%) para DET y SE en cualquier longitud de segmento en el análisis intra-paciente, pero en este caso, el descarte de segmentos ruidosos no mejoró resultados. La prueba de Kruskal-Wallis reportó diferencias estadísticamente significativas para DET y SE entre canales, independientemente del proceso de descarte. Por tanto, la alta variabilidad observada de los CFAEs ha demostrado que promediar los datos en un canal o entre diferentes canales puede conducir a una simplificación excesiva de la caracterización del sustrato auricular basada en CFAEs.*

## 1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más comúnmente diagnosticada en la práctica clínica, con una prevalencia estimada del 1-2 % de la población en todo el mundo [1]. Gracias su éxito a largo plazo [2], la ablación cardíaca de las venas pulmonares (VP), procedimiento conocido como ablación con catéter (AC), se considera la mejor alternativa a los fármacos para el control de la frecuencia cardíaca [3].

Por ello, muchos esfuerzos de investigación en FA se centran en el mapeo del sustrato electrofisiológico auricular para identificar lugares ectópicos responsables de generar impulsos eléctricos anormales [4]. De hecho, las estadísticas han demostrado que la tasa de éxito de la AC depende estrictamente del área de ablación y del tipo de FA [5].

En el intento de personalizar el tratamiento de la FA a menudo se aplican índices no lineales a electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE) para cuantificar el remodelado auricular y el sustrato electrofisiológico auricular, respaldar las decisiones de manejo clínico y sugerir el enfoque más apropiado para la ablación [6].

Recientemente se han publicado trabajos sobre la aplicación de índices no lineales a los electrogramas de FA. Con tal propósito, Ciaccio *et al.* midieron la repetitividad de los CFAEs [7] y cuantificaron el grado de heterogeneidad morfológica en sus deflexiones [8]; Acharya *et al.* utilizaron gráficos de recurrencia, medidas de RQA y de entropía para probar que el proceso de generación de los CFAEs es, de alguna manera, repetitivo incluso para secuencias tan cortas como un segundo [9]; Ndrepepa *et al.* y Ravi *et al.* usaron la longitud del ciclo auricular para demostrar que los pacientes con FA persistente tenían ciclos de duración más corta y un mayor grado de actividad desorganizada que los pacientes con FA paroxística [10, 11]; Finalmente, Sanders *et al.* emplearon análisis espectral para identificar puntos de alta frecuencia, encontrado distribuciones diferentes en FA paroxística frente a permanente [12].

Sin embargo, la mayoría de los trabajos mencionados no han considerado la estabilidad intra-canal e intra-paciente de los CFAEs, ni tampoco la calidad de señal. Con este tipo de omisiones pueden surgir dos problemas principales: primero, promediar valores entre canales y entre pacientes sin haber verificado previamente la estabilidad intra-canal e intra-paciente, puede conducir a una simplificación excesiva de los procesos fibrilatorios que acontecen en diferentes regiones de la aurícula izquierda; en segundo lugar, la

inclusión de ruido y artefactos no vinculados al mecanismo de FA, por ejemplo, tramos de amplitud saturada y muy pequeña o grabaciones distorsionadas que son debidas al mal contacto del electrodo en las paredes auriculares, puede producir resultados erróneos y poco fiables.

En este trabajo se ha evaluado la estabilidad intra-canal e intra-paciente de los CFAEs con dos índices no lineales: el determinismo (DET) del Análisis de Cuantificación de Recurrencias (RQA) y la Entropía Muestral (SE). La estabilidad se cuantificó con el coeficiente de variación (CV), expresado en %, y se ha considerado la presencia de segmentos ruidosos o con artefactos en los CFAEs, evaluando cómo afecta su descarte en los resultados finales. La idea consiste en que eliminar segmentos de mala calidad favorecerá la evaluación veraz de la estabilidad intra-canal e intra-paciente. Además, esto debería disminuir las diferencias en DET y SE en canales intra-paciente, ayudando así a cuantificar más verazmente el remodelado del sustrato auricular con valores fiables y representativos.

## 2. Materiales

### 2.1. Base de datos

Se analizaron 204 electrogramas de 16 s muestreados a 977 Hz extraídos de pacientes con FA paroxística (ParAF) y con FA persistente (PerAF) sin terapia de fármacos arrítmicos y que iban a ser sometidos a ablación por catéter de radiofrecuencia en el laboratorio de electrofisiología cardíaca. Para ParAF y PerAF se registraron respectivamente 90 y 114 CFAEs, que se identificaron observando criterios publicados [7], y que se registraron de las cuatro venas pulmonares (VP): superior izquierda (VPSI), inferior izquierda (VPII), superior derecha (VPSD), inferior derecha (VPID), la pared libre anterior (ANT) y posterior (POS) de la aurícula izquierda.

El análisis incorporó registros que tuvieran FA durante más de 10 minutos, sometiéndolos a enventanado rectangular de 1, 2 y 4 segundos, creando tres conjuntos de datos. Cada uno estuvo compuesto por 204 secuencias no superpuestas de 1, 2 y 4 segundos, respectivamente. En caso de ParAF en ritmo sinusal, la FA se indujo por estimulación rápida en el seno coronario o en la pared lateral de la aurícula derecha (intervalo de acoplamiento 250-200ms).

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 el ruido de alta frecuencia. Después se remuestrearon a 1 KHz y se filtraron con un método basado en wavelets para la reducción de ruido [13].

### 2.2. Proceso de descarte de CFAEs

Los CFAEs fueron inspeccionados visualmente para evaluar la calidad de su señal. Inicialmente, ésta se evaluó en secuencias de 1 s, ya que era la longitud de ventana más pequeña. Luego se obtuvo la calidad de los segmentos de 2 y 4 s, tomando los subconjuntos mutuamente excluyentes de dos y cuatro secuencias de 1 s, y se estableció la calidad de cada grupo dependiendo de si contenía solo segmentos de

calidad de 1 s o, al menos, un elemento para descartar. Es inevitable que el método descarte también algunas secuencias de buena calidad, pudiendo provocar una pérdida leve de información. Los subconjuntos se crearon siguiendo el orden temporal de los segmentos, de modo que hubiera un alineamiento temporal entre los tres conjuntos de datos de diferente longitud analizados.

La exploración de los CFAEs tuvo dos enfoques principales: distinguir los artefactos de las activaciones auriculares e identificar aquellos segmentos de CFAEs muy ruidosos. En principio, para encontrar los artefactos de baja frecuencia se visualizó el espectro de Welch de los segmentos de 1 s de longitud y se observaron aquellos segmentos que presentaban picos en el rango de 0-2 Hz. Aquellos que tenían, al menos, una activación auricular con anomalía en su amplitud y/o su forma fueron descartados. En segundo lugar, para reconocer las partes de los CFAEs sin activaciones auriculares, se extrajeron los rangos de amplitud de cada secuencia de 1 s de longitud y se descartaron los segmentos que presentaban rangos alrededor de cero mV. A parte, se evaluó el porcentaje de descartes para cada longitud de ventana, el lugar de registro y el tipo de FA.

## 3. Métodos

Las tres bases de datos que incluyen segmentos de 1, 2 y 4 s de CFAEs se procesaron posteriormente con métodos no lineales para obtener SE y DET. A continuación se presenta una breve descripción de este procesamiento.

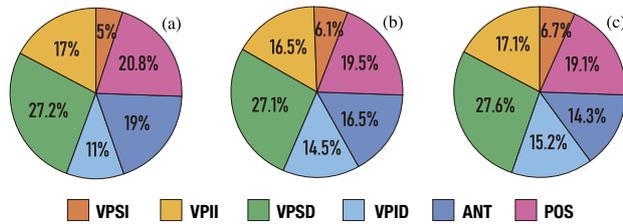
### 3.1. Entropía muestral

El índice 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 [14]. 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, como en trabajos anteriores [15]. SE se aplicó a los conjuntos de datos de las secuencias de 1, 2 y 4 s de longitud. Los resultados serán presentados indicando el rango, la media y la desviación estándar.

### 3.2. Análisis de cuantificación de recurrencias

Se utilizaron gráficos de recurrencia (GR) para encontrar patrones dentro de las secuencias de 1, 2 y 4 s. Para reconstruir los GRs a partir de los CFAEs, considerados como series de tiempo, sus trayectorias se proyectaron en un espacio fásico  $d$ -dimensional. El espacio se obtuvo por el teorema de Takens, con una dimensión de reconstrucción  $d$  y un retardo en el tiempo  $\tau$ , definidos con los métodos de vecinos más próximos e información mutua, respectivamente [16]. 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 [17].

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 recurren-



**Figura 1.** Distribución de porcentajes de segmentos ruidosos o artefactados descartados de las seis zonas de registro analizadas para los datos de 1 s de longitud (a), los de 2 s (b) los de 4 s (c).

	SE sin descarte		SE con descarte	
	rango	media $\pm$ std	rango	media $\pm$ std
1s	[0.004-0.362]	0.137 $\pm$ 0.033	[0.013-0.362]	0.138 $\pm$ 0.032
2s	[0.007-0.312]	0.134 $\pm$ 0.025	[0.018-0.312]	0.135 $\pm$ 0.023
4s	[0.008-0.3]	0.132 $\pm$ 0.017	[0.02-0.3]	0.134 $\pm$ 0.014

**Tabla 1.** Resultados de la análisis de los descriptores estadísticos de entropía muestral para conjuntos de datos de los segmentos de 1, 2 y 4 s de longitud, con y sin descartes. Los valores informados se obtuvieron promediando entre los CFAEs.

cia que pertenecen a líneas diagonales del GR con longitud mínima  $l_{min} > 50$ . Los resultados se reportan con el rango, la media y la desviación estándar.

### 3.3. Estabilidad intra-canal e intra-paciente

La estabilidad de los parámetros, tanto dentro del canal como dentro del paciente, se verificó para los conjuntos de datos de 1, 2 y 4 s de longitud, utilizando el coeficiente de variación (CV) para medir la dispersión. El coeficiente de variación, expresado en %, se calculó como  $CV = \sigma/\mu$ , siendo  $\sigma$  la desviación estándar y  $\mu$  la media del índice en estudio. Los análisis se repitieron descartando los segmentos de CFAEs ruidosos o con artefactos y se evaluó cualquier aumento y disminución del CV.

Además, se seleccionó la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar si el índice analizado en cada zona auricular registrada procedía de la misma distribución. Previamente, se verificó la hipótesis de homocedasticidad con la prueba de Breush-Pagan. Para facilitar el proceso, se compararon los valores medianos de los grupos numéricamente y gráficamente, de modo que cualquier inexactitud podría haber sido detectada. La hipótesis nula ( $H_0$ ) probada fue que los rangos medios de DET (o SE) entre las zonas de registro intra-paciente eran los mismos. La aceptación de  $H_0$  demuestra que el remodelado auricular es similar en diferentes zonas de la aurícula izquierda. Al revés, el rechazo de  $H_0$  lleva a la conclusión de que el promedio entre los canales provoca una simplificación excesiva de la condición del sustrato auricular en la aurícula izquierda. La prueba de Kruskal-Wallis se realizó en los conjuntos de datos de 1, 2 y 4 segundos, con y sin descartes.

## 4. Resultados y discusión

De la inspección de los CFAEs, los segmentos de 1 s descartados fueron el 5.6 %, mientras que en los segmentos de 2 y 4 s los porcentajes fueron levemente mayores 8.1 % y 12.9 %, respectivamente, debido a la pérdida adicional

	DET sin descarte		DET con descarte	
	rango	media $\pm$ std	rango	media $\pm$ std
1s	[0.075-0.998]	0.561 $\pm$ 0.120	[0.075-0.963]	0.559 $\pm$ 0.113
2s	[0.122-1]	0.600 $\pm$ 0.101	[0.122-0.958]	0.595 $\pm$ 0.091
4s	[0.092-1]	0.631 $\pm$ 0.072	[0.124-0.942]	0.621 $\pm$ 0.058

**Tabla 2.** Resultados de determinismo para los segmentos de 1, 2 y 4 s de longitud, con y sin descartes. Los valores informados se obtuvieron promediando entre CFAEs.

	1-s	$\Delta D1-s$	2-s	$\Delta D2-s$	4-s	$\Delta D4-s$
DET	23.3 %	-15.6 %	19.1 %	-22.8 %	13.3 %	-47.9 %
SE	26.6 %	-16.1 %	20.5 %	-20.1 %	13.9 %	-42.2 %

**Tabla 3.** Valores intra-canal del CV para DET y SE para segmentos de 1, 2 y 4 s y variación de CV ( $\Delta D$ ) introducida descartando segmentos de baja calidad.

de información. La Figura 1 muestra la distribución de los segmentos descartados para cada zona auricular de registro y longitud de segmento. En particular, el número de descartes en la VPSI es bastante bajo en comparación con los demás canales, contrastando así con la VPSD, en la que los descartes fueron más frecuentes. La proporción de segmentos descartados en pacientes con FA paroxística y persistente fue similar: para los segmentos de 1 s de longitud, el 46,4 % de los segmentos descartados eran de ParAF y el 53,6 % de PerAF; para segmentos de 2 s de longitud, el 44,4 % eran de ParAF y 55,6 % de PerAF y para segmentos de 4 s, el 43,8 % era de ParAF y el 56,2 % de PerAF.

El rango, la media y la desviación estándar de los descriptores estadísticos promediados resultantes de la aplicación de SE a los segmentos de 1, 2 y 4 s, con y sin descartes, se presentan en la Tabla 1. Con descartes, los rangos se redujeron conforme aumentaba el límite inferior debido, principalmente, a la eliminación de la deriva de señales que generalmente presentaban una alta amplitud y bajos valores de SE. También las desviaciones estándar disminuyeron con los descartes.

Los descriptores estadísticos de DET se calcularon igual que para SE y sus resultados se indican en la Tabla 2. Aquí los rangos también se redujeron con los descartes, pero esta vez debido al límite superior, que asumía valores más bajos, disminuyendo así también las desviaciones estándar. De hecho, DET y SE son, hasta cierto punto, medidas complementarias, ya que una determina la previsibilidad y la otra la complejidad de una serie temporal.

El análisis intra-canal mostró una variación significativa de CV(%) en cualquier longitud de segmento tanto para DET como para SE (ver Tabla 3). Los segmentos descartados mejoraron la estabilidad disminuyendo el CV con disminuciones más profundas para segmentos más largos. Estas variaciones fueron mayores en promedio para PerAF con DET = 29.1 % y SE = 37.6 % que para ParAF, con DET = 19.6 % y SE = 31.8 % respectivamente.

La estabilidad intra-paciente también proporcionó grandes variaciones en CV (%) para DET e incluso mayores para SE en cualquier longitud de segmento, como se muestra en

	1-s	$\Delta D1$ -s	2-s	$\Delta D2$ -s	4-s	$\Delta D4$ -s
DET	23.9 %	+2.0 %	24.8 %	+3.5 %	24.1 %	+7.7 %
SE	34.2 %	+0.5 %	34.8 %	-0.1 %	35.9 %	-0.3 %

**Tabla 4.** Valores intra-paciente del CV para DET y SE para segmentos de 1, 2 y 4 s y variación de CV ( $\Delta D$ ) introducida descartando segmentos de baja calidad.

la Tabla 4. En este caso, descartar segmentos fue inútil y el CV proporcionó variaciones limitadas.

La prueba de Kruskal-Wallis reveló que las características subyacentes de los CFAEs eran en su mayoría diferentes en cada zona de registro analizada, mostrando una gran variabilidad de los índices intra-paciente. Para conjuntos de datos de 1 s de longitud, la  $H_0$  siempre se rechazó para SE, mientras que para DET se aceptó solo una vez sin descartes. Para 2 s de longitud,  $H_0$  todavía se rechazó siempre para SE, mientras que para DET se aceptó en dos casos sin descartes y en un caso con descartes. Para 4 s de longitud, se aceptó la hipótesis nula en siete casos, uno para SE con descartes, uno para DET sin descartes y cinco para DET con descartes. Sin embargo, una vez visualizada la distribución correspondiente para verificar la exactitud de los resultados, los valores medios se revelaron diferentes. La inexactitud encontrada para los conjuntos de datos de 4 s de longitud se justifica por el hecho de que el tamaño de la muestra es bastante limitado, por lo que la prueba de la muestra no puede seguir una distribución  $\chi^2$ .

## 5. Conclusiones

El proceso de descarte favoreció más la estabilidad intracanal que la intra-paciente. Sin embargo, la alta variabilidad del CV ha revelado que promediar los datos en un canal, así como entre los sitios de registro, puede conducir a una simplificación excesiva de la caracterización del sustrato auricular basado en CFAEs. En muchos casos, los análisis intra-paciente revelaron que solo una parte de las zonas auriculares registradas presentaba características de sustrato auricular similares, identificadas por valores de DET y SE similares. Esto refuerza la conclusión de que promediar, tal como hacen la mayoría de trabajos previos, deteriora la singularidad del sustrato auricular por zonas de registro, la cual es la base para el desarrollo de tratamientos personalizados en ablación con catéter.

## 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* 07 2019;140(2):e125–e151.

[2] 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.

[3] Hesselson AB. Catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Int J Angiol Jun* 2020;29(2):108–112.

[4] 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.

[5] Latchamsetty R, Morady F. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Fail Clin Apr* 2016;12(2):223–33.

[6] Cirugeda-Roldán E, Novak D, Kremen V, Cuesta-Frau D, Keller M, Luik A, Srutova M. Characterization of complex fractionated atrial electrograms by sample entropy: An international multi-center study. *Entropy Oct* 2015; 17(12):7493–7509. ISSN 1099-4300.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Ravi KC, Krummen DE, Tran AJ, Bulling JR, Narayan SM. Electrocardiographic measurements of regional atrial fibrillation cycle length. *Pacing Clin Electrophysiol Mar* 2009;32 Suppl 1:S66–71.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Trulla L, Giuliani A, Zbilut J, Webber C. Recurrence quantification analysis of the logistic equation with transients. *Physics Letters A* 1996;223(4):255–260. ISSN 0375-9601.

[17] Schinkel S, Dimigen O, Marwan N. Selection of recurrence threshold for signal detection. *The European Physical Journal Special Topics* 10 2008;164:15–53.