

Caracterización de pacientes isquémicos y dilatados a partir de las señales ECG y de presión sanguínea

B.F. Giraldo^{1,2,3}, J. Rodríguez¹, A. Arcentales¹, A. Voss⁴, P. Caminal^{2,3}, A. Bayés-Genis⁵

¹ Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España; bgiraldo@ibecbarcelona.eu

² Dept. ESAIL, EUETIB, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España

³ CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁴ Dept. of Medical Engineering and Biotechnology, University of Applied Sciences Jena, Germany

⁵ Cardiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en países desarrollados. Se han analizado 42 pacientes con cardiomiopatía isquémica (ICM) o dilatada (DCM), clasificados en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF), en grupos de alto riesgo (HR: LVEF \leq 35%, 28 pacientes) y bajo riesgo (LR: LVEF $>$ 35%, 14 pacientes). A partir de las señales electrocardiográfica, de flujo respiratorio y de presión sanguínea se han obtenido los intervalos de tiempo relacionados con el tiempo entre latidos cardíacos (RR), entre valores máximos de presión sistólica (SBP), y la duración del ciclo respiratorio (T_{Tot}). Las series temporales fueron caracterizadas en función de la curtosis (K), el rango intercuartil (IQR), el coeficiente de simetría (Sk), y los percentiles 5% (p5) y 95% (p95). Se obtuvieron un total de 15 parámetros por cada paciente. El análisis de componentes principales fue aplicado para reducir la dimensionalidad. Para clasificar los diferentes grupos de pacientes se aplicó el método de máquinas de soporte vectorial, utilizando kernels Gausiano, Laplaciano y Anova. Un total de 4 parámetros fueron los que presentaron diferencias estadísticamente significativas al clasificar ICM vs DCM en el grupo HR. Para el grupo LR se encontraron 2 parámetros. En el análisis del grupo HR, el mejor resultado del clasificador se obtuvo con los parámetros RR_IQR y SBP_K, utilizando un kernel Anova, con una precisión del 85.7%. Para la clasificación LR, el mejor resultado lo presentaron los parámetros RR_Sk y SBP_Sk, utilizando un kernel Laplaciano, con una precisión del 91.8%.

1. Introducción

La insuficiencia cardíaca es un problema cardiovascular complejo, que resulta de trastornos cardíacos funcionales o estructurales, en su mayoría causados por enfermedades de la arteria coronaria, hipertensión, o cardiopatías, y que se caracterizan por alteraciones en el llenado del ventrículo izquierdo [1]. Muchos de estos pacientes sufren múltiples comorbilidades que pueden complicar su diagnóstico. La identificación de pacientes con cardiomiopatía con riesgo de muerte súbita sigue siendo un problema de especial relevancia en la práctica clínica. Las causas de muerte súbita varían dependiendo de la cardiopatía estructural subyacente. Enfermedades que predisponen a una muerte súbita incluyen las cardiomiopatías hipertrófica y dilatada [2]. Estudios basados en el análisis de la regulación autonómica del sistema cardiovascular, aplicando métodos lineales o no lineales, permiten obtener información de la regulación de estos pacientes [3-5].

Un claro factor de estratificación de estos pacientes está basado en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [6]. Otros estudios están basados en el análisis de imágenes ecocardiográficas o del tejido cardíaco, para detectar alteraciones en la función ventricular izquierda [7-9].

En este estudio se propone extraer diferentes parámetros de los intervalos de tiempo que marcan los ciclos cardíacos, respiratorios y de presión sanguínea, para clasificar pacientes con cardiomiopatía isquémica o dilatada, en función de su fracción de eyección ventricular. A partir de las series temporales correspondientes al intervalo entre latidos de la señal ECG, la duración del ciclo respiratorio, y el intervalo de tiempo entre los máximos valores sistólicos, se propone hacer un análisis de componentes principales y aplicar un clasificador basado en las máquinas de soporte vectorial para determinar el mejor modelo de clasificación de estos pacientes.

2. Material y métodos

2.1. Base de datos

Se estudiaron las señales ECG, de flujo respiratorio y de presión sanguínea de 42 pacientes diagnosticados con cardiomiopatía isquémica o dilatada. Las señales se adquirieron en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, España, de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité ético local. Las señales fueron registradas utilizando un sistema Portapres y un amplificador Porti 16-biosignal [10], durante 30 minutos, a una frecuencia de muestreo de 1600 Hz y remuestreadas a 64 Hz. Los registros fueron realizados con los pacientes en reposo, en posición supino.

Los pacientes presentaban un NYHA \geq 2 fueron clasificados en dos grupos: 24 pacientes con cardiomiopatía isquémica (ICM) y 18 pacientes con cardiomiopatía dilatada (DCM). A su vez, a partir del porcentaje de fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) se dividieron los pacientes en alto riesgo (HR: LVEF \leq 35%, 28 pacientes) y bajo riesgo (LR: LVEF $>$ 35%, 14 pacientes). La Tabla I presenta información clínica relacionada con estos pacientes.

	Global	LR	HR
Edad	65 ± 10.31	62.6 ± 12.9	66.0 ± 9.5
BMI	27.76 ± 6.6	27.2 ± 3.8	29.0 ± 5.1
HFSS	0.64 ± 0.72	1.1 ± 0.74	0.68 ± 0.62
NYHA	2 ± 0.43	2.2 ± 0.6	2 ± 0.3
LVEF	34.19 ± 9.89	43.3 ± 8.8	28.7 ± 5.2
LVD	60.57 ± 7.21	56.4 ± 6.5	63.7 ± 5.9
DA	45.2 ± 6.09	44.0 ± 5.4	47.1 ± 6.5
ProBNP	1641.87 ± 2718.94	1086.3 ± 956.5	1944.2 ± 3154.2

LR: bajo riesgo; HR: alto riesgo; BMI: índice de masa corporal; HFSS: *Heart Failure Survival Score*; NYHA: índice de clasificación de la Asociación de cardiología de Nueva York; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; LVD: diámetro ventricular izquierdo; DA: Diámetro de la aurícula; ProBNP: péptido natriurético del cerebro.

Tabla 1. Parámetros Clínicos.

2.2. Procesado de las señales

Previamente las señales fueron pre-procesadas, eliminados los artefactos y valores atípicos. Las series temporales para obtener los intervalos de duración de cada uno de los ciclos de las señales estudiadas fueron extraídas utilizando algoritmos (propios) basados en umbrales y cruces por cero. Para cada registro se obtuvieron las series temporales:

- RR – intervalo de tiempo entre dos ondas R sucesivas.
- SBP – intervalo de tiempo entre dos valores máximos sucesivos de presión sistólica.
- T_{Tot} – intervalo de tiempo que define la duración de cada ciclo respiratorio.

La figura 1 presenta un ejemplo de las señales y las series temporales extraídas. Las series fueron re-muestreadas a 1 Hz.

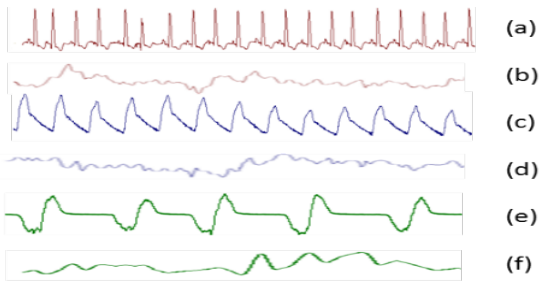


Figura 1. (a-b) Señal ECG e intervalo RR, (c-d) Señal de presión sanguínea e intervalo SBP, y (e-f) señal de flujo respiratorio e intervalo T_{Tot} .

2.3. Análisis estadístico.

Las series temporales obtenidas de cada señal fueron caracterizadas analizando la morfología de la densidad de probabilidad de cada una de ellas, a partir de los estadísticos curtosis, rango intercuartil, coeficiente de simetría, y los percentiles 5% y 95%. Por cada paciente se obtuvieron 15 parámetros correspondientes a los valores de las tres series temporales: RR, SBP y T_{Tot} (Tabla 2).

El test de Kolmogorov-Smirnov fue aplicado para determinar los parámetros que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo de pacientes, considerando un p -valor ≤ 0.05 . Seguidamente

se analizó la correlación entre los parámetros seleccionados para determinar el modelo de clasificación. Parámetros con valores de correlación superiores a 0.7 fueron considerados altamente correlados. De cada par de parámetros con alta correlación, el menos significativo fue descartado del modelo.

Parámetro	Descripción
XX_IQR	Rango intercuartil de la serie temporal XX
XX_Sk	Coefficiente de simetría de la serie temporal XX
XX_K	Curtosis de la serie temporal XX
XX_p5	Percentil 5 de la serie temporal XX
XX_p95	Percentil 95 de la serie temporal XX

XX representa cada una de las series temporales RR, SBP y T_{Tot} .

Tabla 2. Parámetros extraídos para cada una de las series temporales.

2.4. Métodos de clasificación.

El análisis de componentes principales y las máquinas de soporte vectorial fueron empleados como métodos de clasificación de los grupos de pacientes.

Análisis de componentes principales. El análisis de componentes principales (PCA) fue aplicado como un método para reducir la dimensionalidad para estimar el comportamiento de los datos en un plano bidimensional con el fin de determinar si es posible clasificar los grupos linealmente.

Máquinas de soporte vectorial. Las máquinas de soporte vectorial (SVM) son útiles para separar patrones que en origen no son linealmente separables. La transformación de los datos a un espacio dimensional superior puede transformar un problema de clasificación complejo en uno más simple, que se puede resolver a partir de un hiperplano, definido por la función

$$f(x) = \omega_z + b = \sum_i^L \alpha_i y_i K(x_i y_i) + b \quad (1)$$

$$\omega = \sum_{i=1}^L \alpha_i \cdot x_i \cdot y_i \quad \text{con } 0 \leq \alpha \leq C$$

siendo ω el vector normal al hiperplano, α_i y b los parámetros ajustables a definir en la optimización del proceso, y C un parámetro de penalización que controla el compromiso entre maximizar la frontera de decisión y minimizar el error. El vector normal del hiperplano (ω) es obtenido como una combinación lineal de los datos de entrenamiento.

La separación de grupos depende de la función *Kernel* (K) utilizada. Con el fin de determinar los valores óptimos de penalización y de márgenes para la clasificación, tres tipos diferentes de *Kernels* han sido analizados: Gaussiano, Laplaciano y Anova.

El *Kernel Gaussiano* se utiliza normalmente cuando la distribución de los datos es de forma radial, y está definido por

$$K(x, y) = e^{-\left(\frac{\|x-y\|^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (2)$$

donde σ es la variable de penalización.

El *Kernel Laplaciano* es similar al *kernel* gaussiano pero con menor influencia de la variable σ , y está dado por

$$K(x, y) = e^{-\left(\frac{\|x-y\|}{2\sigma}\right)}. \quad (3)$$

El *Kernel Anova* está definido por

$$K(x, y) = \sum_{k=1}^n e^{(-\sigma(x^k - y^k)^2)^d} \quad (4)$$

siendo σ y d los parámetros a optimizar.

Los datos fueron normalizados y escalados. Los resultados de clasificación fueron validados utilizando el método *leave-one-out cross-validation*.

3. Resultados

Al comparar los parámetros obtenidos considerando los grupos ICM y DCM, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los siguientes análisis se realizaron teniendo en cuenta la clasificación de los pacientes en alto (HR) y bajo (LR) riesgo. Las tablas 2 y 3 presentan los parámetros con diferencias estadísticamente significativas al comparar ICM y DCM en los grupos HR y LR, respectivamente.

A partir del análisis de correlación entre los parámetros más significativos, RR_IQR y SBP_K fueron los seleccionados del grupo HR, y RR_Sk y SBP_Sk del grupo LR. La figura 2 presenta la relación de estos parámetros mediante un *bagplot*, la versión bivariada de un *boxplot*, para cada uno de los grupos (HR y LR).

Parámetro	p-valor
RR_IQR	0.011
SBP_IQR	0.013
SBP_Sk	0.047
SBP_K	0.017

Tabla 3. Parámetros que presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes ICM y DCM, en el grupo HR.

Parámetro	p-valor
RR_Sk	0.0026
SBP_Sk	0.049

Tabla 4. Parámetros que presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes ICM y DCM, en el grupo LR.

De acuerdo con los resultados obtenidos al aplicar PCA, se observó que los datos presentaban un comportamiento radial. La figura 3 presenta los resultados obtenidos considerando 2 componentes principales para cada caso. Se puede observar que al analizar el grupo HR las dos componentes representan el 100% de su varianza, y para el grupo LR estas representan el 95% de la varianza.

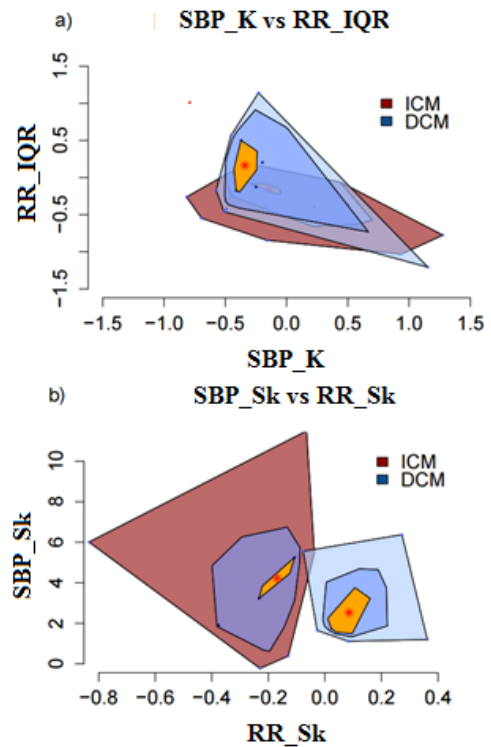


Figura 2. Bagplot de los parámetros seleccionados para la clasificación de los grupos a) HR y b) LR.

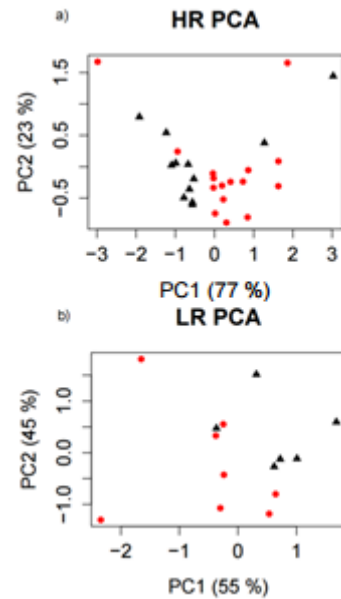


Figura 3. PCA aplicado a los grupos a) HR y b) LR.

Al optimizar los parámetros para el *kernel* del clasificador, los mejores resultados se obtuvieron con el *kernel* Laplaciano para el grupo HR, con una precisión (Prec) del 85.7%, y el *kernel* Anova para el grupo LR, con 91.8% de precisión, y elevados valores de sensibilidad (Sn) y especificidad (Es) (tabla 5). Las figuras 4 y 5 representan gráficamente la clasificación de los pacientes al comparar los diagnosticados con ICM vs DCM, para los grupos HR y LR, respectivamente.

	Kernel	σ	C	d	Prec	Sn	Es
HR	Laplace	0.16	1	-	85.7	83.3	87.5
LR	Anova	1	1	0.6	91.8	83.3	87.5

Prec: Precisión; Sn: sensibilidad; Es: Especificidad.

Tabla 5. Resultados de los kernels para el clasificador de los grupos HR y LR

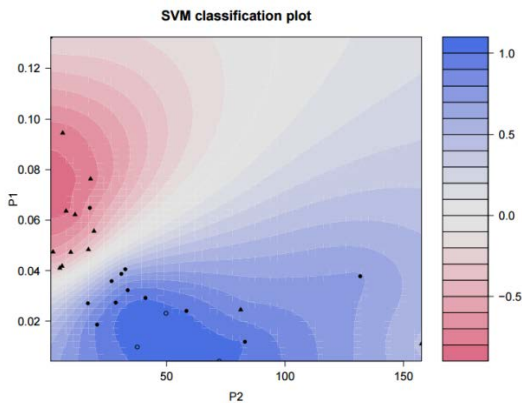


Figura 4. Clasificación de los grupos de pacientes ICM vs DCM, aplicando las SVM al grupo HR.

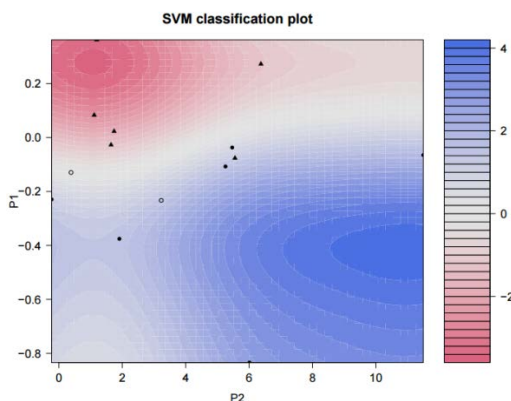


Figura 5. Clasificación de los grupos de pacientes ICM vs DCM, aplicando las SVM al grupo LR.

4. Conclusión

La información contenida en la variabilidad del ritmo cardíaco y la presión sanguínea presentaron las mejores diferencias al clasificar los grupos de pacientes isquémico y dilatado. La aplicación de las máquinas de soporte vectorial permiten una buena clasificación de los pacientes para cada grupo, con un buen compromiso entre la sensibilidad y la especificidad, correspondiente al 83.3% y 87.5%, respectivamente, en ambos casos.

Los resultados obtenidos ofrecen un mayor conocimiento de este tipo de pacientes, y permiten plantear nuevos modelos considerando información adicional relacionada con la situación clínica de los pacientes.

El uso de esta técnica como soporte diagnóstico es recomendable siempre y cuando se puedan replicar los resultados del presente estudio con una base de datos con un mayor número de pacientes, logrando una mayor potencia estadística.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la ayuda de la Secretaria d'Universitats i Recerca, del Departament d'Economía i Coneixement de la Generalitat de Catalunya (Grupo consolidado de recerca GRC 2014 SGR 1569). Los autores agradecen a los equipos médicos del Hospital de Santa Creu i Sant Pau, por su colaboración en la adquisición de las señales.

Referencias

- [1] Voss A, Schroeder R, Truebner S, Goernig M, Schirdewan A, Figulla H. Alternans of blood pressure and heart rate in patients with dilated cardiomyopathy. *Computers in Cardiology* 2006;33:421–424.
- [2] Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, et al. Acc/aha/esc 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the american college of cardiology/american heart association task force and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Circulation* 2006;114:e385–e484.
- [3] Voss A, Goernig M, Schroeder R, Truebner S, Schirdewan A, Figulla HR. Blood pressure variability as sign of autonomic imbalance in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology PACE* April 2012;35(4):471–9. ISSN 1540-8159.
- [4] Maron B, Rowin E, Casey S, Haas T, Chan R, Udelson J, Garberich R, Lesser J, Appelbaum E, Manning W, Maron M. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy \geq 60 years of age. *Circulation* 2013;127:585–593.
- [5] Okutucu S, Oto A. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives. *Cardiology Journal* 2010;17(3):219–229.
- [6] Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller H, Christ M. Prognostic significance of heart rate turbulence following premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:819–824.
- [7] Eddlemann E, Swartzell R, Vancroft W, Baldone J, Tucker M. The use of the systolic time intervals for predicting left ventricular ejection fraction in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1977;93:450–454.
- [8] Gillian R, Parnes W, Khan M, Bouchard R, Warbasse J. The prognostic value of systolic time intervals in angina pectoris patients. *Circulation* 1979;60:268–275.
- [9] Reant P, Dijos M, Donal E, Mignot A, Ritter P, Bordachar P, Santos PD, Leclercq C, Roudaut R, Habib S, Lafitte S. Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal twodimensional strain. *European Journal of Echocardiography* 2010;11:834–844.
- [10] Arcentales A, Voss A, Caminal P, Bayés-Genís A, Domingo MT, Giraldo BF. Characterization of Blood Pressure Signal considering Low and High Risk Stratification in Cardiomyopathy patients. *Computing in Cardiology* 2013; 40:795-798, 2013.