

DINÁMICA NO LINEAL PARA CARACTERIZAR LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDÍACO EN PACIENTES CHAGÁSICOS

P. Guillén^{1,2}, M. Vallverdú¹, R. Rojas³, D. Jugo³, H. Carrasco⁴, P. Caminal¹

¹ Dept. ESII, Centre de Reserca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España
(Email: pguillen@creb.upc.es)

² Centro de Cálculo Científico Universidad de Los Andes, CeCalCULA, Mérida, Venezuela

³ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

⁴ Centro Cardiovascular, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una enfermedad tropical que tiene un ciclo evolutivo complejo, cuyo principal factor de pronóstico es la presencia y extensión de daño miocárdico durante los estadios evolutivos de la enfermedad. El objetivo de este estudio es la aplicación de un nuevo método de dinámica simbólica y su comparación con el método de la entropía aproximada, de manera que, con los índices obtenidos detectar diferencias en la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) de pacientes chagásicos de acuerdo al grado de daño miocárdico. Los tacogramas (series RR) fueron obtenidos de señales ECG de alta resolución (ECGAR). Al aplicar la prueba estadística U de Mann-Whitney entre un grupo de sujetos sanos (grupo de control) y los grupos de pacientes chagásicos, se determinaron diferencias estadísticamente significativas cuando todos los grupos fueron comparados ($p < 0.05$). Se puede concluir que métodos del análisis no lineal podrían ser utilizados para caracterizar y diferenciar entre pacientes chagásicos y entre pacientes chagásicos y sujetos sanos, los cuales como métodos de diagnóstico cardiológico no invasivo, permitirían explorar las manifestaciones clínicas y del pronóstico de los pacientes chagásicos debido a la extensión y severidad del daño miocárdico a través de la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: *dinámica no lineal, variabilidad del ritmo cardíaco, enfermedad de chagas.*

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de muerte a nivel mundial y aproximadamente la mitad de estas muertes ocurren de forma repentina. La mayoría de estos fallecimientos súbitos están relacionados con arritmias que conducen a un paro cardíaco o a una fibrilación ventricular.

Una de las enfermedades cardiovasculares que en la actualidad afecta a unos 25 millones de personas de Centro y Sur América es la enfermedad de Chagas. Aproximadamente un tercio de esta población desarrollarán miocarditis chagásica en una fase crónica de la infección, que puede conducir a la muerte súbita por taquicardia ventricular o bloqueos del sistema de conducción del corazón [1].

Durante las últimas dos décadas la variabilidad del ritmo cardíaco HRV (en inglés Heart Rate Variability) ha

despertado un creciente interés como método de diagnóstico no invasivo de distintas patologías cardiovasculares. Las primeras observaciones de dinámica no lineal y comportamiento caótico en los sistemas fisiológicos se van a realizar a finales de la década de los setenta y principio de los ochenta [2-4] del siglo pasado. A finales de los ochenta y principio del noventa [5-10], se desarrolla una hipótesis sobre la naturaleza y aparente comportamiento caótico de la HRV. La aplicación de nuevos métodos de diagnóstico cardiológico en los últimos años, ha permitido estudiar mejor a los pacientes cardiopatas, y a la vez, comenzar a explorar las formas “incipientes” de la enfermedad. El factor determinante de las manifestaciones clínicas y del pronóstico de los pacientes chagásicos es la extensión y severidad del daño miocárdico, el cual precede y acompaña siempre a otras alteraciones funcionales cardíacas. Existen numerosos métodos que permiten su cuantificación: los denominados invasivos, que necesitan penetrar la piel, generan información adecuada y reproducible, pero representan algún riesgo para el paciente, son costosos y obviamente no aplicables a estudios de grandes contingentes de población, los no invasivos, en cambio, son de “fácil” aplicabilidad, sin riesgo y posiblemente menos costosos, pero sus resultados necesitan ser validados mediante la comparación con los métodos invasivos. A través del empleo de varios de ellos, el Centro Cardiovascular de la Universidad de Los Andes, ha desarrollado una clasificación clínica de los pacientes con enfermedad de Chagas en su fase crónica, basada en el grado de daño miocárdico, que ha permitido ubicarlos en diferentes estadios evolutivos [11]. A pesar de las investigaciones realizadas, los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la fase crónica todavía no son bien comprendidos. Con el uso de la electrocardiografía de alta resolución, (ECGAR), y el análisis de la HRV se espera poder avanzar en el conocimiento de la enfermedad [12]. La ECGAR es un método no invasivo que ha permitido identificar pacientes propensos a sufrir taquicardias ventriculares basándose en la detección de potenciales tardíos (PT) [13]. El análisis de la HRV ha permitido evaluar el balance autonómico cardíaco. Los desbalances en el sistema nervioso autonómico han sido propuestos como un posible mecanismo que produce fibrilación ventricular y paro cardíaco súbito en pacientes con enfermedades cardiovasculares [14, 15]. Estudios recientes mediante métodos de dinámica simbólica [16], han mostrado que una baja HRV está relacionada a un aumento de riesgo para diferentes arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca. Estos fenómenos están asociados con una complejidad

decreciente de la dinámica de los latidos. La entropía es un concepto que especifica aleatoriedad y predicción de los sistemas [17]. El algoritmo de la entropía aproximada [18] ofrece un cálculo rápido de la regularidad en las señales biológicas, el cual podría ser potencialmente aplicado para caracterizar el aumento de regularidad en la HRV de sujetos patológicos [18].

El propósito del presente estudio es la aplicación de un nuevo método de dinámica simbólica y su comparación con el método de la entropía aproximada, para analizar la HRV de un grupo de sujetos sanos ($n=18$) y tres grupos de pacientes chagásicos, grupo Ia ($n=14$), grupo Ib ($n=16$) y grupo II ($n=15$), de manera que, estos índices podrían ser utilizados para caracterizar y clasificar pacientes chagásicos, además de ser utilizados como métodos de diagnóstico cardiológico no invasivos que permitirían explorar las manifestaciones clínicas y del pronóstico de los pacientes chagásicos debido a la extensión y severidad del daño miocárdico a través de la evolución de la enfermedad

2. METODOLOGÍA

Procesamiento de la señal ECG: Las señales ECGAR, ($f_m = 1000$ Hz, $AB = 0.5 - 10^3$ Hz y duración del registro 10 minutos), utilizadas en este trabajo, fueron adquiridas mediante un sistema de adquisición y procesado desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Los Andes, (Sistema Potardio) [19]. Este sistema de promediado, detecta los complejos QRS y genera los intervalos RR (tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos), a tal secuencia de intervalos RR se le conoce como tacograma y a partir del mismo es posible desarrollar diversos algoritmos de análisis que producen información muy importante acerca del funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Los tacogramas a analizar contienen en su mayoría 300 intervalos RR. En la figura 1, se muestran 2 tacogramas para un sujeto sano y un paciente chagásico del grupo II, respectivamente.

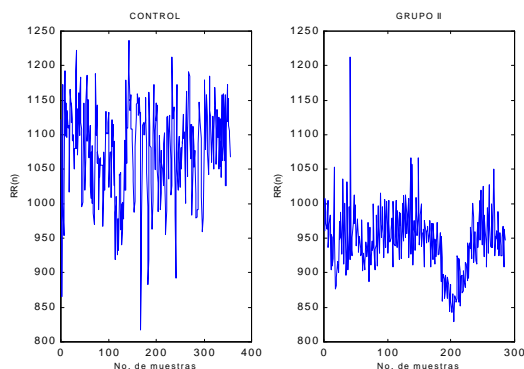


Fig. 1. Tacograma de los intervalos RR para un sujeto de control y un paciente chagásico del grupo II.

Grupo de pacientes y grupo de control: Para este trabajo se han seleccionado ECGAR de 18 sujetos sanos, edad 47 ± 5 años (grupo de control), 14 pacientes chagásicos del grupo Ia, edad 37 ± 13 años, 16 pacientes chagásicos del grupo Ib, edad 37 ± 9 años y 15 pacientes chagásicos del grupo II, edad 44 ± 12 años, del Centro Cardiovascular de la Universidad de Los Andes.

Clasificación de los pacientes chagásicos: A continuación se presentará la clasificación propuesta para los pacientes chagásicos en la fase crónica, ésta se basa en el diagnóstico del daño miocárdico a través de la biopsia, la cineventriculografía, el electrocardiograma y el examen clínico [11]; *Grupo Ia:* Sujetos asintomáticos, con ECG y cineventriculograma normales, considerados como no portadores de daño miocárdico; *Grupo Ib:* Pacientes asintomáticos, con ECG normal y evidencias de daño miocárdico segmentario incipiente en el cineventriculograma izquierdo, particularmente asinergia anteroapical; *Grupo II:* Pacientes con ECG anormal (arritmias, principalmente ventriculares y/o trastornos de conducción y trastornos inespecíficos de repolarización) y evidencias cineventriculográficas de daño miocárdico difuso, pero sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Dinámica simbólica: El principio básico de dinámica simbólica es transformar una serie temporal en una secuencia de símbolos. Esto provee un modelo para las órbitas del sistema dinámico vía un espacio de sucesiones. Dado un conjunto de datos X (los intervalos RR consecutivos) la secuencia de símbolos es obtenida cuantificando X en cajas etiquetadas con un símbolo. Calculando atributos de la secuencia de símbolos puede revelar características no lineales de la serie temporal original y el sistema dinámico examinado. Las secuencias de símbolos serán estimadas de acuerdo al siguiente algoritmo: Una ventana de longitud M muestras es ajustada sobre el primer valor de la serie. Dentro de la ventana de M muestras se determinan las diferencias consecutivas muestra a muestra. Todas las diferencias menores que la desviación estándar, sd , de los valores en la ventana son consideradas. El resultado da un símbolo s_x y la ventana es movida al segundo valor de la serie y el procedimiento comienza de nuevo para obtener el próximo símbolo. La fórmula matemática para este procedimiento es:

$$s_j = \sum_{i=1}^{M-1} \begin{cases} 0 & \text{if } |x_i^j - x_{i+1}^j| \geq a * sd \\ 1 & \text{if } |x_i^j - x_{i+1}^j| < a * sd \end{cases} \quad j = 1, \dots, N - M + 1 \quad (1)$$

donde N es la longitud de la serie RR y a es un parámetro usado para filtrar la desviación estándar de los M valores que constituyen la ventana. Un histograma es construido de la secuencia de símbolos s_j . El número de ocurrencias de cada símbolo S_k , $k = 0, 1, \dots, M - 1$, es el parámetro propuesto para caracterizar la complejidad. Obtenidas las secuencias de símbolos, histogramas fueron generados para cada conjunto de intervalos RR en el grupo de control y los diferentes grupos de pacientes chagásicos. La figura 2 muestra los histogramas de un sujeto de control y un paciente chagásico del grupo II, respectivamente. Estos histogramas fueron obtenidos considerando una ventana de longitud $M = 20$ latidos. El algoritmo presentado en este trabajo permite detectar los cambios de complejidad de la HRV a través de los intervalos RR. Para caracterizar la regularidad, el número de ocurrencias de cada símbolo S_k , $k = 0, 1, \dots, M - 1$, permitiría explorar las manifestaciones clínicas y de pronóstico de los pacientes

chagásicos debido a la extensión y severidad de daño miocárdico a través de la evolución de la enfermedad.

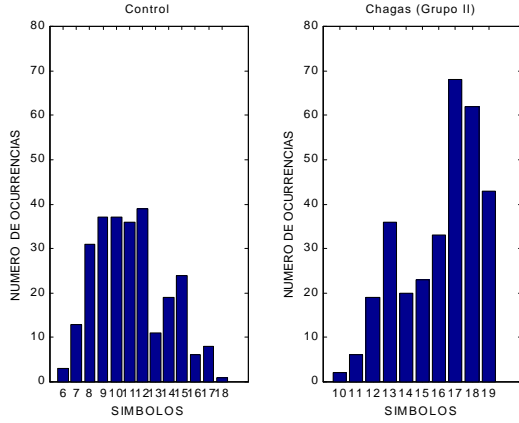


Fig. 2. Histogramas de las secuencias de símbolos de la HRV para un sujeto de control y un paciente chagásico del grupo II. Los símbolos obtenidos cuantifican la diferencia entre los histogramas.

Entropía aproximada: La entropía aproximada cuantifica la predicción de valores subsiguientes de una serie temporal basada en el conocimiento de los valores previos de la serie temporal [17]. En una serie temporal perfectamente regular (manteniendo cierto orden) el conocimiento de los valores previos posibilita la predicción de los valores subsiguientes. El valor de la entropía aproximada podría ser cero. Por ejemplo, en una serie temporal perfectamente regular como la siguiente; 0, 0, 1, 0, 0, 1,..., conociendo que los dos valores previos fueron 0 y 0 posibilita la predicción que el valor subsiguiente sea 1. Con un aumento de la irregularidad, aún conociendo los valores previos, la predicción del valor subsiguiente podría ser errónea. El valor aproximado aumentaría. A continuación se presenta el algoritmo para calcular la entropía aproximada:

$$EnAp = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \quad (2)$$

donde $\Phi^m(r)$ es definida como

$$\Phi^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \cdot \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r), \quad (3)$$

y $C_i^m(r)$ está dada por

$$C_i^m(r) = \frac{(\text{número de } j \text{ tal que } d[\mathbf{x}(i), \mathbf{x}(j)] \leq r)}{(N - m + 1)} \quad (4)$$

donde $\mathbf{x}(i)$ y $\mathbf{x}(j)$ son vectores definidos por

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(i) &= [x(i), \dots, x(i + m - 1)] \\ \mathbf{x}(j) &= [x(j), \dots, x(j + m - 1)] \end{aligned} \quad (5)$$

de una serie temporal $x(1), x(2), \dots, x(N)$ y d se refiere a la métrica usual, para una descripción más detallada véase [17]. El valor de la entropía aproximada como una medida relativa (no absoluta), depende de tres parámetros: la longitud de la ventana usada (N), el número de valores previos usados para la predicción del valor siguiente (m), y

un nivel de filtro (r). El filtro, r , es usado como un tamaño relativo, es decir, se expresa como parte de la desviación estándar de los N valores que constituyen la ventana [17].

3. RESULTADOS

De una manera de distinguir entre los diferentes grupos con las variables medidas en el dominio del tiempo, y mediante los métodos de dinámica simbólica y entropía aproximada, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, considerando diferencias estadísticamente significativas entre las variables cuando ($p < 0.05$). Los resultados obtenidos para las variables medidas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar del tacograma, son presentados en la Tabla I. Se realizaron discriminaciones entre el grupo de control (NRM) y los diferentes grupos de chagásicos, y entre los grupos de pacientes chagásicos y no se obtuvo diferencia al determinar los valores clásicos de la variabilidad del ritmo cardíaco en el dominio del tiempo, lo que coincide con [12].

Tabla I

Variables	NRM	grupo Ia	grupo Ib	grupo II
media (ms)	912±151	865±156	907±182	900±128
sd (ms)	37±14	52±36	40±19	56±55

Medidas clásicas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar. Los resultados son presentados en términos de media y desviación estándar. (sd = desviación estándar, ms = milisegundos).

Para el análisis de dinámica simbólica $a = 1$ y $M = 20$ latidos, han sido considerados como el nivel de filtro de la desviación estándar y el tamaño de la ventana, respectivamente. En la Tabla II se muestra el número de ocurrencias de los símbolos que discriminan entre los grupos.

Tabla II

Indices	NRM	grupo Ia	grupo Ib	grupo II	Valor-p
S_{11}	27 ± 14	23 ± 18	28 ± 22	16 ± 18	NRM,II 0.02
S_{12}	32 ± 12	28 ± 20	26 ± 19	16 ± 12	NRM,II 0.0005
S_{17}	24 ± 22	27 ± 23	17 ± 16	38 ± 23	Ib,II 0.01
S_{19}	5 ± 12	19 ± 30	17 ± 39	18 ± 21	NRM,II 0.003

Símbolos que mejor discriminan entre el grupo de control (NRM) y los grupos de pacientes chagásicos, considerando $M = 20$ latidos. Los resultados son presentados en términos de media y desviación estándar.

El símbolo que mejor discrimina es S_{12} , $p=0.0005$, con un mayor número de ocurrencias en el grupo de control que en el grupo II. Adicionalmente, se puede observar que los símbolos S_{11} ($p=0.02$) y S_{19} ($p=0.003$) discriminan también entre estos dos grupos.

El símbolo S_{19} presenta un mayor número de ocurrencias en el grupo II que en el grupo de control, lo cual muestra un aumento de regularidad de la HRV de acuerdo al grado de daño miocárdico. El símbolo S_{17} discrimina entre el grupo Ib y el grupo II, $p=0.01$, el cual tiene un mayor número de

ocurrencias en el grupo II y de nuevo se manifiesta un aumento de regularidad de la HRV.

Para estimar la entropía aproximada se han escogido los siguientes parámetros $a = 1$, $m = 2$ y M igual a la longitud total del tacograma (serie RR). En la Tabla III se muestran los valores de la entropía aproximada para el grupo de control y los diferentes grupos de pacientes chagásicos. Como se puede observar en la Tabla III, el grupo de control y el grupo Ib presentan valores más elevados de la entropía aproximada que el grupo II, con un nivel de diferencia estadística $p=0.007$ y $p=0.04$, respectivamente. En general, puede observarse que el grupo de control presenta un valor más alto de la entropía aproximada que en los diferentes grupos de pacientes chagásicos, lo cual muestra una mayor irregularidad de la HRV en los sujetos sanos.

Tabla III

Indices	NRM	grupo Ia	grupo Ib	grupo II	Valor-p
<i>EnAp</i>	0.42	0.35	0.39	0.30	NRM,II
	\pm	\pm	\pm	\pm	0.007
	0.10	0.17	0.15	0.14	Ib,II
					0.04

Valores de la entropía aproximada para los grupos estudiados. Los resultados son presentados en términos de media y desviación estándar.

4. CONCLUSIONES

El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) presentado en este trabajo, se ha orientado a la aplicación de métodos de la dinámica no lineal como métodos no invasivos, los cuales permiten la obtención de unos índices para caracterizar los cambios de complejidad entre sujetos sanos y pacientes chagásicos, y entre los estadios evolutivos de los pacientes chagásicos (grupo Ia, grupo Ib y grupo II) a medida que avanza el daño miocárdico.

El nuevo método de dinámica simbólica presentado en este trabajo permite obtener unos índices (símbolos) los cuales caracterizan la HRV de los pacientes chagásicos mostrando una regularidad de la HRV a medida que avanza el daño miocárdico y cuyos resultados son plausibles con los obtenidos mediante el método de la entropía aproximada con respecto a una cuantificación de la regularidad de la HRV con este método.

Los métodos tradicionales en el dominio del tiempo (media y desviación estándar de la serie RR) no son suficientes en la descripción de los cambios dinámicos de la variabilidad cardíaca, en vista de la complejidad del sistema cardíaco características no lineales en la regulación autonómica han de ser asumidas. Así, índices como los que se han presentado en este estudio pueden caracterizar procesos complejos y sirven para investigar los aspectos dinámicos de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes chagásicos.

En conclusión, los resultados obtenidos de dinámica simbólica y entropía aproximada nos confirman que estas técnicas podrían ser usadas para caracterizar y diferenciar entre sujetos sanos y pacientes chagásicos.

REFERENCIAS

- [1] H. Carrasco, H. Parada, L. Guerrero, M. Duque. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas disease. *Int J Cardiol*; 43:27-38, 1994.
- [2] M. Mackey, L. Glass. Oscillation and chaos in physiological system. *Science*, 197, 287-289, 1977.
- [3] M. Guevara, L. Glass, A. Shrier. Phase locking period doubling bifurcations and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. *Science*, 214, 1350-1353, 1981.
- [4] M. Guevara, L. Glass, M. Mackey. Chaos in neurobiology. *Trans. IEEE Systems, Man and Cybernetics*, 13, 790-798, 1983.
- [5] A. Goldberger, B. West. Fractals in physiology and medicine. *Yale J. Biol. Med.*, 60, 421-435, 1987.
- [6] A. Goldberger. Cardiac chaos. *Science*, 243, 1419, 1989.
- [7] A. Goldberger. Non-linear dynamics, fractals and chaos: Applications to cardiac electrophysiology. *Ann. Biomed. Eng.*, 18, 195-198, 1990.
- [8] A. Goldberger, D. Rigney, B. West. Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am.*, 262, 42-49, 1990.
- [9] B. West. Fractal Physiology and Chaos in Medicine. World Scientific, Singapore, 1990.
- [10] B. West. Fractal forms in physiology. *Int. J. Mod. Phys. B*, 4, 1629-1669, 1990.
- [11] H. Carrasco, J. Barboza, G. Inglessis, A. Fuenmayor, C. Molina. Left ventricular cineangiography in Chagas disease: detection of early myocardial damage, *Am Heart J*; 104:595-602, 1982.
- [12] H. Carrasco, D. Jugo, R. Medina, C. Castillo, P. Miranda. Electrocardiograma de alta resolución y variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes chagásicos crónicos, *arch inst cardiol mex vol 67: 277-285*, 1997.
- [13] P. Hall, E. Atwood, V. Froelicher. The signal average surface electrocardiogram and the identification of the late potentials, *Progress in Cardiovascular disease*, Vol. XXXI N° 4, pp. 295-317, January/February, 1989.
- [14] C. Dougherty, R. Burr. Comparison of Heart Rate Variability in Survivors of Sudden Cardiac arrest", *Am J Cardiol*: 70:441-448, 1992.
- [15] E. Láng, P. Caminal, G. Horváth, R. Jané, M. Vallverdú, I. Slezsák, A. Bayés de Luna. Spectral analysis of heart period variance (HPV), a tool to stratify risk following myocardial infarction. *Journal of Medical Engineering & Technology* 22: 248-256, 1998.
- [16] N. Wessel, C. Ziehm, J. Kurths, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, A. Voss. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Physical Review E* 61: 733-739, 2000.
- [17] S. Pincus, A. Goldberger. Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?. *American Physiological Society*; 266: H1643-H1656, 1994.
- [18] S. Pincus, I. Gladstone, R. Ehrenkranz. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit*; 7: 335-345, 1991.
- [19] R. Medina, D. Jugo, H. Carrasco, R. Lobelo, C. Castillo. Sistema de Adquisición y Análisis de la Señal ECG de Alta Resolución. Sistema Potardio, Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Los Andes, 1994.

NONLINEAR DYNAMICS CHARACTERIZATION OF HEART RATE VARIABILITY IN CHAGASIC PATIENTS

ABSTRACT

The Chagas' disease is a tropical disease that has an evolutionary complex cycle whose main factor of diagnosis is the presence and extension of myocardial damage during the evolutionary stadiums of the disease. The objective of this study is the application of a new method of symbolic dynamics and their comparison with the method of the approximate entropy, so that, with the obtained indexes detect differences in heart rate variability (HRV) of chagasic patients according to the myocardial damage degree. The tachograms (RR series) were obtained from high resolution ECG signals (ECGAR). Applying the Mann-Whitney's U statistical test among healthy fellows' group (group of control) and the chagasic patients groups, differences were determined to be statistically significant when all the groups were compared ($p < 0.05$). Could be concluded that nonlinear analysis methods would be used in order to characterize and differentiate between chagasic patients and between chagasic patients and healthy fellows, which like non invasive cardiologic diagnosis methods, should allow to explore the clinical manifestations and the presage of the chagasic patients due to the myocardial damage extension and severity through the evolution of the disease.