Inestabilidad morfológica de la onda P previa a episodios de Fibrilación Auricular

M. Noriega[1], A. Martín-Yebra[1,2], A. Savelev[3], P. Platonov[3], J. Marta[4], M. Butkuviene [5], JP. Martínez[1,2], P. Laguna[1,2]

[1] Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, mnoriega@unizar.es
[2] Centro de Investigación Biomédica en Red – BBN (CIBER-BBN), Zaragoza, España
[3] Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden
[4] Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España
[5] Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

Resumen

Este estudio analiza la evolución temporal a corto plazo de la variabilidad morfológica de la onda P (VMP) en el intervalo de una hora inmediatamente anterior al inicio de los episodios de fibrilación auricular (FA). Se plantea la hipótesis de que esta VMP puede ser un índice de sustrato auricular vulnerable, permitiendo identificar aumentos de inestabilidad previos al inicio del episodio de FA. Analizamos 32 registros de ECG ambulatorios de sujetos con FA paroxística. Para cada i-ésimo sujeto y j-ésimo episodio de FA, se caracterizó la VMP en ventanas consecutivas de 2 minutos ($k = 1 \dots 30$) dentro de los últimos 60 minutos antes del inicio de la FA. Para cada ventana de 2 minutos, se midieron la desviación absoluta mediana (MAD, por sus siglas en inglés) de la onda P, $p^{i,j,k}_{\mathrm{MAD}}(n)$, y la energía de esta señal MAD relativa a la mediana de la energía de la onda P en cada sujeto, $E^{i,j}_r(k)$. Luego, para cada sujeto, se obtuvo una mediana, normalizada al valor mediano en los diez primeros minutos de registro, a lo largo de los episodios de FA, $\tilde{E}^{i}_r(k)$. Se utilizó un ajuste lineal en dos tramos de la evolución temporal de $\tilde{E}_r(k)$, mediante un ajuste líneal por mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés), para caracterizar la dinámica de la cohorte. Con este analisis se puede observar una estabilidad relativa de las ondas P hasta 8 minutos antes del inicio del episodio de FA, momento en el que el valor de $\tilde{E}_r(k)$ comienza a aumentar. En conclusión, la VMP puede monitorizarse cuantificando la energía relativa de la MAD de la onda P, que muestra una tendencia creciente dentro de los 8 minutos previos al inicio de la FA.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias cardíacas más comunes y se asocia con diversas complicaciones potenciales. Las proyecciones futuras indican un aumento en la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en los próximos años [1]. La presencia de FA se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, así como con un riesgo de ictus de 4 a 5 veces mayor que en la población general [2]. Todo esto se traduce en un aumento de las complicaciones de salud y de la carga para el sistema sanitario y, por lo tanto, es evidente que el diagnóstico y la predicción de la incidencia de FA pueden ayudar en la planificación de los recursos sanitarios, mejorando así significativamente la calidad de vida de los pacientes y la eficacia de las estrategias de prevención.

La relación entre el análisis de la onda P del ECG y la FA se describe en [3, 4]. En particular, se ha demostrado que la variabilidad de la morfología de la onda P (VMP) es un marcador fiable de la inestabilidad eléctrica auricular y puede reflejar alteraciones electrofisiológicas previas a los episodios de FA [5, 6, 7, 8].

El presente estudio tiene como objetivo analizar la evolución temporal de la VMP en la hora previa al inicio de los episodios de FA e identificar con cuánta antelación comienzan a ocurrir cambios notables en la VMP.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

La base de datos del estudio, SPAFDB, contiene 36 registros de ECG Holter ambulatorios de pacientes con diagnóstico de FA paroxística (duración media [rango] del registro: 104 [21-156] horas) [9]. Uno de los registros se excluyó del análisis debido a la ausencia de anotaciones fiables de FA. Dos registros adicionales se descartaron debido a la calidad deficiente de la señal, y otro no pudo ser procesado porque ninguno de los episodio de FA estuvo precedido por un segmento de ritmo sinusal de al menos una hora. Por tanto, se analizaron un total de 32 registros. Veintinueve de los registros analizados contenían 3 derivaciones muestreadas a 257 Hz, mientras que los tres registros restantes contenían 12 derivaciones muestreadas a 250 Hz. Se desconoce la configuración específica de las derivaciones de los registros de 3 derivaciones. Todos los ECG fueron remuestreados a 500 Hz y en los casos con 12 derivaciones disponibles solo se analizaron las derivaciones I, II y III.

2.2. Preprocesado del ECG

El preprocesado del ECG constó de dos etapas: en primer lugar, se atenuaron las interferencias de la línea eléctrica y la desviación de la línea base mediante filtros Butterworth de sexto orden paso bajo y paso alto con frecuencia de corte de 40 y 0.5 Hz, respectivamente.

A continuación, se llevó a cabo la detección de latidos a partir de la identificación de los complejos QRS multiderivación mediante un detector basado en wavelets [10], y los episodios de FA se anotaron haciendo uso de un detector de FA basado en lógica difusa [11], con verificación manual posterior por parte de un especialista en FA para completar el proceso de anotación.

Se seleccionaron todos los segmentos de 60 minutos inmediatamente anteriores al inicio de un episodio de FA disponibles. Se excluyeron del análisis todos los episodios de FA que no tuvieran al menos una hora de ritmo sinusal previo.

ISBN: 978-84-09-80259-3

2.3. Mejora de la SNR de las ondas P mediante PCA espacial

Para mejorar la relación señal-ruido (SNR) y, por consiguiente, las caracterización de la morfología de la onda P, aplicamos una transformación espacial lineal sobre las tres derivaciones basada en el Análisis de Componentes Principales (PCA), utilizando la metodología descrita en [12, 13]. El método consta de dos etapas: (1) aprendizaje de los parámetros de la transformación de PCA, realizado sobre un subconjunto de las ondas P segmentadas del ECG dentro de cada segmento, y (2) proyección espacial de la señal del ECG sobre la base de PCA, generando una nueva derivación.

1) Aprendizaje de los coeficientes de la PCA
Cada segmento de ECG de una hora en la l-esima derivacion se denota vectorialmente como $\mathbf{x}_l = [x_l(0), \cdots, x_l(M-1)]$, con las tres derivaciones analizadas agrupadas en la matriz $\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1^T, x_2^T, \mathbf{x}_3^T]^T$, siendo $M = 1{,}800{,}000$ el número total de muestras del segmento.
En cada j-ésimo segmento de ECG de una hora, se segmentaron 60 ondas P individuales, comenzando 60 segundos después del inicio del segmento, utilizando una ventana de 140 ms que comienza 220 ms antes del punto fiducial del QRS, garantizando así que las ondas P estén completamente incluidas en ellas. Para cada q-ésimo latido, la onda P segmentada es $\mathbf{p}_{l,q} = [p_{l,q}(0), \cdots, p_{l,q}(N-1)]^T$, donde $N = 70$ es el número de muestras en la ventana de ondas P y $q \in \{1, 2, ..., Q = 60\}$. Al combinar las ondas P en las tres derivaciones, obtenemos la matriz:

$$\mathbf{P}_q = [\mathbf{p}_{1,q}, \mathbf{p}_{2,q}, \mathbf{p}_{3,q}]^T. \tag{1}$$

La n-ésima columna de $\mathbf{P}_q$ contiene el voltaje de las 3 derivaciones en la muestra n del latido q. La matriz de datos de la onda P se creó concatenando las matrices $\mathbf{P}_q$ para los $Q = 60$ latidos:

$$\mathbf{P} = [\mathbf{P}_1, \mathbf{P}_2, ..., \mathbf{P}_Q]^T. \tag{2}$$

La matriz de correlación espacial $\mathbf{R_P}$ de $\mathbf{P}$ se estimó como:

$$\widehat{\mathbf{R}}_\mathbf{P} = \frac{1}{QN}\mathbf{P}\mathbf{P}^T. \tag{3}$$

El conjunto de componentes principales se obtuvo resolviendo la ecuación del vector propio para $\widehat{\mathbf{R}}_\mathbf{P}$ [12]:

$$\widehat{\mathbf{R}}_\mathbf{P}\mathbf{\Psi} = \mathbf{\Psi}\mathbf{\Lambda} \tag{4}$$

donde $\mathbf{\Lambda}$ es la matriz diagonal de valores propios con los valores propios ordenados en orden descendente y $\mathbf{\Psi}$ contiene en cada columna los vectores propios que definen el PCA.

2) Creación de la derivación ECG transformada
Las señales de ECG de tres derivaciones $\mathbf{X}$ se proyectaron en el espacio definido por la base PCA, $\mathbf{\Psi}$ utilizando:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{\Psi}^T\mathbf{X}. \tag{5}$$

Dado que la base $\mathbf{\Psi}$ se entrenó exclusivamente en segmentos de ondas P, se espera que la primera componente, $\mathbf{y}_1 = [y_1(0), \cdots, y_1(M-1)]$ de $\mathbf{Y}$, capture la mayor parte de la energía de las ondas P, mejorando su SNR, y presumiblemente tambien la caracterización de su variabilidad.

2.4. Variabilidad de forma de la onda P

Tras la transformación de PCA, se analizó la variabilidad morfológica de la onda P en la primera derivación transformada $\mathbf{y}_1$ que corresponde a la primera componente principal. Las ondas P ($p_q^{i,j,k}(n)$) se segmentaron siguiendo el mismo procedimiento detallado en la Sección 2.3. Los puntos fiduciales del QRS en $\mathbf{y}_1$ se detectaron utilizando un delineador basado en wavelets [10]. Se descartaron las ondas P con baja SNR. La SNR se estimó como la relación entre la amplitud pico a pico del complejo QRS y el valor efectivo del ruido (RMS) de alta frecuencia (superior a 25 Hz) en intervalos adyacentes al QRS [14]. Debido a la baja amplitud de la onda P en relación con el complejo QRS, se descartaron todos los latidos con una SNR inferior a 100. Se descartaron además las ondas P que se encuentraban en latidos con un segmento RR menor que 500 ms, así como aquellas que mostraban solapamiento con la onda T o el complejo QRS. Para cada i-ésimo sujeto y j-ésimo episodio de FA, la VMP pre-FA se caracterizó en todas las k-ésimas ventanas consecutivas de 2 min, $k \in \{1, \cdots, K = 30\}$.
Una vez segmentadas las ondas, se definió la desviación absoluta mediana (MAD, por sus siglas en inglés) de las ondas P de la k-ésima ventana de dos minutos $p_q^{i,j,k}(n)$, como:

$$p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n) = \underset{q}{\text{mad}}\left\{p_q^{i,j,k}(n)\right\}. \tag{6}$$

Durante el análisis de VMP, observamos que el bloqueo auriculoventricular tipo 1 (BAV1) provoca aumentos anómalos en las métricas de energía $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$, lo que crea una dispersión aparente que no refleja anomalías de la conducción intraauricular. Esto se refleja en la señal $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ con dos picos claramente definidos y separados temporalmente, ver Fig. 2(a). Debido a lo anterior, en las ventanas donde se detectaron los patrones representativos de BAV1, se corrigió la segmentación de la onda P. Esta corrección implica aplicar un desplazamiento temporal en el rango de ±20 muestras a cada onda P para maximizar su correlación cruzada con la plantilla de la mediana del conjunto de ondas P. Finalmente, para descartar las ondas P pertenecientes a latidos auriculares ectópicos o con ruido excesivo, cada onda P individual $p_q^{i,j,k}(n)$ se comparó con la onda P mediana del conjunto ($\tilde{p}_q^{i,j,k}(n)$) mediante la correlación de Pearson. Los latidos con valores de correlación inferiores a 0,70 se excluyeron del análisis. Este valor de umbral para el coeficiente de correlación fue elegido de forma empírica garantizando que solo se excluyan los latidos auriculares ectópicos o las ondas P con ruido excesivo. Tras la exclusión de dichos latidos, se recalcula $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ mediante la ecuación (6).
Posteriormente se calculó la energía de $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ relativa a la mediana de la energía de la onda P en cada sujeto ($E_{P_{\text{med}}}^i$), como:

$$E_r^{i,j}(k) = \frac{\sum_{n=1}^{N}\left(p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)\right)^2}{E_{P_{\text{med}}}^i}, \tag{7}$$

donde $E_{P_{\text{med}}}^i$ fue estimada como:

$$E_{P_{\text{med}}}^i = \underset{j,k,q}{\text{med}}\left\{\sum_{n=1}^{N}\left(p_q^{i,j,k}(n)\right)^2\right\}. \tag{8}$$

Expresar esta cantidad en términos relativos a $E_{P_{\text{med}}}^i$ elimina los sesgos introducidos por tener mayores VMP cuando las energías totales de onda P sean mayores.
Para cada sujeto, se calculó la mediana de todos los episodios de FA con el objetivo de evaluar los patrones $E_r^i(k)$

ISBN: 978-84-09-80259-3

específicos del paciente:

$$E_r^i(k) = \underset{j}{\text{med}}\{E_r^{i,j}(k)\}. \quad (9)$$

Además, se realizó una normalización de $E_r^i(k)$ específica para cada paciente utilizando el valor mediano del paciente durante el período de referencia inicial de 10 minutos ($k \in [1,5]$). De esta forma la dinámica temporal de VMP se mide respecto a las variaciones intrínsecas de cada sujeto en condiciones basales y permite un análisis comparativo a nivel de cohorte.

$$\tilde{E}_r^i(k) = \frac{E_r^i(k)}{\underset{k\in[1,5]}{\text{med}}\{E_r^i(k)\}} \quad (10)$$

Finalmente, se caracterizó la dinámica de la variabilidad morfológica de la onda P de la cohorte calculando la mediana de todos los pacientes:

$$\tilde{E}_r(k) = \underset{i}{\text{med}}\left\{\tilde{E}_r^i(k)\right\} \quad (11)$$

3. Resultados y discusión

La Fig. 1 muestra dos ejemplos de conjuntos de ondas P y sus respectivas $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ para dos ventanas de 2 minutos correspondientes al registro #2. Observe que los valores de $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ en la figura reflejan bien la dispersión del conjunto.

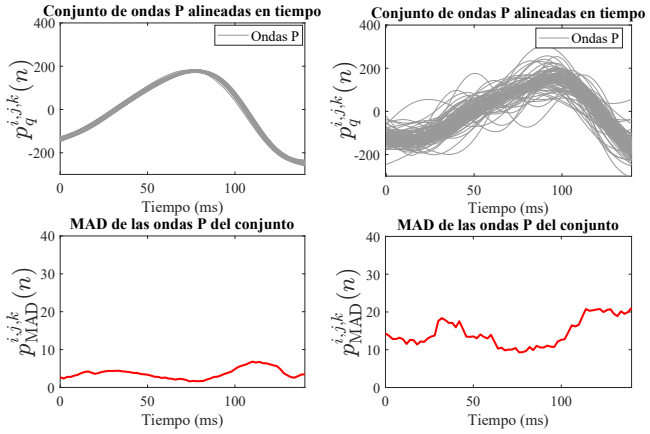


Figura 1. *Dos Conjuntos de ondas P de segmentos de dos minutos y sus correspondientes $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ (Registro #2). (a) Caso de ondas P con baja variabilidad, (b) Caso de ondas P con alta variabilidad.*

La Figura 2 muestra un ejemplo de un conjunto de ondas P de un segmento de dos minutos con variabilidad inducida por BAV1 (a), y del mismo segmento tras la alineación de las ondas P (b). Obsérvese que en (a), $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$ muestra los dos picos mencionados anteriormente, representativos de la ocurrencia de BAV1, y que la realineación mediante la maximización de la correlación, permitió la atenuación del impacto del BAV1 reduciendo los valores de $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$, preservando así unicamente la información fisiológicamente relevante sobre la VMP.

La Figura 3 muestra la distribución de los valores de $\tilde{E}_r^i(k)$ en la hora previa al inicio de la FA en la cohorte de 32 pacientes. Tanto la mediana como la dispersión de los valores de $\tilde{E}_r^i(k)$ muestran una tendencia ascendente al acercarse el evento, lo que sugiere una mayor variabilidad de la onda P en los últimos minutos previos al inicio de la FA. Este patrón podría indicar un deterioro progresivo de la organización eléctrica auricular antes del inicio de la FA.

Se comparó la distribución de $\tilde{E}_r^i(k)$ en cada ventana temporal respecto a la de la ventana inicial (de -60 a -58 min antes del inicio de la FA) mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas, considerándose como significativos los valores de $p < 0,05$. La prueba de Wilcoxon identificó diferencias estadísticamente significativas exclusivamente en las dos últimas ventanas pre-evento: de -4 a -2 minutos ($p = 0,0435$) y de -2 a 0 minutos ($p = 0,0099$). Estos resultados demuestran un aumento significativo en la energía de variabilidad de la onda P durante la fase final pre-FA, lo que respalda la hipótesis de una desestabilización eléctrica auricular acelerada inmediatamente antes del inicio de la FA.

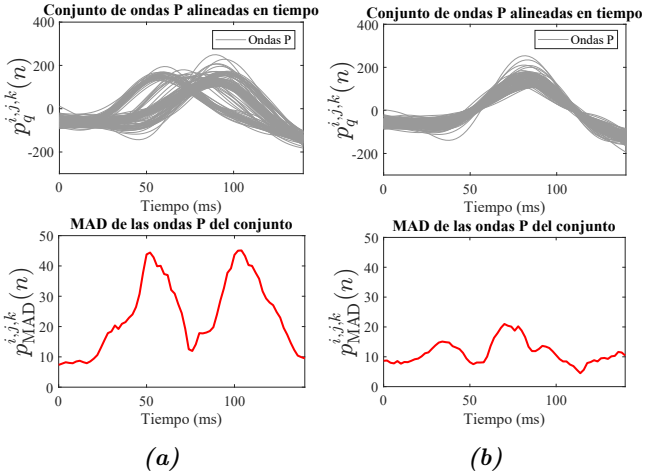


Figura 2. *Conjunto de ondas P, $p_q^{i,j,k}(n)$, y su variabilidad, $p_{\text{MAD}}^{i,j,k}(n)$, para un caso con BAV1 (Registro #12) (a), y el mismo conjunto con ondas P realineadas con su variabilidad reducida (b).*

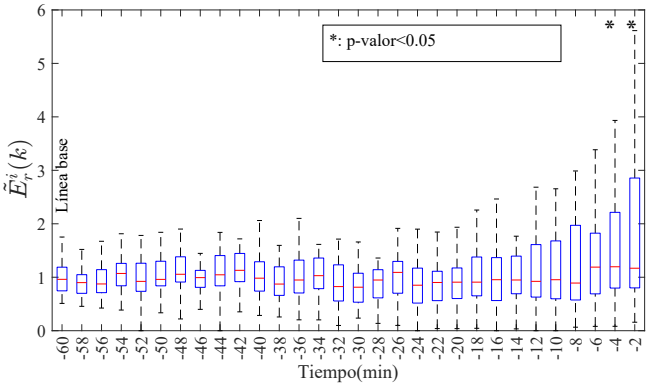


Figura 3. *Boxplots de la distribución temporal de $\tilde{E}_r^i(k)$ en el conjunto total de pacientes. Las distribuciones estadísticamente significativas (prueba de Wilcoxon, $p < 0,05$) con respecto a las del valor basal de referencia (-60 a -58 min) se indican con (*).*

La Figura 4 ilustra la dinámica temporal de $\tilde{E}_r(k)$ (correspondiente a los valores medianos de la figura 3) durante el período pre-FA. El análisis revela dos tendencias diferentes: (a) un periodo inicial relativamente estable (desde el minuto

ISBN: 978-84-09-80259-3

-60 hasta aproximadamente el minuto -8) con fluctuaciones mínimas de $\tilde{E}_r(k)$, seguido de (b) un aumento sostenido a partir del minuto -8 hasta el inicio de la FA. Este punto de transición marca un cambio fundamental en la dinámica de la onda P, caracterizado por valores de $\tilde{E}_r(k)$ en aumento progresivo que, hipotéticamente, reflejan el deterioro de la organización eléctrica auricular previo al inicio de la FA. Estas observaciones coinciden con los patrones de significación estadística mostrados en la Figura 3.

Estos resultados respaldan la hipótesis de que la VMP se mantiene relativamente estable durante períodos distantes de los eventos de FA, pero presenta una intensificación durante los últimos minutos previos al inicio de la FA. Este patrón temporal podría tener implicaciones significativas para la predicción de arritmias inminentes a corto plazo, lo que sugiere que la energía de la MAD captura con precisión la dinámica de la VMP previa a la FA y podría servir como un nuevo biomarcador para monitorizar el riesgo de FA.

A pesar de estos resultados obtenidos respecto a la dinámica temporal de VMP, el aumento progresivo de la dispersión interpaciente a medida que se acerca el evento de FA observado en la Figura 3 sugiere heterogeneidad en la dinámica de activación auricular previa a la FA. Esto indica que no todos los pacientes presentan un patrón uniforme de aumento de la VMP. Por consiguiente, se hace necesaria una investigación más profunda para caracterizar adecuadamente esta diversidad de comportamientos.

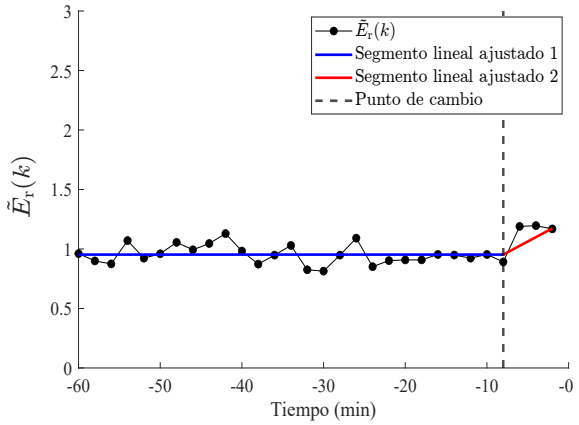


Figura 4. *$\tilde{E}_r(k)$ y el ajuste mediante dos segmentos lineales. El punto de cambio del aumento de VMP se indica con una línea discontinua.*

4. Conclusiones

La variabilidad morfológica de las ondas P se puede monitorizar cuantificando la energía relativa a la MAD de las ondas P en ventanas temporales de corta duración y normalizada para cada sujeto, mostrando una tendencia creciente de variabilidad morfológica de las ondas P en los últimos 8 minutos antes del inicio de la FA.

5. Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el programa Horizonte Europa de la Unión Europea bajo la beca Marie Skłodowska-Curie GA No:101150167 -MESMODI-BCG-, bajo el proyecto PID2022-140556OB-I00 de MICIN (España), y por el Gobierno de Aragón al Grupo BSICoS T39-23R y Fundación ARAID.

Referencias

[1] Susan Colilla and et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the u.s. adult population. *The American Journal of Cardiology*, 112(8):1142–1147, 2013.

[2] Stephanie L. Harrison and et al. Atrial fibrillation and the risk of 30-day incident thromboembolic events, and mortality in adults $\geq$ 50 years with covid-19. *Journal of Arrhythmia*, 37(1):231–237, 2021.

[3] David M. German and et al. Atrial fibrillation predictors: Importance of the electrocardiogram. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 21(1):20–29, 2016.

[4] Yao-Sheng Wang and et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 227:355–359, 2017.

[5] Heng-An Tzou and et al. Paroxysmal atrial fibrillation prediction based on morphological variant P-wave analysis with wideband ECG and deep learning. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 211:106396, 2021.

[6] Dimitrios Filos and et al. Beat-to-beat P-wave morphology as a predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 151:111–121, 2017.

[7] Giulio Conte and et al. Usefulness of P-wave duration and morphologic variability to identify patients prone to paroxysmal atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 119(2):275–279, 2017.

[8] Arturo Martínez and et al. Morphological variability of the P-wave for premature envision of paroxysmal atrial fibrillation events. *Physiological Measurement*, 35(1):1, dec 2013.

[9] Mikael Henriksson and et al. Modeling and estimation of temporal episode patterns in paroxysmal atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 68(1):319–329, 2021.

[10] J.P. Martínez and et al. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(4):570–581, 2004.

[11] Andrius Petrėnas and et al. Detection of occult paroxysmal atrial fibrillation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 53:287–297, 2015.

[12] Francisco Castells and et al. Principal component analysis in ECG signal processing. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2007:074580, 2007.

[13] Cristina Moreno and et al. Analysis of P-wave changes for prediction of atrial fibrillation episodes. In *2022 Computing in Cardiology (CinC)*, volume 498, pages 1–4, 2022.

[14] Ana Mincholé and et al. Detection of body position changes from the ECG using a Laplacian noise model. *Biomedical Signal Processing and Control*, 14:189–196, 2014.

ISBN: 978-84-09-80259-3