

Método de Delineación de Electrogramas Fragmentados en Fibrilación Auricular

D. Osorio Fortea¹, R. Alcaraz Martínez², J.J. Rieta Ibáñez¹

¹BioMIT.org, Dep. de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Valencia, España, {dosorio,jjeta}@upv.es

²Grupo de Inv. en Electrónica, Telecom. y Bioingeniería, Univ. de Castilla-La Mancha, España, raul.alcaraz@uclm.es

Resumen

Actualmente, los detectores de ondas de activación local (OALs) para electrogramas (EGMs) en fibrilación auricular (FA) no son suficientemente precisos debido a la variabilidad de amplitudes, longitudes de ciclo auricular (LCAs) y morfologías que presentan. En particular, esta heterogeneidad es máxima en electrogramas auriculares complejos fragmentados (CFAEs). En este estudio, se presenta un nuevo detector de OALs para EGMs bipolares, especialmente diseñado para CFAEs. Concretamente, este método realiza una estimación del grado de fragmentación de los EGMs con el objetivo de identificar los CFAEs, a los cuales aplica una novedosa transformación de los valores de amplitud, reduciendo así la diferencia entre activaciones grandes y pequeñas. El algoritmo de detección de OALs consta de una primera etapa de detección por amplitud, tras la que se estima la frecuencia de activación del EGM a través de las LCAs detectadas. De esta forma, activaciones más pequeñas pueden ser localizadas al estar situadas en intervalos más largos que la mediana de las LCAs. La base de datos empleada consta de 10 EGMs en FA tipo I, 10 tipo II y 40 tipo III, los cuales se anotaron y clasificaron siguiendo el criterio de Wells, por dos cardiólogos. Los resultados de clasificación obtenidos por el método para los EGMs en FA tipo III fueron de 91.95 % en exactitud, 95.05 % en sensibilidad y 96.58 % en predictividad positiva, mientras que para tipo I y II fueron de 100 % en los tres parámetros. En base a estos resultados, el método desarrollado ha demostrado una gran precisión en la detección de OALs, incluso en CFAEs.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común y la que provoca un mayor número de hospitalizaciones en todo el mundo [1]. En concreto, se calcula que aproximadamente 33.5 millones de personas sufren esta alteración cardíaca. Únicamente en Estados Unidos, la prevalencia actual se estima superior a 5 millones, estando previsto que alcance los 12 millones en este país y 14-17 millones en Europa en el año 2030 [2, 3]. Además, la proporción de individuos que presentan esta arritmia aumenta exponencialmente con la edad, estando presente en un 3.7-4.2 % de las personas de 60-70 años y en un 10-17 % de las mayores de 80 años [4]. Por lo tanto, con el objetivo de comprender mejor los mecanismos fisiológicos que provocan la FA, surge la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios centrados en el desarrollo de nuevos tratamientos más avanzados [5].

Respecto a terapias asociadas a la FA, la ablación por catéter (AC) es una técnica especialmente efectiva para pacientes que sufren FA paroxística y no han respondido de manera satisfactoria a tratamiento farmacológico antiarrítmico [6]. La principal estrategia de ablación consiste en aislar eléctricamente las venas pulmonares (VPs), pues éstas representan el principal foco responsable del mantenimiento de la FA, observándose en un 82-90 % de los casos en pacientes con FA paroxística [2]. Sin embargo, este aislamiento de las VPs no es suficientemente efectivo en pacientes con FA persistente, siendo necesaria la ablación adicional de otras regiones responsables del mantenimiento de la FA. Entre estas estrategias complementarias, destaca la ablación de regiones asociadas a electrogramas auriculares complejos fragmentados (Complex Fractionated Atrial Electrograms, CFAEs) [7]. Para localizar las secciones auriculares que presentan CFAEs, se pueden generar modelos computacionales de activación eléctrica utilizando la longitud de ciclo auricular (LCA) de los EGMs, la cual se define como la duración del intervalo comprendido entre dos activaciones consecutivas. El valor promedio de estas LCAs es un parámetro muy preciso para la estimación de la frecuencia de activación, pudiendo emplearse para localizar CFAEs, los cuales corresponden con EGMs presentando un valor medio de LCAs inferior a 120 ms [8]. De este modo, el desarrollo de un método que estime de forma precisa estas LCAs permitirá localizar las regiones auriculares que presenten CFAEs con mayor fiabilidad y, de esta forma, mejorar los resultados de los procedimientos de AC respecto a la ablación exclusiva de VPs.

En este estudio, se presenta un novedoso método para la detección de OALs en EGMs bipolares de FA. Debido a la gran variabilidad de amplitudes que suelen presentar los CFAEs, el método propuesto emplea una técnica de estimación de la fragmentación en EGMs, con el objetivo de identificar los CFAEs y aplicarles un aumento de amplitud selectiva. De manera específica, este incremento es inversamente proporcional a la amplitud de las activaciones, por lo que las activaciones más pequeñas son las más beneficiadas, consiguiendo así reducir las diferencias de amplitud. Por último, el algoritmo de detección consta de una etapa de selección de activaciones basada en un criterio de amplitud mínima, tras la cual se realiza una búsqueda de activaciones pequeñas en intervalos entre activaciones más largos que la mediana de las LCAs, estimada a partir de las activaciones detectadas.

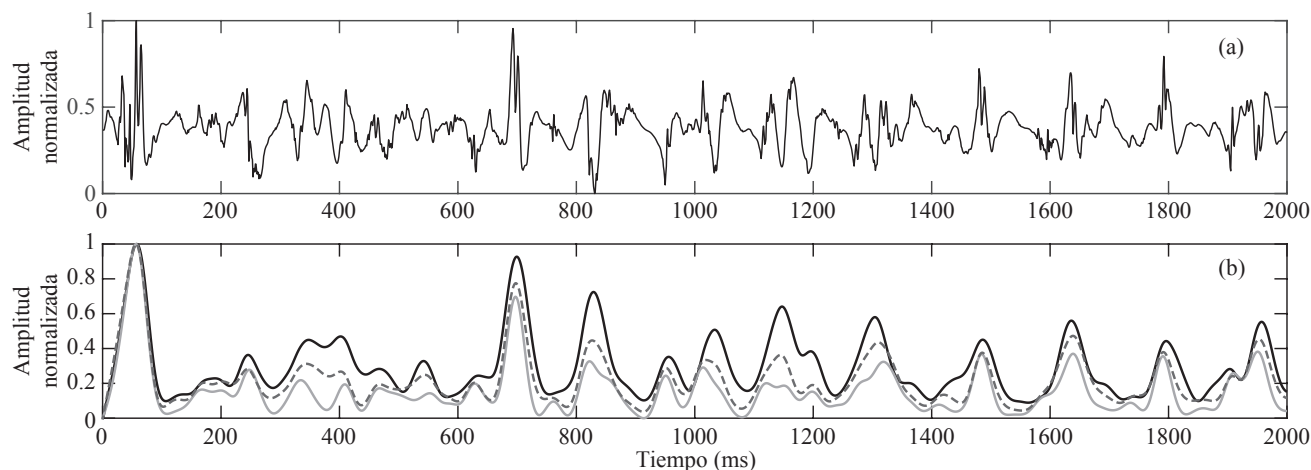


Figura 1. Ejemplo comparativo de las señales obtenidas tras el estudio realizado sobre el filtrado de Botteron. (a) Electrograma tras la reducción de ruido, (b) señales obtenidas tras la aplicación del filtrado de Botteron empleando diferentes valores de la frecuencia mínima de corte del filtro paso banda. La señal gris continua hace referencia al filtrado de Botteron con la configuración típica, mientras que la señal gris discontinua corresponde con la disminución de la frecuencia de corte mínima del filtro paso banda de 40 a 30 Hz. Por último, la señal negra continua resulta de la disminución de la frecuencia de corte mínima a 20 Hz, correspondiendo con la modificación implementada durante la etapa de filtrado del método propuesto en este estudio.

2. Materiales

Los EGMs empleados en este estudio fueron registrados durante procedimientos de AC, aprobados por el Comité Ético del Hospital y tras obtener el consentimiento informado de cada paciente, por un sistema CardioLab (General Electric, Wauwatosa, WI, USA). Este sistema utiliza un preprocesado, aplicando tanto un filtrado en hendidura a 50 Hz, para eliminar la interferencia de red eléctrica, como un filtrado paso banda entre 0.5-500 Hz para reducir el ruido de alta y baja frecuencia. Una vez obtenidas las señales, se remuestrearon a 1kHz. La base de datos empleada consistió en 10 EGMs de FA tipo I, 10 tipo II y 40 tipo III, de acuerdo al criterio de clasificación establecido por Wells [9]. Esta proporción entre tipos se estableció con el objetivo de que los resultados permitan validar el método fundamentalmente aplicado a CFAEs, pero manteniendo un buen desempeño sobre EGMs de FA tipo I y II. Cada EGM de la base de datos se anotó y clasificó por dos cardiólogos según el tipo de FA que presentaban.

3. Métodos

3.1. Filtrado

Una vez adquiridos los electrogramas, la primera etapa del preprocesado consistió en una reducción del ruido. Para ello, se aplicó un filtrado Wavelet sobre las señales, ya que ha demostrado ser mucho más efectivo que el filtrado por descomposición de modo empírico o el filtrado común, consiguiendo una mayor reducción de ruido y respetando en mayor medida la morfología de los electrogramas [10].

La segunda fase del filtrado está centrada en el acondicionamiento de las señales para facilitar, en la mayor medida posible, la etapa principal de detección de activaciones. En la actualidad, el filtrado desarrollado por Botteron y Smith en 1995 [11] continúa siendo la técnica de referencia para el filtrado de electrogramas. Dicha técnica está dividida en tres etapas diferentes, la primera de las cuales consiste en

un filtrado paso banda de 40-250 Hz, seguida por una rectificación de la señal resultante y el empleo de un filtro paso bajo cuya frecuencia de corte es de 20 Hz. Este preprocesado produce ondas de diferente amplitud proporcionales a las componentes de cada activación, en función de las frecuencias que presenten dentro de la banda de paso del filtro de 40-250 Hz.

Para establecer la etapa de filtrado del método, se llevaron a cabo estudios sobre el comportamiento del filtrado de Botteron en función del grado de fragmentación de los EGMs. Los análisis de su rendimiento para EGMs de FA tipo I y II dieron unos resultados excelentes, ya que sus activaciones suelen presentar componentes rápidas. Por el contrario, este filtrado aplicado sobre CFAEs no ofreció el rendimiento deseado, puesto que muchas activaciones lentas características de este tipo de EGMs no resultaban en una onda de amplitud suficiente para su detección. Estas observaciones sugirieron una reducción de la frecuencia de corte mínima del filtro paso banda de Botteron, que quedó determinada en 20 Hz tras análisis exhaustivos para optimizar su rendimiento. En la Figura 1 se ilustra un ejemplo de este análisis, reduciendo en primer lugar la frecuencia de corte a 30 Hz, dando lugar a la señal gris discontinua, y posteriormente a 20 Hz, que corresponde con la señal negra continua, configuración con la que se obtuvo la mejor respuesta para CFAEs. La reducción de la frecuencia de corte mínima por debajo de los 20 Hz, aunque resultaba en ondas óptimas para la detección de activaciones, se traducía en respuestas de amplitud elevada correspondientes con componentes de la línea base, lo que generaba errores posteriores por sobre-detección.

3.2. Tratamiento específico para CFAEs

Además de la mejora introducida con la reducción de la frecuencia de corte mínima del filtro paso banda de Botteron, la segunda etapa clave del preprocesado de los electrogramas para optimizar el proceso de detección se basa

Tipo FA	AM	TP	FP	FN	Acc	Se	P ⁺
Tipo I	527	527	0	0	100.00 % ± 0.00 %	100.00 % ± 0.00 %	100.00 % ± 0.00 %
Tipo II	531	531	0	0	100.00 % ± 0.00 %	100.00 % ± 0.00 %	100.00 % ± 0.00 %
Tipo III	3064	2906	107	158	91.95 % ± 5.15 %	95.05 % ± 4.82 %	96.58 % ± 2.68 %

Tabla 1. Resultados de detección obtenidos por el delineador de ondas de activación local en función del tipo de FA.

en una novedosa transformación de los valores de amplitud de la señal. Más concretamente, este procedimiento se realiza exclusivamente sobre los CFAEs, ya que consiste en una reducción de la variabilidad típica presente en estos, la cual se consigue provocando un aumento de amplitud más pronunciado de las activaciones pequeñas y más leve en las activaciones de gran amplitud. Por tanto, el método emplea un parámetro que estima el grado de fragmentación de los EGMs para clasificarlos en función del tipo de FA que presentan, de tal forma que se posibilita la aplicación de esta reducción de variabilidad en amplitud únicamente en los CFAEs.

3.3. Algoritmo de detección

El método propuesto realiza un proceso de adaptación continuo al grado de fragmentación de los EGMs, de tal manera que se permite la identificación de periodos en los que existe una transición entre tipos de FA. Siendo sensible a estas variaciones, el algoritmo puede aplicar la reducción de variabilidad de amplitud si el grado de fragmentación es suficientemente elevado. Para ello, el proceso de detección de activaciones se aplica sobre segmentos de 5 segundos de forma secuencial, manteniendo un solapamiento de un 25 % sobre los segmentos adyacentes para anticiparse a los posibles cambios en el grado de fragmentación de la señal. Por lo tanto, en estos intervalos de solapamiento, la redundancia en la detección se eludirá añadiendo al conjunto de detecciones finales, únicamente, las activaciones correspondientes al segmento que presente un mayor grado de fragmentación.

La detección principal se lleva a cabo estableciendo un umbral de amplitud fijo, por lo que todas las activaciones que presenten un pico máximo por encima de este umbral son seleccionadas. Sin embargo, si dos detecciones están situadas a menos de 50 ms entre sí, la activación que presente un pico máximo de amplitud inferior es excluida. A partir de las activaciones detectadas, el método estima la mediana de las LCAs, la cual es un valioso estimador de la frecuencia de activación que presenta el segmento analizado. De este modo, el algoritmo es capaz de localizar intervalos más largos que el promedio en ese segmento, los cuales son más propensos a presentar una activación pequeña en su interior cuanto mayor sea su duración. Por este motivo, la segunda fase de la detección de activaciones se basa en una búsqueda en estos segmentos, de manera que el umbral de amplitud se ve reducido para cada intervalo de manera proporcional a la longitud de éste.

Finalmente, cada una de las OALs es aislada empleando una ventana de ± 35 ms con el objetivo de calcular el baricentro de cada una de ellas. El baricentro, que se determina como el valor medio del área correspondiente a cada OAL

en valor absoluto, es utilizado para estimar de manera más precisa el tiempo de activación final de cada OAL. Además, la determinación de los baricentros añade al método una funcionalidad adicional que consiste en una segunda fase de eliminación de detecciones. En particular, si dos activaciones tienden a converger tras el cálculo de los baricentros y, además, ya no respetan el tiempo mínimo establecido de 50 ms, la activación que presente el pico de amplitud más bajo es eliminada.

3.4. Evaluación del método

El rendimiento del método se evaluó de manera independiente para cada tipo de FA, con el objetivo de analizar la evolución de los resultados de detección en función del grado de fragmentación de los EGMs. La evaluación se realizó comparando las activaciones detectadas con las anotadas manualmente por los dos cardiólogos. Cada una de las activaciones obtenidas por el método que se encontró dentro una ventana temporal de ± 40 ms con respecto a una anotación manual se consideró como un verdadero positivo (TP). Un falso positivo (FP) se definió como cada detección que quedó fuera de dicha ventana. Por último, si una anotación manual no englobaba ninguna activación detectada, quedaba etiquetada como falso negativo (FN). De este modo, la exactitud (Acc) se definió como

$$\text{Acc}(\%) = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP} + \text{FN}} \quad , \quad (1)$$

la sensibilidad (Se) como

$$\text{Se}(\%) = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (2)$$

y finalmente, la predictividad positiva (P⁺) como

$$\text{P}^+(\%) = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \quad . \quad (3)$$

4. Resultados

Los resultados de detección obtenidos por el método propuesto, calculados en términos de exactitud, sensibilidad y valor predictivo positivo, se muestran en la Tabla 1, clasificados según el tipo de FA. La columna AM se corresponde con el número de anotaciones manuales totales realizadas por los dos cardiólogos para cada tipo de FA. Como se puede observar, el método propuesto realiza una detección óptima para FA tipo I y II, mientras que para tipo III comete aproximadamente un 8 % de error de exactitud. Además, se puede comprobar que alrededor de un 1.5 % más de errores son cometidos por no detectar una activación que por realizar una sobre-detección. Finalmente, los resultados detallados de la aplicación del método sobre los CFAEs de la base de datos se muestran en la Figura 2.

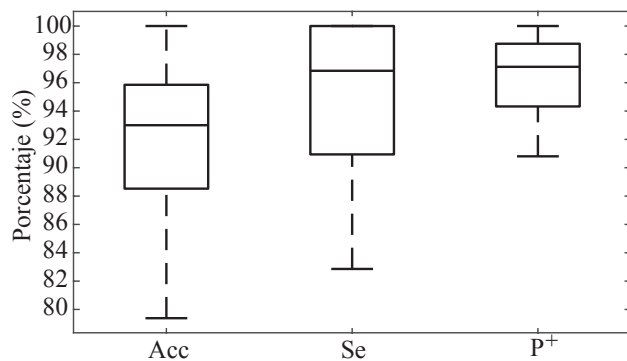


Figura 2. Resultados detallados de detección del delineador de ondas de activación local para CFAEs.

5. Discusión

Los buenos resultados alcanzados por el delineador presentado en este estudio se deben al alto rendimiento de todas y cada una de las etapas que lo componen. En primer lugar, el proceso de adaptación del método permite, además de su uso en aplicaciones en tiempo real, estimar continuamente el grado de fragmentación del EGM. Esto permite la realización de detecciones mucho más precisas si el segmento del EGM analizado es identificado como un CFAE, puesto que se aplica sobre éste la técnica de reducción de la variabilidad de amplitud. Esta otra fase ha demostrado ser fundamental para la obtención de los altos resultados de detección para EGMs de FA tipo III.

Por otro lado, tras los análisis llevados a cabo en cuanto al comportamiento del filtrado de Botteron sobre EGMs con diferente grado de fragmentación, surgió la necesidad de reducir la frecuencia de corte mínima del filtro paso banda para mejorar el rendimiento del filtrado sobre CFAEs. Esta disminución se realizó con el fin de que activaciones en las que predominaran las componentes lentas generasen, tras la etapa de filtrado, respuestas en amplitud lo suficientemente altas para poder ser detectadas posteriormente. Por consiguiente, el filtrado del método propuesto quedó establecido con la configuración definida por Botteron y Smith [11], siendo el aumento del intervalo de frecuencias de corte del filtro paso banda, de 40-250 Hz a 20-250 Hz, la única modificación introducida.

Por último, la estrategia híbrida de detección empleada por el método permite que la primera etapa asista a la segunda. De este modo, la detección por amplitud permite estimar el LCA promedio del EGM, lo cual es muy útil para localizar pequeñas activaciones en intervalos largos a posteriori, como realizan Ng et al. [12]. Sin embargo, a diferencia del método propuesto, estos no emplean ningún criterio de amplitud para esta detección, lo cual puede suponer cierto riesgo de cometer errores por sobre-detección.

6. Conclusiones

El método presentado ha demostrado ser un delineador preciso y robusto de EGMs en FA. Los excelentes resultados obtenidos para CFAEs, junto con el rendimiento óptimo para EGMs de FA tipo I y II, hacen de este método un candidato idóneo para ser empleado en aplicaciones clíni-

cas en tiempo real por ser, además, un método adaptativo. En consecuencia, este método puede ser utilizado para la creación de modelos auriculares más precisos empleando la LCA, permitiendo asistir, de manera más fiable, procedimientos de AC durante el rastreo de regiones que presenten CFAEs para su ablación, con el objetivo de evitar el mantenimiento de la FA de forma más efectiva.

Agradecimientos

Trabajo financiado por los proyectos TEC2014-52250-R y DPI2017-83952-C3 MINECO/AEI/FEDER, UE.

Referencias

- [1] Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: Epidemiology, cost, and implications for the future. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015;58(2):105–116.
- [2] Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NAM. The state of the art: Atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2016;91(12):1778–1810.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37(38).
- [4] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology* 2014;6(1):213–220.
- [5] Lau D, Schotten U, Mahajan R, Antic N, Hatem S, Pathak R, Hendriks J, Kalman J, Sanders P. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *European Heart Journal* 2016;37(20):1573–1581.
- [6] Verma A, Jiang C, Betts T, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo C, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, Investigators SAI. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2015;372(19):1812–1822.
- [7] Kumagai K, Sakamoto T, Nakamura K, Nishiuchi S, Hayano M, Hayashi T, Sasaki T, Aonuma K, Oshima S. Combined dominant frequency and complex fractionated atrial electrogram ablation after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2013;24(9):975–983.
- [8] Baumert M, Sanders P, Ganesan A. Quantitative-electrogram-based methods for guiding catheter ablation in atrial fibrillation. *Proceedings of the IEEE* 2016; 104(2):416–431.
- [9] Wells JL, Karp RB, Kouchoukos NT, MacLean WAH, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial fibrillation in man: Studies following open heart surgery. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1978;1(4):426–438.
- [10] Martínez-Iniesta M, Ródenas J, Alcaraz R, Rieta JJ. Waveform integrity in atrial fibrillation: The forgotten issue of cardiac electrophysiology. *Annals of Biomedical Engineering* 2017;1–18.
- [11] Botteron GW, Smith JM. A technique for measurement of the extent of spatial organization of atrial activation during atrial fibrillation in the intact human heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1995;42(6):579–586.
- [12] Ng J, Sehgal V, Ng JK, Gordon D, Goldberger JJ. Iterative method to detect atrial activations and measure cycle length from electrograms during atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2014;61(2):273–278.