Caracterización de la dinámica espaciotemporal auricular para predecir la recurrencia de la fibrilación auricular tras la ablación

Hugo Hernández-Alemán[1], Carlos Sánchez[1,3], Ana Mincholé[1,3],
Javier Ramos-Maqueda[2], Jorge Melero-Polo[2], Juan Pablo Martínez[1,3], Esther Pueyo[1,3]

[1] Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[2] Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, Spain
[3] CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, Spain

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común a nivel mundial, aumentando el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad. La ablación de las venas pulmonares, que suele combinarse con el registro de mapeo electroanatómico, es un tratamiento clave para la FA, pero la alta tasa de recurrencia tras la ablación sigue siendo un desafío. Este estudio caracteriza las regiones auriculares asociadas con sustratos arrítmicos mediante marcadores convencionales de electrogramas (EGMs), como el voltaje pico a pico o el fraccionamiento, así como mediante nuevos enfoques basados en la morfología de los EGMs empleando Análisis de Componentes Principales. Se segmentaron las geometrías auriculares de 45 pacientes utilizando un enfoque basado en K-Means sobre los mapeos preablación. Posteriormente, se cuantificaron los marcadores regionales de EGM y se analizaron estadísticamente en cada región. Nuestros resultados muestran diferencias significativas en estos marcadores entre pacientes con y sin recurrencia de FA. Los pacientes con recurrencia de FA presentaron voltajes más bajos, mayor fraccionamiento, mayor variabilidad morfológica del EGM y mayor complejidad, lo que sugiere una mayor susceptibilidad a la arritmogénesis. Estos hallazgos destacan el potencial de estos marcadores para predecir la recurrencia de FA y guiar un tratamiento personalizado.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común y una enfermedad altamente prevalente. La FA es progresiva, con episodios paroxísticos que se vuelven más frecuentes y persistentes, pudiendo llegar a ser permanentes con el tiempo [1]. El manejo de la FA representa un reto clínico considerable, y la investigación actual se centra en comprender mejor sus mecanismos, progresión y opciones de tratamiento [2].

La ablación con catéter es una estrategia de tratamiento ampliamente utilizada para la FA. El aislamiento de las venas pulmonares (AVP) es el enfoque más comúnmente empleado, desconectando eléctricamente estas venas de la aurícula izquierda y devolviendo a los pacientes al ritmo sinusal. Desafortunadamente, una proporción significativa de pacientes tratados (10 %-35 %) experimenta recurrencia después de la ablación [3].

Si bien el aislamiento de las venas pulmonares constituye la estrategia principal en la ablación de la FA, la atención se ha dirigido a otros posibles sustratos arrítmicos fuera de estas venas, como la orejuela auricular izquierda [4] y la pared posterior [5], considerados potenciales focos de iniciación y mantenimiento de la arritmia. Para caracterizar y tratar de manera más precisa estos sustratos complejos, se han desarrollado técnicas de mapeo electroanatómico (MEA), que permiten localizar áreas de bajo voltaje, regiones de fibrosis, circuitos de reentrada y mecanismos rotacionales [6].

Los estudios actuales se centran en extraer información importante del MEA. El procesamiento de los electrogramas (EGMs) asociados ha permitido obtener mapas que representan el voltaje pico a pico [7, 8], el fraccionamiento [9] y la velocidad de conducción [10]. Además, se han asociado morfologías específicas del EGM con mecanismos electrofisiológicos como puntos pivote, colisiones de frentes de onda y brechas de conducción [9, 11]. Los pacientes con recurrencia de FA suelen presentar un voltaje más bajo, una conducción más lenta y un mayor fraccionamiento, lo que refleja un remodelado auricular subyacente. Si bien estos marcadores aportan información valiosa, pueden no capturar completamente la complejidad y heterogeneidad de las características del EGM auricular que están críticamente asociadas con la recurrencia de la FA.

En este estudio, nuestro objetivo es ir más allá de las métricas convencionales realizando un análisis local detallado de la morfología del EGM y la complejidad de la señal. Específicamente, proponemos y evaluamos marcadores que cuantifican la heterogeneidad espacial y la fragmentación para mejorar la caracterización del sustrato. Este enfoque permite discriminar entre pacientes con y sin recurrencia de FA tras la AVP, aportando una caracterización más precisa del remodelado electrofisiológico responsable de los sustratos arritmogénicos.

2. Materiales y métodos

2.1. Base de datos

En este estudio, analizamos los registros de MEA y sus respectivos electrogramas en 45 pacientes con FA, que se sometieron a su primer procedimiento de AVP en el Hospi-

ISBN: 978-84-09-80259-3

tal Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza (España). Seis de ellos (13,33 %) experimentaron recurrencia dentro de los 12 meses posteriores a la ablación. Se adquirió tanto la geometría auricular tridimensional como los datos de mapeo de alta densidad antes y después de la ablación, utilizando un sistema HDM (Rhythmia; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA) y un catéter tipo cesta (INTELLAMAP ORION™ Mapping Catheter; Boston Scientific). En este trabajo, analizamos los mapas previos a la ablación, ya que proporcionan una malla de mayor calidad que los mapas posteriores y cubren no solo la zona de las venas pulmonares sino toda la aurícula. Los MEA incluyen un promedio de 8309 ± 3051 EGMs registrados junto con los puntos donde se ha aplicado potencia de RF para formar las correspondientes líneas de ablación.

2.2. Procesamiento de EGMs y malla

Los datos de HDM se procesaron utilizando MATLAB. Los EGMs unipolares, inicialmente registrados con una frecuencia de muestreo de 953,674 Hz, se filtraron con un paso de banda entre 30 y 300 Hz. En las mallas auriculares, se excluyeron las venas pulmonares siguiendo las líneas de ablación, obteniéndose mapas con un promedio de 3586 ± 1519 EGMs. Todos los EGMs se alinearon utilizando la correlación cruzada, un paso necesario para calcular los marcadores descritos en la siguiente sección.

Para realizar un análisis local de la actividad eléctrica de las aurículas, dividimos cada malla en k regiones de tamaño aproximadamente similar, tratando cada región como un clúster de nodos de la malla c_j. Se utilizó el algoritmo *K-Means* para asignar inicialmente k centroides aleatorios en la malla. Luego, los vértices x_i se asignaron al centroide más cercano en función de la distancia euclidiana, y los centroides se recalcularon como la media de los puntos S_j dentro de cada clúster:

$$x_i \to S_{j^*}, \quad \text{s.t.} \quad j^* = \arg\min_j \|x_i - c_j\|^2 \tag{1}$$

$$c_j = \frac{1}{|S_j|} \sum_{x_i \in S_j} x_i. \tag{2}$$

Este proceso se repitió iterativamente hasta que los centroides dejaron de cambiar de manera significativa. Realizamos varios análisis que dividieron los mapas en entre 40 y 100 regiones o clústeres. En cada mapa, se descartaron las regiones con menos de 5 EGM para evitar distribuciones muy desiguales de los registros a través de la malla.

2.3. Marcadores de EGMs

Para cada paciente, se calcularon los siguientes marcadores en cada EGM unipolar:

- Voltaje pico a pico V_{p-p}, definido como la diferencia entre los valores máximo y mínimo de la forma de onda de activación de cada EGM.
- Índice de fraccionamiento *F*, definido como el número de picos de señal en los EGMs normalizados en amplitud, con un valor absoluto superior a 0.3.
- Índice de similitud ρ, definido como el promedio de los coeficientes de correlación de Pearson calculados entre cada EGM y el resto de EGMs de la misma región.

Además, para cada paciente, se identificaron los EGMs asociados con tejido sano seleccionando aquellos con un V_{p-p} bipolar superior a 0.5 mV, de acuerdo con la metodología reportada en estudios previos [12]. A estos EGMs se les aplicó un Análisis de Componentes Principales (PCA) como una transformación en el dominio temporal para capturar las características más importantes de la forma de onda de cada EGM. La matriz de transformación V, formada por los autovectores de la matriz de autocorrelación de los EGMs en orden decreciente de autovalores, representa una nueva base. Los coeficientes de los EGMs originales, denotados como X, se transformaron en una nueva representación Z a partir de la expresión $Z = V^T X$.

La proporción de varianza en X que es explicada por los primeros *k* componentes, $r_\sigma^{1\cdots k}$, se mide por paciente para cada EGM como el cociente entre la suma de los cuadrados de los coeficientes transformados en los primeros *k* componentes y la varianza total de la señal:

$$r_\sigma^{1\cdots k} = \frac{\sum_{j=1}^{k} Z_j^2}{\sum_{j=1}^{N} Z_j^2} \cdot 100. \tag{3}$$

donde N es el número total de componentes principales. Con este cálculo cuantificamos cuánta varianza puede explicarse mediante los tres primeros componentes (r_σ^1, r_σ^{12}, r_σ^{123}).

Los tres primeros componentes dejan una porción sustancial de varianza sin explicar, lo que indica una mayor heterogeneidad y requiere un mayor número de componentes principales para una representación precisa. Por esta razón, se calculó un marcador adicional, K, que representa el número de componentes k necesarios para explicar el 90 % de la varianza en cada región:

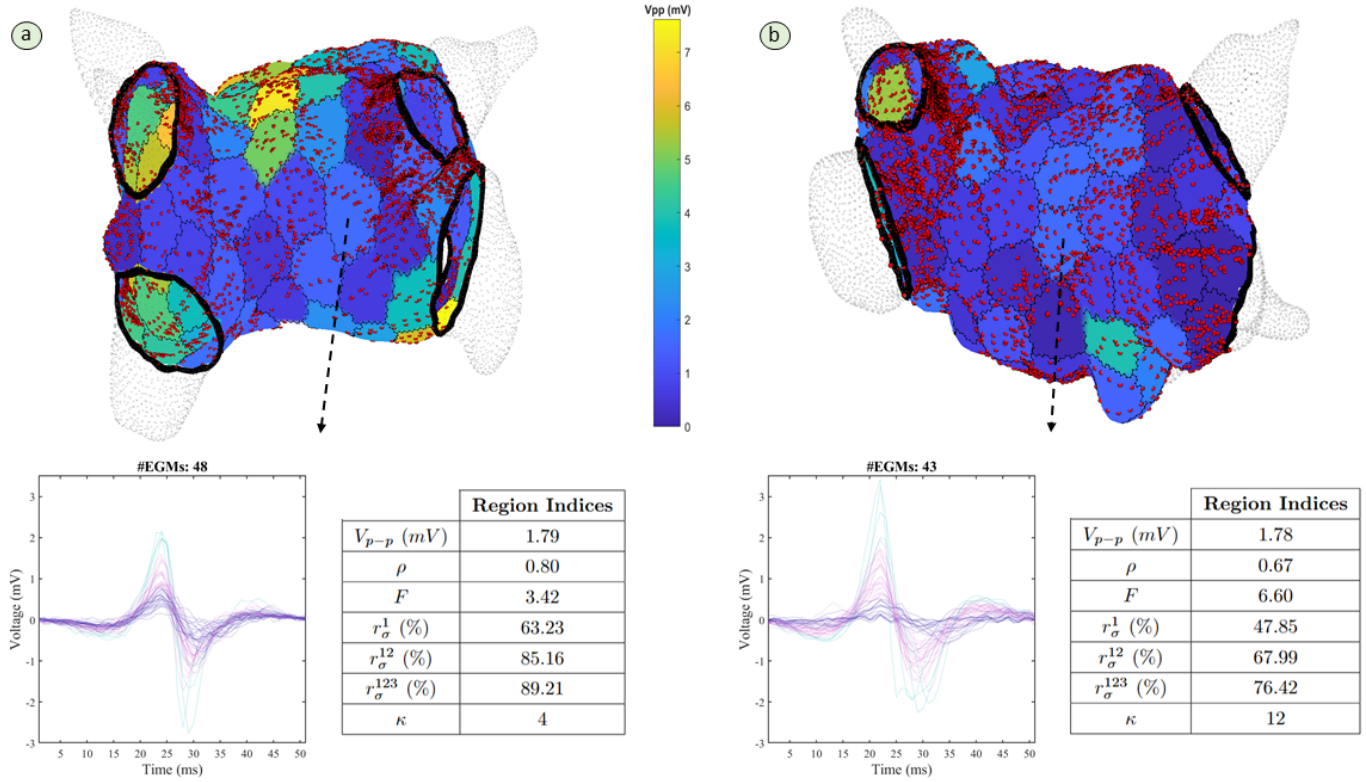
$$K = \min\{k \mid r_\sigma^{1\cdots k} \geq 90\,\%\}. \tag{4}$$

Para cada uno de los siete marcadores, se calculó un valor representativo único por región como el promedio de los valores del marcador en los EGMs de esa región. Por lo tanto, para cada región $m = 1 \ldots M$, obtenemos $V_{p-p}(m)$, $F(m)$, $\rho(m)$, $r_\sigma^1(m)$, $r_\sigma^{12}(m)$, $r_\sigma^{123}(m)$ y $K(m)$.

2.4. Análisis estádistico

Para cada paciente y cada marcador derivado de los EGMs, se calcula la mediana sobre el conjunto completo de regiones, con el fin de obtener un único valor representativo por paciente. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias en los valores de cada marcador, entre los pacientes con y sin recurrencia de FA. Los valores de cada grupo se presentan como mediana [IQR]. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si el *p-valor* es menor que 0,05.

ISBN: 978-84-09-80259-3



	Region Indices
V_{p-p} (mV)	1.79
ρ	0.80
F	3.42
r_σ^1 (%)	63.23
r_σ^{12} (%)	85.16
r_σ^{123} (%)	89.21
κ	4

	Region Indices
V_{p-p} (mV)	1.78
ρ	0.67
F	6.60
r_σ^1 (%)	47.85
r_σ^{12} (%)	67.99
r_σ^{123} (%)	76.42
κ	12

Figura 1: Ejemplo de mapas de V_{p-p} para un paciente sin recurrencia de FA (a) y otro con recurrencia de FA (b). Los puntos rojos representan las ubicaciones de registro de los EGMs. Se muestran los EGMs de dos regiones con similar V_{p-p}. Los valores promediados de los siete marcadores calculados en esas regiones se muestran en las tablas inferiores.

3. Resultados

Las mallas auriculares de los pacientes analizados se segmentaron en N regiones, con N variando entre 40 y 100, lo que correspondió a superficies medias por región de entre 2,03 y 1,01 cm², respectivamente. Dado que se obtuvieron resultados consistentes en todos los casos, los análisis posteriores se presentan únicamente para N = 90 regiones. La Figura 1 muestra los mapas de V_{p-p} de un paciente sin recurrencia (a) y de un paciente con recurrencia (b) de FA. La Figura 2 muestra las diferencias entre los dos grupos de pacientes para los siete marcadores derivados del análisis de EGMs.

Los pacientes sin recurrencia de FA presentaron valores de V_{p-p} significativamente más altos (1,8 [1,21] frente a 0,98 [0,62], $p = 0,007$). Además, el índice de similitud ρ fue significativamente menor en el grupo con recurrencia (0,61 [0,11] frente a 0,53 [0,07], $p = 0,016$). El fraccionamiento (F) de los EGMs fue notablemente mayor en los pacientes con recurrencia (5,45 [2,78] frente a 9,29 [2,23], $p = 0,014$). Los marcadores de varianza basados en PCA (r_σ^1, r_σ^{12}, r_σ^{123}) mostraron una disminución en el grupo con recurrencia de FA, con las mayores diferencias observadas en r_σ^1 (70,78 [10,80] frente a 55,71 [8,09], $p < 0,01$). En consonancia con estos resultados, K fue significativamente mayor en los pacientes con recurrencia (12 [5,38] frente a 20,25 [4,00], $p = 0,005$).

4. Discusión

En este estudio mostramos que los marcadores derivados de EAM previos a la ablación pueden utilizarse para diferenciar a los grupos de pacientes con y sin recurrencia de FA.

Un menor V_{p-p}, mayor fraccionamiento e incremento de la variabilidad morfológica de los EGMs en pacientes con recurrencia de FA apuntan a un remodelado tisular más severo y a sustratos arritmogénicos. Por el contrario, los pacientes sin recurrencia presentaron valores significativamente mayores de V_{p-p}, lo que sugiere un tejido más sano con menor acumulación de fibrosis. Además, los valores más bajos de ρ y más altos de F en el grupo con recurrencia reflejan una mayor variabilidad espacial y fragmentación de la señal, indicativos de anomalías de conducción.

Los marcadores basados en PCA aportan información adicional sobre estas diferencias. Los pacientes con recurrencia de FA mostraron valores más bajos de r_σ^1, r_σ^{12} y r_σ^{123}, indicando que los EGMs auriculares de estos pacientes requieren un mayor número de componentes principales (calculados a partir de tejidos identificados como sanos) para explicar la misma fracción de la varianza total. Esto sugiere que los EGMs auriculares en pacientes con recurrencia son menos coherentes espacialmente y más heterogéneos que en aquellos sin recurrencia, reflejando un sustrato auricular más complejo y desorganizado. Esto se ve respaldado por los valores más altos de K observados en el grupo con recurrencia, lo que indica una mayor dispersión de la señal, coherente con

ISBN: 978-84-09-80259-3

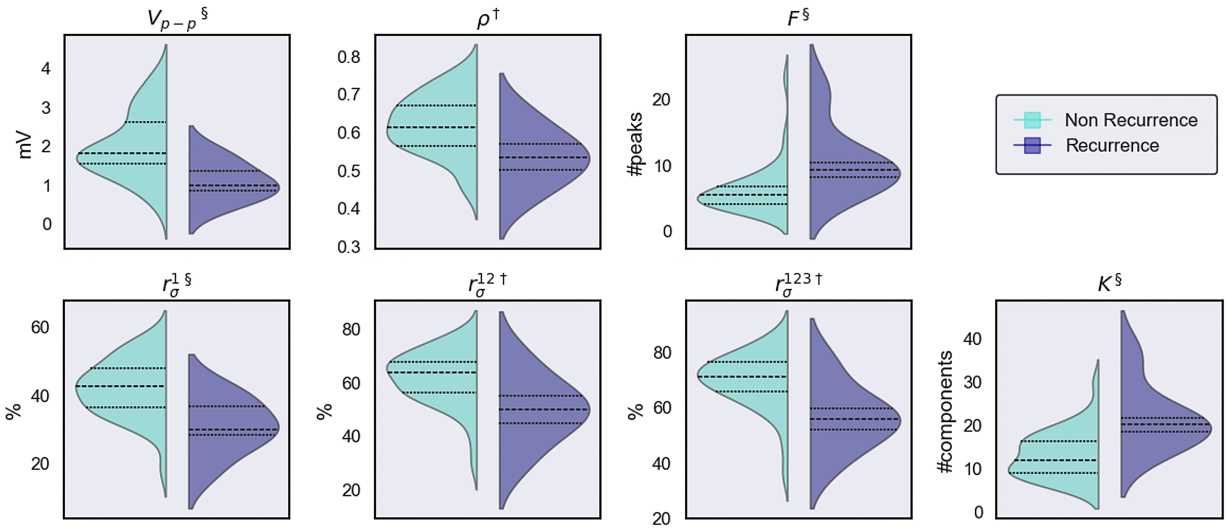


Figura 2: Distribuciones estadísticas de los marcadores derivados de EGMs en los grupos de pacientes con (azul oscuro) y sin (turquesa) recurrencia de FA. Los valores de la mediana, Q1 y Q3 se indican con líneas discontinuas. §: $p < 0{,}01$; †: $p < 0{,}05$.

la fragmentación regional observada en estos pacientes.

Agradecimientos

La financiación fue proporcionada por los proyectos PID2022-140556OB-I00, PID2023-148975OB-I00, CNS2022-135899 y TED2021-130459B-I00 (Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación), así como por el grupo BSICoS T39_23R (Gobierno de Aragón). Los cálculos se realizaron utilizando ICTS NANBIOSIS (Unidad HPC de la Universidad de Zaragoza).

Referencias

[1] J. Ball, M. J. Carrington, J. J. McMurray, and S. Stewart, "Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century," *International Journal of Cardiology*, vol. 167, no. 5, pp. 1807–1824, 2013.

[2] G. Hindricks and et al., "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (eacts)," *European Heart Journal*, vol. 42, pp. 373–498, 08 2020.

[3] B. Mulder and et al., "Identifying patients with atrial fibrillation recurrences after two pulmonary vein isolation procedures," *Open Heart*, vol. 8, p. e001718, Dec 2021.

[4] J. Romero, A. Natale, and L. Di Biase, "Atrial fibrillation ablation beyond pulmonary veins: The role of left atrial appendage," *Rev Port Cardiol*, vol. 36, pp. 31–41, Nov 2017.

[5] P. Kistler and et al., "Effect of catheter ablation using pulmonary vein isolation with vs without posterior left atrial wall isolation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: The capla randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 329, pp. 127–135, Jan 2023.

[6] L. Fiedler and et al., "Characterization of high-density mapping in catheter ablation for persistent atrial fibrillation: results from the advisor™ hd grid mapping catheter observational study," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 66, 12 2022.

[7] G. Ballesteros and et al., "Association of left atrium voltage amplitude and distribution with the risk of atrial fibrillation recurrence and evolution after pulmonary vein isolation: An ultrahigh-density mapping study," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 30, pp. 1231–1240, Aug 2019.

[8] A. Lahuerta and et al., "Atrial low voltage areas: A comparison between atrial fibrillation and sinus rhythm," *Cardiology Journal*, vol. 29, no. 2, pp. 252–262, 2022.

[9] A. Frontera and et al., "Electrogram fractionation during sinus rhythm occurs in normal voltage atrial tissue in patients with atrial fibrillation," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 45, pp. 219–228, Feb 2022.

[10] A. Heida and et al., "Reduction of conduction velocity in patients with atrial fibrillation," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, p. 2614, Jun 2021.

[11] A. Frontera and et al., "Electrogram signature of specific activation patterns: Analysis of atrial tachycardias at high-density endocardial mapping," *Heart Rhythm*, vol. 15, no. 1, pp. 28–37, 2018.

[12] D. Schreiber and et al., "Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 28, no. 9, pp. 971–983, 2017.