

Metodología de Alta Sensibilidad para Diagnóstico de Infartos

Pablo Daniel Cruces y
Pedro David Arini

Resumen

Cada año más del 30% de las defunciones son consecuencia de enfermedades cardiovasculares, representando la mayor causa de muerte en Argentina. De todas las patologías, la más común resulta ser el síndrome coronario agudo – daño, isquemia, infarto. Los métodos actuales de diagnóstico combinan estudios enzimáticos, efectivos sólo pocas horas luego del surgimiento de síntomas, e índices electrocardiográficos de baja sensibilidad. Las limitaciones presentes reducen la efectividad en la detección rápida impidiendo eventualmente un tratamiento temprano. En nuestra investigación se ha desarrollado un modelo matemático novedoso que cuantifica la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco mediante el procesamiento digital del vectorcardiograma en el cuerpo de los cuaterniones. Dicha velocidad está directamente relacionada a los caminos de conducción eléctrica del miocardio y su combinación con las velocidades lineales clásicas ha permitido el hallazgo de índices de muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infartos. La eficiencia y robustez del método permiten su simple aplicación a registradores Holter capaces de ser adquiridos por hospitales de bajos recursos. Esto generaría posibilidades de costo reducido para detectar tempranamente enfermedades cardíacas. Además, sería útil en el seguimiento de pacientes a largo plazo, mejorando significativamente los métodos preventivos locales.

Palabras clave: VCG, Velocidad del vector cardíaco, síndrome coronario agudo, infarto del miocardio.

Problemática y antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan el grupo de patologías no transmisibles que provoca la mayor cantidad de defunciones en Argentina y el mundo (Fig. 1). De todas las ECV, la más común resulta ser el síndrome coronario agudo - daño, isquemia, infarto [12]. En la actualidad, los métodos convencionales de diagnóstico se basan en una combinación de estudios enzimáticos e índices computacionales. Los primeros buscan principalmente incrementos significativos de Troponina en flujo sanguíneo y alcanzan los mejores valores predictivos dentro de las 12 y las 24 horas (ventana enzimática) posteriores al daño en el miocardio. Por otra parte, los índices computacionales se preocupan por hallar alteraciones en la señal del electrocardiograma (ECG) o del vectorcardiograma (VCG) - principalmente desviaciones del segmento ST y presencia de ondas Q. Lamentablemente, ambas metodologías presentan baja especificidad y sensibilidad de detección ya sea porque el paciente se encuentra fuera de la ventana enzimática o porque el ruido de medición, las incertidumbres de cómputo u otras patologías condicionan las señales de ECG y VCG. Esto limita ampliamente la aplicación rápida del tratamiento correcto [8,9,16]. Métodos de mayor complejidad suelen involucrar equipamiento cuyo costo sólo es alcanzable por una minoría reducida de hospitales.

Las alteraciones patológicas que se producen desde la hipoxia hasta la fibrosis post-infarto inducen incrementos en la resistencia axial entre miocitos cercanos que provocan la reducción de la velocidad de conducción eléctrica [10]. Este efecto se traduce en desvíos y reducciones de amplitud del vector eléctrico cardíaco que a la vez pueden ser registrados con el VCG.

Recientemente, hemos mostrado la utilidad del estudio de la velocidad de movimiento de la punta del vector cardíaco [5]. Particularmente, el agregado de la velocidad angular a una combinación de parámetros independientes alcanza los valores más altos de eficiencia en la detección de infartos en diferentes localizaciones. Asimismo, como mostramos en este trabajo, el estudio de las velocidades permite tanto el diagnóstico rápido (incluso fuera de la ventana enzimática) como también la detección de infartos previos, lo cual resulta de gran importancia en el seguimiento a largo plazo de pacientes cardiacos

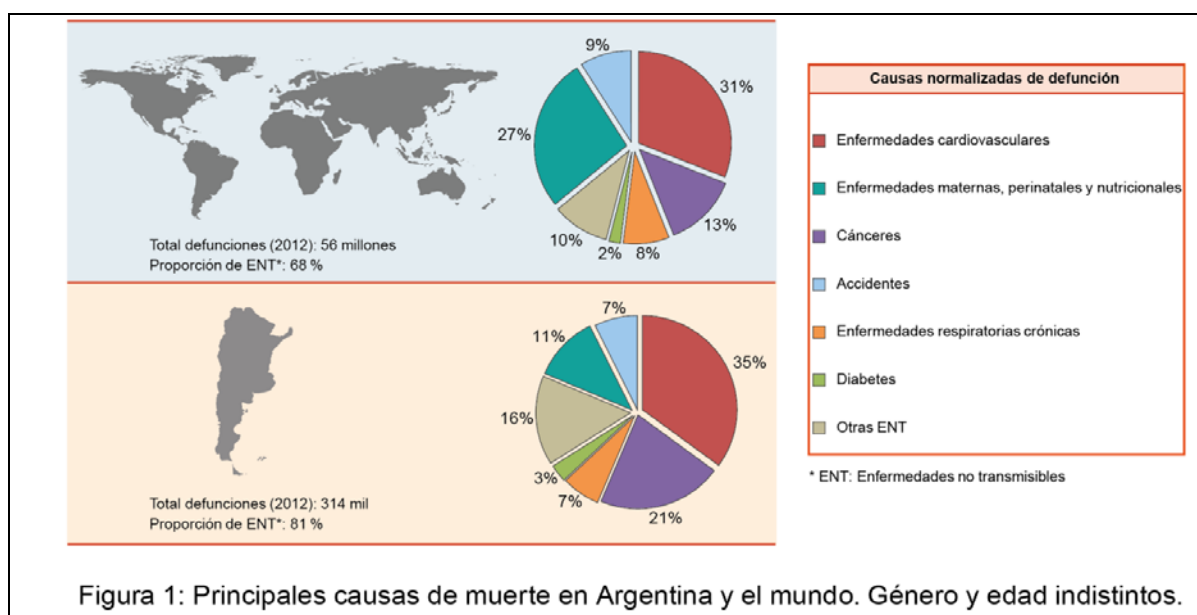


Figura 1: Principales causas de muerte en Argentina y el mundo. Género y edad indistintos.

Materiales y métodos

Población de estudio

El presente trabajo muestra un estudio sobre la base de datos Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) la cual fue adquirida por el Departamento de Cardiología de la Universidad Clínica Benjamín Franklin en Berlín, Alemania. La misma es ofrecida a los usuarios de Physionet de forma pública [4,7]. La base incluye registros de ECG y VCG de 290 sujetos (52 sanos) adquiridos entre 1 día y dos meses posteriores al daño (edad desde 17 hasta 87 años y 28% mujeres). Se constituyen dos grupos patológicos: 93 pacientes infartados con registros tempranos menores a 7 días (INF7) y 46 pacientes con registros tardíos posteriores a los 45 días de la injuria (INF45).

Registros VCG

En la Figura 2 se muestra la disposición habitual de electrodos para el registro del VCG. En las señales características XYZ pueden apreciarse la depolarización ventricular (complejo QRS) y la repolarización ventricular (onda T). Dichas señales pueden conjugarse para construir un bucle tridimensional sobre el cual se desplaza la punta del vector eléctrico cardíaco. La forma de onda característica de las velocidades propias del vector se muestra también en la Figura 2.

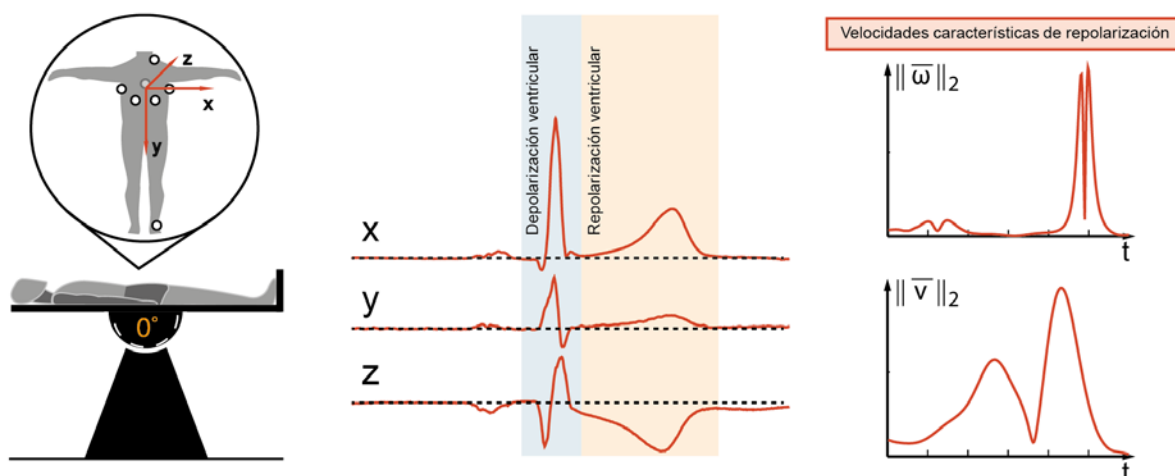


Figura 2: Vectorcardiograma. Posición de electrodos y señales características.

Cuaterniones

Mientras que la velocidad lineal de la punta del vector eléctrico cardíaco puede obtenerse fácilmente por diferenciación de las señales XYZ, la velocidad angular presenta dificultades adicionales. Los métodos convencionales deben ser evitados pues el empleo de funciones trascendentales conduce a una incertidumbre de propagación demasiado elevada [3]. Algunos autores han propuesto solucionar este inconveniente a partir de una aproximación lineal de la expansión en serie de potencias del coseno. Si bien este método funciona adecuadamente en el complejo QRS, también se requiere una velocidad mínima de 2 grados por milisegundo. Asimismo, la determinación de la orientación resulta críticamente afectada en presencia de señales de baja amplitud [15]. Nuestra propuesta consiste en introducir una solución más general obteniendo la velocidad angular en el cuerpo no

conmutativo de los cuaterniones [5]. Esta metodología presenta ventajas significativas en la velocidad de cómputo de rotaciones como así también alta estabilidad y robustez frente al ruido [3].

En la Figura 3, se presenta un ejemplo de construcción de un cuaternión para la rotación de un punto P_1 una cantidad α en la dirección del vector normal \vec{n}_1 del plano formado por $\{\vec{u}_1; \vec{u}_2\}$. \bar{q} representa la conjugación de las tres unidades imaginarias.

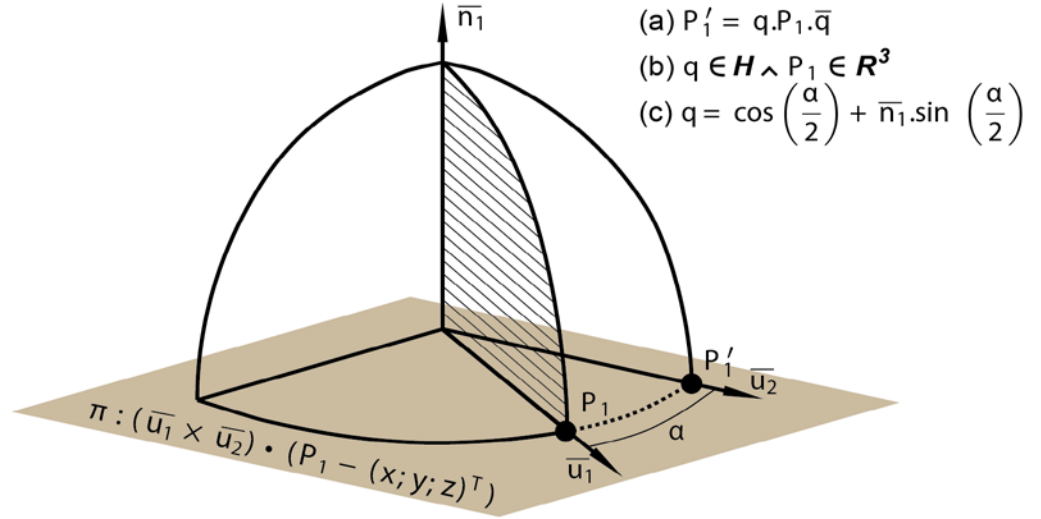


Figura 3: Rotación 3D de un punto P_1 un ángulo α . (a) Producto cuaterniónico compuesto para rotación; (b) q subyace en el espacio cuaterniónico \mathbf{H} mientras que P_1 subyace en el espacio tridimensional; (c) Cada cuaternión posee una parte real asociada a la cantidad de rotación y una parte imaginaria asociada al eje de giro normal al plano π del movimiento.

Para la construcción de los cuaterniones a lo largo de los bucles de depolarización y repolarización ventricular puede hacerse uso de las definiciones de producto escalar y vectorial,

$$P_i \cdot P_{i+1} = \|P_i\|_2 \cdot \|P_{i+1}\|_2 \cdot \cos(\alpha) \quad (1)$$

$$P_i \times P_{i+1} = \|P_i\|_2 \cdot \|P_{i+1}\|_2 \cdot \sin(\alpha) \cdot \vec{n}_1 \quad (2)$$

donde P_i y P_{i+1} representan un par de puntos consecutivos en el espacio XYZ normalizado a la esfera unitaria en la i -ésima muestra. Cada cuaternión tiene entonces una parte escalar asociada a la cantidad angular a rotar y una parte vectorial que representa el vector normal instantáneo.

$$\mathbf{q}_i = (P_i \cdot P_{i+1}; P_i \times P_{i+1}) \quad (3)$$

Finalmente, puede obtenerse la velocidad angular a través de la resolución de la ecuación diferencial de Poisson:

$$\dot{\mathbf{q}}_i = \frac{1}{2} \cdot \vec{\omega}_i \cdot \mathbf{q}_i^{-1} \quad (4)$$

siendo \mathbf{q}_i^{-1} la inversa del quaternion que se logra a partir del cociente de su conjugado y su norma al cuadrado.

Algoritmo

Para la construcción del índice de velocidad que será de utilidad para la detección de infartos, se deben computar ambas velocidades y elegir parámetros clave con gran significancia estadística.

Primeramente, se aplica a la señal de VCG un filtro Butterworth bidireccional pasa altos de 0,5Hz para corregir la línea de base afectada por la respiración que acerca y aleja los electrodos del pecho constantemente. Luego, se seleccionan dos ventanas, una centrada en el complejo QRS y otra en la onda T, con el fin de separar las señales de depolarización de la de repolarización. Se aplican respectivamente filtros pasa bajos de 45Hz y 20Hz. Las ubicaciones de las ondas se detectan con un método basado en transformada Wavelet [11].

Dado que los daños en el tejido afectan la velocidad de conducción de cada latido [10] y dado que hemos mostrado que dicha alteración se refleja en el VCG [5], se computan sobre un promedio de 10 latidos y para cada ventana las señales de velocidad angular y lineal como se explicó en la sección previa. Entonces, se computan la *norma 1* de las componentes de cada una de las señales y los máximos de la *norma 2* de cada una:

$$\omega_{MAX} = \max(|\vec{\omega}|) = \max(\|\vec{\omega}_i\|_2) \quad , \quad \forall i_{ésima} \text{ muestra} \quad (5)$$

$$\omega_{E\alpha} = \|\omega_\alpha\|_1 = \sum_{\forall i} \omega_{\alpha i} \quad , \quad \forall i_{ésima} \text{ muestra} \quad , \quad \alpha \in \{x, y, z\} \quad (6)$$

$$v_{MAX} = \max(|\vec{v}|) = \max(\|\vec{v}_i\|_2) \quad , \quad \forall i_{ésima} \text{ muestra} \quad (7)$$

$$v_{E\alpha} = \|v_\alpha\|_1 = \sum_{\forall i} v_{\alpha i} \quad , \quad \forall i_{ésima} \text{ muestra} \quad , \quad \alpha \in \{x, y, z\} \quad (8)$$

Índice de velocidad

Partiendo de un estudio estadístico sobre las poblaciones mencionadas en la Sección 2.1, se determinan los parámetros con mayor significancia que diferencien sujetos sanos de pacientes infartados. Mediante un test de Wilcoxon obtenemos los valores de p para cada variable (Ecs. 5 a 8). Posteriormente se seleccionan los parámetros más significativos para construir un discriminante lineal que constituirá el índice de velocidad (ICVV, del inglés index of cardiac vector velocity).

Resultados

En la Figura 4, se muestran los valores en media y SEM de los parámetros de velocidad (Ecs. 5 a 8) tanto para la población sana como para las poblaciones enfermas. Mientras que en la señal de depolarización (complejo QRS) se han encontrado diferencias significativas ($p < 10^{-5}$) sólo en la velocidad lineal máxima, en la señal de repolarización (onda T) se han hallado también diferencias significativas en las velocidades angulares.

Si bien cada uno de estos parámetros presenta de forma independiente altos valores de sensibilidad y especificidad (cercaos al 90%), los mismos son niveles equivalentes a los que aparecen en el estado del arte. A fin de lograr una mejora importante se computa el índice de velocidad del vector cardíaco (ICVV) a partir de un discriminador lineal como se mencionó en la Sección 2.5. Las constantes se ajustan simplemente para asegurar órdenes de magnitud semejantes:

$$ICVV = 100. \omega_{E_y}(T) + 10. v_{MAX}(T) + 1. v_{MAX}(QRS) \quad (9)$$

Finalmente, en la Figura 5 se muestran los resultados estadísticos del ICVV (Ec. 9). Si bien el índice muestra mejores resultados para los infartos recientes, ambas poblaciones patológicas alcanzan áreas bajo la curva ROC mayores al 98%. El valor de significancia resultó menor a 10^{-20} .

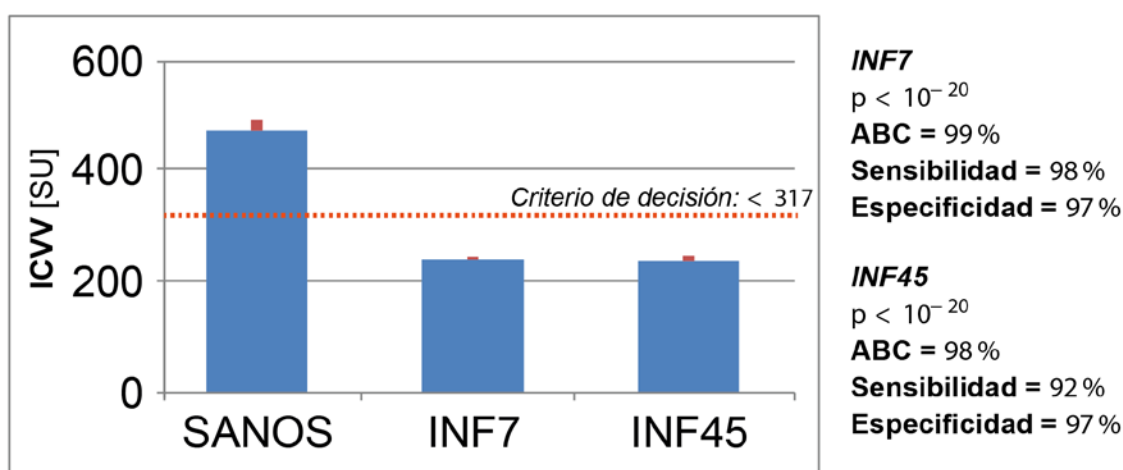


Figura 5: resultados estadísticos del ICVV

Discusión

Hemos presentado un método robusto para la extracción de patrones de velocidad angular. Los parámetros extraídos de dichos patrones pueden ser combinados con los parámetros lineales clásicos para lograr índices con alto rendimiento de detección [5]. Adicionalmente, el cómputo en el cuerpo cuaterniónico provee una robustez frente al ruido, las interferencias y las incertidumbres de medición propagadas por el cálculo [3]. Esto resulta de vital importancia ya que permite embeber el código en registradores portátiles que suelen presentar grandes impurezas en las señales. Adicionalmente, elimina las dificultades presentadas por otros métodos en cuanto al cómputo en señales de baja amplitud y altas velocidades [15,14]. Los niveles de sensibilidad y especificidad alcanzados (Fig. 5) muestran una ventaja importante que puede ser aprovechada por hospitales de bajos recursos al favorecer el diagnóstico temprano reduciendo el costo de equipamientos de avanzada.

Por otra parte, algunos autores han señalado que en los seguimientos a largo plazo, las alteraciones pos-infarto en el ECG tienden a restablecerse al nivel isoelectrico normal como parte de un proceso de remodelado eléctrico [13,2,6,1]. Este fenómeno reduce la

sensibilidad de detección de infartos previos. Dados los resultados observados en las Figuras 4 y 5, el ICVV y los parámetros de velocidad presentan entonces una utilidad adicional: La detección de infartos antiguos que pudieran ser desconocidos por el paciente y su consecuente influencia en el diagnóstico de riesgo de surgimiento de arritmias ventriculares malignas.

Conclusión

El innovador estudio de la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco a través del cómputo en el cuerpo de los cuaterniones otorga ventajas significativas en el diagnóstico temprano y seguimiento a largo plazo de pacientes infartados. Asimismo, la robustez y la alta eficiencia del método muestran un resultado prometedor en la aplicación a registradores portátiles de bajo costo representando una oportunidad para los hospitales locales de bajos recursos.

Agradecimientos

Al CONICET, en el marco del proyecto PIP #538, Argentina. A la Secretaría de Investigación y Doctorado, Facultad de Ingeniería, UBA, por la dedicación y el compromiso en el desarrollo del primer ciclo de los Seminarios de Vinculación y Transferencia. Al Diseñador Gráfico Maehama, J. A. por sus enseñanzas y consejos en el desarrollo de las gráficas de mis presentaciones.

Referencias

- [1] P. Arini and E. Valverde. Beat-to-beat electrocardiographic analysis of ventricular repolarization variability in patients after myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 49:206–213, 2016.
- [2] F. Asch, C. Shah S, Rattin, S. Swaminathan, A. Fuisz, and L. J. Lack of sensitivity of the electrocardiogram for detection of old myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance imaging study. *Am Heart J*, 152(4):742–748, 2006.
- [3] B. Barsky, editor. *Rethinking Quaternions. Theory and Computation*. Morgan & Claypool, California, 2010.
- [4] R. Boussejot, D. Kreiseler, and A. Schnabel. Nutzung der ekg-signaldatenbank cardiodat der ptb über das internet. *Biomedizinische Technik*, 1(317), 1995.
- [5] P. Cruces and P. Arini. A novel method for cardiac vector velocity measurement: Evaluation in myocardial infarction. *Biomed Signal Proc and Control*, 28:58–62, 2016.
- [6] M. Cutler, D. Jeyaraj, and D. Rosenbaum. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 32(3):174–180, 2011.
- [7] A. Goldberger, L. Amaral, L. Glass, J. Hausdorff, P. Ivanov, R. Mark, J. Mietus, G. Moody, C.-K. Peng, and H. Stanley. Physiobank, Physiokit, and Physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23):e215–e220, 2000.
- [8] N. Herring and D. Paterson. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: Past, present and future. *Q J Med*, 99:219–230, 2006.
- [9] J. Hoekstra, B. O'Neill, Y. Pride, C. Lefebvre, D. Diercks, W. Peacock, G. Fermann, C. Gibson, D. Pinto, J. Giglio, A. Chandra, C. Cairns, M. Konstam, J. Massaro, and M. Krucoff. Acute detection

of ST-elevation myocardial infarction missed on standard 12-lead ECG with a novel 80-lead real-time digital body surface map: Primary results from the multicenter OCCULT MI trial. *Ann Emerg Med*, 54(6):780–788, 2009.

[10] P. Macfarlane, A. Van Oosterom, O. Pahlm, P. Kligfield, M. Janse, and J. Camm, editors. *Comprehensive Electrocardiology*, volume 3, chapter 23, pages 1108–1112. Springer, 2011.

[11] J. Mendieta. Algoritmo para el delineado de señales electrocardiográficas en un modelo animal empleando técnicas avanzadas de procesamiento de señales. *Electrical Engineering Thesis*, Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.

[12] W. H. Organization. Noncommunicable diseases country profiles. www.who.int, 2014.

[13] J. Pinto and P. Boyden. Electrical remodeling in ischemia and infarction. *Cardiovasc Res*, 42:284–297, 1999.

[14] D. Romero, J. Martínez, P. Laguna, and E. Pueyo. Ischemia detection from morphological QRS angle changes. *Physiol Meas*, 37:1004–1023, 2016.

[15] V. Starc and T. Schlegel. Change in angular velocity at the end of the QRS loop aids the electrocardiographic detection of acute inferior myocardial infarction. *Computing in Cardiology*, 42:601–604, 2015.

[16] Z. Zhelev, C. Hyde, E. Youngman, M. Rogers, S. Fleming, T. Slade, H. Coelho, T. Jones-Hughes, and V. Nikolaou. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *B Med J*, 350:1–14, 2015.

Pablo Daniel Cruces^{a,b,*} y Pedro David Arini^{a,b}

^a *Instituto de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, UBA, Argentina*

^b *Instituto Argentino de Matemática, ‘Alberto P. Calderón’, CONICET, Argentina*

* *Correspondencia a: Paseo Colón 850 - Piso 4 IIBM, CABA (C1063ACV), Argentina.*

Tel.: +54 11 4343 0092 int. 1079. e-mail: pcruces@fi.uba.ar.