

Estimación Mejorada de Organización en Fibrilación Auricular Mediante Entropía Muestral con Parámetros Optimizados

R. Alcaraz Martínez¹, D Abásolo Baz², R Hornero Sánchez², J. J. Rieta Ibáñez³

¹ Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, raul.alcaraz@uclm.es

² Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {danaba,robhor}@tel.uva.es

³ Biomedical Synergy, Dpto. Ing. Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

La entropía muestral (SampEn) es un estimador no lineal de la regularidad de series temporales que depende de tres parámetros: la longitud de las secuencias a comparar, m , la tolerancia para decidir si dos secuencias son iguales, r , y la longitud de la serie bajo análisis, N . Actualmente, no existe ningún tipo de regla que facilite la elección de estos parámetros para una determinada aplicación. Por este motivo, en este trabajo se presenta un estudio que pretende encontrar los parámetros óptimos que se deberían utilizar en la SampEn para estimar de forma precisa la organización de la fibrilación auricular (FA). Se consideran dos escenarios distintos como son la predicción de la terminación espontánea de la FA y el resultado de la cardioversión eléctrica (CVE). Los experimentos realizados mostraron (i) que la proporción entre N y la frecuencia de muestreo (f_s) debería ser mayor que 1, debiendo ser $f_s \geq 256$ Hz, (ii) que el solapamiento entre ventanas adyacentes de N muestras no mejora la estimación de organización de la FA, y (iii) que los valores de m y r que maximizan la clasificación entre pacientes deberían ser seleccionados de un rango más amplio que el típicamente recomendado en la literatura, es decir, $m = 1$ ó 2 y r entre 0.1 y 0.25 veces la desviación estándar de los datos.

1. Introducción

La aplicación de índices no lineales de medida de la regularidad de series temporales a señales fisiológicas puede revelar información oculta relativa a mecanismos subyacentes [1,2]. A este respecto, el uso de la entropía muestral (SampEn) para estimar no invasivamente la organización de la fibrilación auricular (FA) ha revelado información clínicamente útil que puede mejorar el tratamiento de dicha arritmia [3]. Cabe destacar que la estimación de la organización de la FA sigue siendo un aspecto muy relevante dentro del estudio de esta arritmia debido a que los mecanismos que la desencadenan no son todavía totalmente conocidos hoy en día, a pesar de que en la actualidad esta enfermedad afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial [4].

La estimación de la regularidad de una serie temporal de N muestras con SampEn requiere la selección *a priori* de dos parámetros desconocidos, tal como son m y r [2]. El

parámetro m determina la longitud de las secuencias que se comparan, mientras que r es la tolerancia permitida para considerar dos secuencias iguales. Aunque estos parámetros pueden condicionar en gran medida la entropía obtenida, actualmente no existen reglas para seleccionar sus valores óptimos dada una aplicación concreta. Es cierto que en la literatura se recomienda utilizar valores de $m = 1$ ó 2 y de r entre 0.1 y 0.25 veces la desviación estándar (DE) de los datos [5], sin embargo estas recomendaciones se basan ampliamente en la aplicación de la entropía aproximada (ApEn) a señales de dinámica relativamente lenta, tal como son las procedentes del análisis del ritmo cardíaco [1, 5] o de datos hormonales [6]. Cabe destacar que la SampEn es una modificación de la ApEn para corregir sus principales limitaciones, tal como son la polarización, la inconsistencia relativa y la dependencia de la longitud de la serie analizada [2].

Un trabajo reciente ha demostrado que los valores de m y r recomendados típicamente para la ApEn no son siempre adecuados para el análisis de señales de dinámica rápida [7]. Por este motivo, y debido que hasta el momento solamente se han estudiado unos pocos valores, dentro del rango recomendado, en la aplicación de la SampEn para estimar la organización de la FA [3], el objetivo principal de este trabajo fue realizar un análisis de los parámetros de la SampEn capaces de optimizar la clasificación de eventos relacionados directamente con la organización de la FA. Así, se estudió el efecto de múltiples combinaciones de m y r en un rango mucho más amplio que el recomendado en la literatura, el efecto del solapado entre ventanas adyacentes de N muestras, y la relación entre N y la frecuencia de muestro (f_s) de la señal sobre la que se aplica la SampEn para estimar la organización de la FA, obteniéndose varias recomendaciones que se presentarán a lo largo del artículo.

2. Materiales

En el trabajo se analizaron dos diferentes escenarios en los que la organización de la FA juega un papel importante [8], tal como son la predicción de la terminación espontánea de la FA paroxística y la predicción del resultado de la cardioversión eléctrica (CVE) en FA persistente.

2.1. Base de datos de FA paroxística

Se analizaron 50 registros de ECG de 30 segundos de duración y dos derivaciones (V1 y II) disponibles en Physionet [9]. Esta base de datos incluye registros de FA paroxística correspondientes a episodios que no revierten a ritmo sinusal ni se observó que terminasen tras realizar el registro al menos durante una hora (grupo N) y episodios que revierten inmediatamente, o más concretamente 1 segundo después del final del registro (grupo T). Estos registros fueron capturados con una frecuencia de muestreo de 128 Hz y 16 bits de resolución.

2.2. Base de datos de FA persistente

En este caso, se analizaron 63 pacientes con FA persistente durante más de 30 días que fueron sometidos a CVE, siguiéndose su evolución durante las 4 semanas siguientes. Todos estuvieron bajo tratamiento antiaritmico con amiodarona (200 mg/día) antes del procedimiento y durante el seguimiento. Después de las 4 semanas, 22 (34.93 %) pacientes mantenían el RSN, mientras que los 41 (65.07 %) restantes habían recaído a FA. Durante la CVE se registró el ECG de 12 derivaciones con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y 16 bits de resolución, aplicándose el análisis de organización de FA con SampEn únicamente a los 30 segundos previos a la cardioversión.

3. Métodos

3.1. Estimación de organización de la FA

La aplicación de la SampEn al ECG de superficie para estimar adecuadamente la organización de la FA requiere del seguimiento de varios pasos. Así, en primer lugar, es necesario cancelar la actividad ventricular, ya que su amplitud es mucho mayor que la actividad auricular (AA), mediante el empleo de una técnica basada en la cancelación del complejo promedio. Posteriormente, es necesario extraer la onda auricular principal (AOP) de la AA aplicándole un filtrado selectivo centrado sobre la frecuencia auricular dominante (FAP), es decir, la frecuencia de máxima amplitud dentro del rango 3-9 Hz. Finalmente, la SampEn se debe calcular sobre esta onda. Este procedimiento ha sido descrito detalladamente en otros trabajos previos [3].

3.2. Selección de N y f_s

La determinación del valor óptimo de N es un aspecto relevante, ya que la estimación de la SampEn podría ser imprecisa tanto si N es demasiado pequeña, debido a la elevada variabilidad que podría existir entre segmentos sucesivos, como si es demasiado grande, debido a errores de normalización en r por cambios notables de amplitud en los datos de entrada. A este respecto, trabajos previos en los que se analizó la regularidad de señales de ritmo cardiaco y hormonales mostraron que para $m = 2$, r entre 0.1 y 0.25 veces la DE de los datos y N entre 100 y 5000 muestras se obtienen valores de ApEn con validez estadística [1, 5, 6, 10]. Sin embargo, este resultado no es extrapolable a la estimación de la organización de la FA, puesto que la SampEn se aplica sobre la OAP, cuya longi-

tud depende de la f_s . Por este motivo, no solo es necesario llevar a cabo un estudio de N , requiriéndose también el de f_s .

Para obtener los valores óptimos de estos dos parámetros, la frecuencia de muestreo de la OAP se modificó mediante interpolación o diezmado y la SampEn se calculó para valores de N de 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1920, ..., L muestras, siendo L el valor más cercano, dentro de la serie seguida, a la longitud del segmento de la AOP analizada con una f_s concreta. Para cada uno de estos valores de N , la SampEn se obtuvo con $m = 2$ y $r = 0.25$ veces la DE del segmento analizado, ya que con estos parámetros se ha obtenido la estimación más precisa de la organización de la FA hasta el momento [3]. Cabe indicar que para la clasificación de los pacientes en el grupo correspondiente, dentro de cada uno de los escenarios de FA considerados, se empleó la curva ROC. La precisión diagnóstica en cada escenario de FA se consideró como el número de pacientes totales correctamente clasificados dentro de los grupos correspondientes. Puesto que el número de pacientes analizado en cada base de datos no fue notablemente elevado se aplicó también una validación cruzada dejando uno fuera. La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos se evaluó mediante el empleo del test parámetro de la t -Student.

En este análisis, la AOP fue remuestreada para obtener valores de f_s de 64, 128, 256, 512, 1024 y 2048 Hz. Puesto que la frecuencia de muestreo original de las señales de FA paroxística fue de 128 Hz, se interpolaron con splines cúbicos para conseguir el remuestreo considerado. El efecto de la interpolación se analizó comparando los valores de SampEn obtenidos para las señales de CVE diezmadas y posteriormente interpoladas, observándose que en el peor caso la diferencia relativa de entropía fue inferior al 0.085 %. Por tanto, se podría considerar que el proceso de interpolación no altera notablemente los resultados de SampEn.

3.3. Selección de m y r

Una vez obtenida la combinación óptima de N y f_s , se estudiaron los valores más adecuados de m y r para la estimación de la organización de la FA. A este respecto, la precisión y fiabilidad de los valores de regularidad obtenidos con la SampEn aumenta cuando el número de secuencias de longitud m también lo hace. Esto se podría conseguir reduciendo el valor de m y aumentando el de r . Sin embargo, valores de r demasiado grandes implican la pérdida de información propia de la serie analizada, haciendo que la SampEn tienda a cero [10]. Por este motivo, para obtener los valores óptimos de m y r , se evaluó la precisión diagnóstica de la SampEn en cada escenario de FA considerando todas las combinaciones posibles de $m = 1, 2, \dots, 10$ y $r = 0.05, 0.1, 0.15, \dots, 1$ veces la DE del segmento analizado, de forma similar a la utilizada por Lake et al [11, 12]. El valor de r se normaliza a la DE de los datos para conseguir que la SampEn sea independiente de su amplitud y translación en el tiempo [5]. Como en el estudio de N y f_s , para cada combinación de m y r se obtuvo la precisión diagnóstica, la validación cruzada y la signi-

ficación estadística dentro de cada escenario analizado de FA.

4. Resultados

4.1. Selección de N y f_s

Los resultados mostraron que para un valor de N dado, la SampEn disminuía cuando f_s aumentaba. Por otro lado, para valores de $f_s < 256$ Hz no se pudo observar una tendencia clara en la variación de la SampEn. Por el contrario, para valores de $f_s \geq 256$ Hz, cuando N crecía la SampEn también lo hacía hasta un punto de saturación, a partir del cual se observaron variaciones de entropía inferiores al $\pm 5\%$. Este punto de saturación fue dependiente de la f_s , de tal forma que se estableció en 240, 480, 960 y 1920 muestras para frecuencias de 245, 512, 1024 y 2048 Hz, respectivamente.

Respecto a la discriminación de pacientes dentro de cada escenario analizado, la Fig. 1 muestra como la precisión diagnóstica obtenida fue elevada para valores de f_s mayores o iguales de 256 Hz. Así, para estos valores de f_s , la precisión no disminuyó del 86 y 73.02 % para los pacientes de FA paroxística y persistente, respectivamente, siendo el 90 y 74.60 % de los pacientes validados cruzadamente correctamente identificados. Además, en todos los casos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos, ya que la significación estadística siempre presentó valores por debajo de 0.01. También merece la pena notar que para valores de N iguales o mayores que el punto de saturación, la precisión diagnóstica presentó un valor constante de 92 % para los pacientes de FA paroxística y 79.37 % para los pacientes de FA persistente, siendo para estos casos el 96 y 82.54 % de los pacientes validados cruzadamente correctamente clasificados, respectivamente. Por el contrario, para $f_s \leq 128$ Hz, se observaron valores de precisión diagnóstica mucho más reducidos en la mayoría de las combinaciones de N y f_s . Además, en todos estos casos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes, ya que p fue mayor que 0.05.

4.2. Selección de m y r

A partir de los resultados de la sección previa, se puede deducir que varias combinaciones de N y f_s permiten obtener una precisión diagnóstica elevada para los dos grupos de pacientes. Por este motivo, para el estudio de m y r se consideraron dos combinaciones previas de N y f_s , como fueron 240 muestras y 256 Hz y 960 muestras y 1024 Hz. Las Figs. 2 y 3 muestran los resultados de la precisión diagnóstica obtenida con todas las combinaciones de m y r estudiadas y los dos pares de valores de N y f_s anteriormente indicados. En ambas figuras se puede observar una región claramente delimitada en la cual se obtiene una elevada precisión diagnóstica para los dos escenarios de FA analizados. Aunque este área fue un poco mayor para la segunda combinación de N y f_s estudiada, podría delimitarse por m entre 1 y 5 y r entre 0.1 y 0.6 veces la DE. Además, se puede observar que, tanto en los pacientes de FA paroxística como en los de FA persistente, la máxima

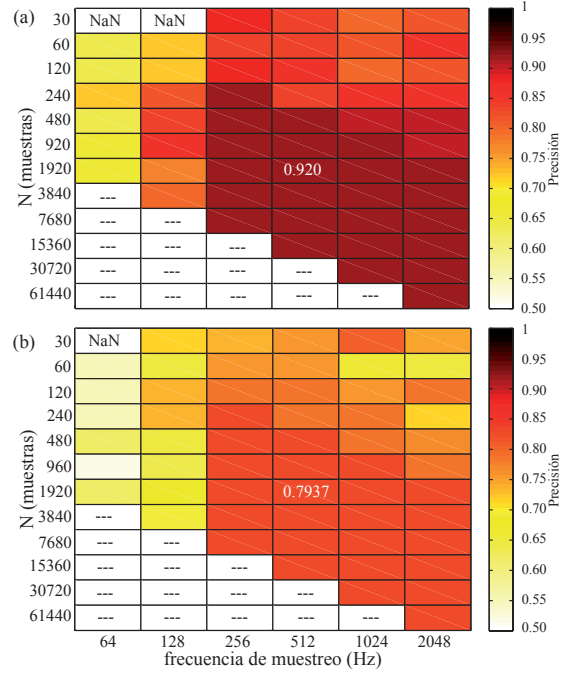


Figura 1. Representación de la precisión diagnóstica, en mapas de colores, para las combinaciones de N y f_s estudiadas en los escenarios de (a) FA paroxística y (b) FA persistente. Para algunas combinaciones no se pudieron obtener valores de SampEn debido a la excesivamente corta longitud de algunos segmentos, lo cual se representa con NaN (Not a Number).

precisión diagnóstica conseguida de 96 y 82.5 %, respectivamente, se encuentra dentro del área marcada.

5. Discusión y conclusiones

Una primera recomendación que podría extraerse de los resultados obtenidos es que la frecuencia de muestro de la OAP bajo análisis debería ser superior a 256 Hz para una adecuada estimación de la organización de la FA con SampEn, ya que para valores de $f_s \geq 256$ Hz se observó que la precisión diagnóstica en los dos escenarios de FA estudiados no varió con la longitud del segmento analizado, N , siempre que éste estuvo por encima del valor para el cual se saturaba el incremento de entropía.

Por otro lado, considerando el punto de saturación de N en relación con la f_s se puede deducir otra observación interesante. Así, dividiendo el valor de N para el cual se saturaba la variación de SampEn entre la frecuencia de muestro se puede observar que, para todos los casos, el periodo de tiempo analizado de la OAP es de $T = \frac{240}{256} = \frac{480}{512} = \frac{960}{1024} = \frac{1920}{2048} = 0,9375$ segundos. Por tanto, cualquier combinación de N y f_s en la que se analice, como mínimo, tramos de 1 segundo de la OAP permitirá una estimación adecuada de la organización de FA con SampEn.

Con respecto a los valores óptimos de m y r , se puede destacar que la región delimitada por las pruebas realizadas es más amplia que la típicamente recomendada en la literatura [5]. No obstante, estos resultados comprueban que en trabajos previos en los que se estimó la organización de la FA con SampEn se emplearon valores adecuados de m y r [3], aunque se podría haber conseguido una precisión

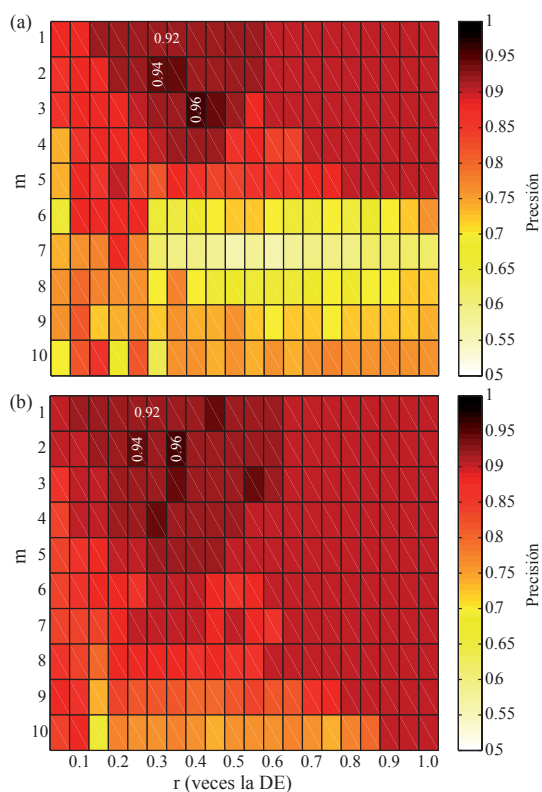


Figura 2. Representación de la precisión diagnóstica, en mapas de colores, obtenida para los pacientes de FA paroxística con todas las combinaciones de m y r analizadas y los pares de valores de N y f_s de (a) 240 muestras y 256 Hz y (b) 960 muestras y 1024 Hz.

diagnóstica mayor utilizando otras combinaciones, las cuales dependen del par N - f_s utilizado y del tipo de FA analizado. Esta observación sugiere que el primer paso antes de analizar un nuevo conjunto de pacientes debería ser encontrar la combinación óptima de m y r dentro de la región delimitada por m entre 1 y 5 y r entre 0.1 y 0.6 veces la DE. Para este proceso sería suficiente analizar un pequeño conjunto de pacientes de la base de datos a estudiar.

Finalmente, se podría concluir que el estudio realizado no solo serviría para FA, sino que podría tomarse como punto de partida para otros trabajos en los cuales se use la SampEn.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TEC2007-64884, TEC2008-02241 y TEC2010-20633 del Ministerio de Ciencia e Innovación, PII2C09-0224-5983 y PII1C09-3237 de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha y SAN673/VA02/08 de la Junta de Castilla y León.

Referencias

- [1] Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* Apr 1994;266(4 Pt 2):H1643–H1656.
- [2] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J*

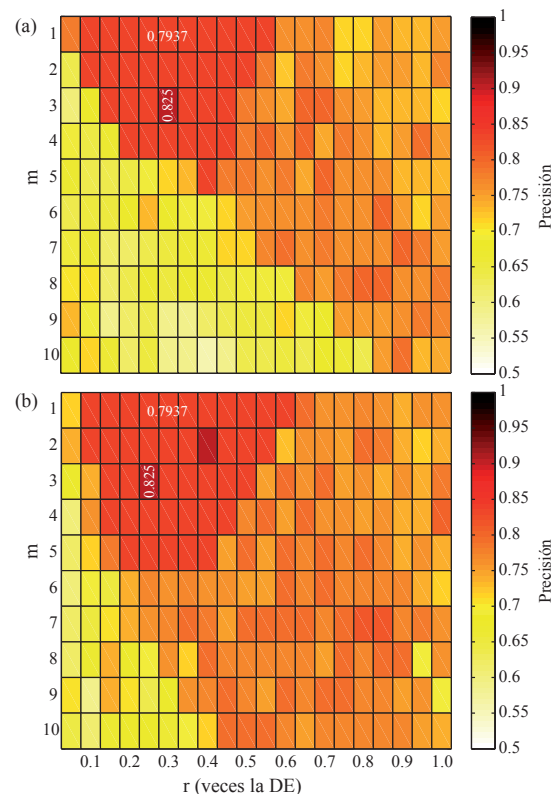


Figura 3. Representación de la precisión diagnóstica, en mapas de colores, obtenida para los pacientes de FA persistente con todas las combinaciones de m y r analizadas y los pares de valores de N y f_s de (a) 240 muestras y 256 Hz y (b) 960 muestras y 1024 Hz.

- Physiol Heart Circ Physiol* Jun 2000;278(6):H2039–H2049.
- [3] Alcaraz R, Rieta JJ. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. *Biomed Signal Process Control* 2010;5:1–14.
- [4] Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25(1):3–8.
- [5] Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci* Dec 2001;954:245–267.
- [6] Pincus SM, Keefe DL. Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. *Am J Physiol* May 1992;262(5 Pt 1):E741–E754.
- [7] Lu S, Chen X, Kanters JK, Solomon IC, Chon KH. Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008;55(8):1966–1972.
- [8] Bollmann A, Lombardi F. Electrocardiology of atrial fibrillation. Current knowledge and future challenges. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2006;25(6):15–23.
- [9] Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* Jun 2000;101(23):E215–E220.
- [10] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(6):2297–2301.
- [11] Lake DE, Richman JS, Griffin MP, Moorman JR. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* Sep 2002;283(3):R789–R797.
- [12] Lewis MJ, Short AL. Sample entropy of electrocardiographic RR and QT time-series data during rest and exercise. *Physiol Meas* Jun 2007;28(6):731–744.