

# Medida de tendencias centrales en la variabilidad cardíaca de pacientes chagásicos\*

Ronald Rivas Suárez<sup>1,2\*</sup>, Pablo Guillén<sup>3</sup>, Monserrat Vallverdú<sup>4</sup>, Diego Jugo<sup>5</sup>,  
Hugo Carrasco<sup>6</sup> y Pere Caminal<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Física y Matemáticas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro, Venezuela. <sup>2</sup> Laboratorio de Astrofísica y Física Teórica, LAFT, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>3</sup> Centro Nacional de Cálculo Científico Universidad de Los Andes, CeCalCULA, Mérida, Venezuela. <sup>4</sup> Dept. ESAII, Centre de Reserca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España. <sup>5</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>6</sup> Centro Cardiovascular, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 30-11-05 Ac eptado: 10-04-06

## Resumen

En este estudio se presenta una técnica del análisis no lineal que puede ser utilizada para mejorar la eficiencia de la caracterización de pacientes con diversas arritmias cardíacas y su estratificación entre alto y bajo riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca. Cuatro grupos de sujetos son investigados; un primer grupo consistiendo de 18 sujetos sanos como grupo de control (GC), un segundo grupo de 14 pacientes chagásicos del grupo Ia (GIa), un tercer grupo de 16 pacientes chagásicos del grupo Ib (GIb), y un cuarto grupo de 15 pacientes chagásicos del grupo II (GII). Los tacogramas (series RR) fueron obtenidos de señales ECG de alta resolución, ECGAR. Análisis estadístico al aplicar la prueba U de Mann-Whitney con los índices de la dinámica no lineal, mostró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) al comparar entre el grupo de control y grupo II, y entre el grupo Ib y el grupo II. Así, esta técnica podría ser utilizada para caracterizar y diferenciar entre pacientes chagásicos y sujetos sanos, lo que nos provee de una herramienta como método de diagnóstico cardiológico no invasivo, que permitiría 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:** Chagásicos; no linealidad; Medida de Tendencias Centrales (CMT).

## Measurement of central tendency in heart rate variability of chagasic patients

### Abstract

The objective of this study is the application of a method of nonlinear dynamics to detect differences in heart rate variability (HRV) of chagasic patients, from tachograms (consecutive RR intervals) from high resolution ECG, HRECG. The tachograms of each subject contain around of

\* Trabajo presentado en el V Congreso de la Sociedad Venezolana de Física, Universidad del Zulia. Nucleo Punto Fijo - Edo. Falcón, Venezuela, Noviembre 2005.

\*\* Autor para la correspondencia. E-mail: rsacl@unefm.edu.ve

300 intervals. New HRV measures were calculated from nonlinear dynamics to characterize these short data sets. Significant differences were obtained with the complexity measures when three groups of chagasic patients and one group of healthy subjects were compared ( $p < 0.05$ ) applying the U Mann-Whitney statistical test. Classical time domain parameters did not show significant differences between groups. These findings could be important to extract the essential information of non-analytical and nonlinear features of the heart rate dynamics, which could be used to classify and differentiate between chagasic patients.

**Key words:** Chagasic; nonlinear; Measurement of Central Tendency (CTM).

### Introducción

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, 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 (1). Esta clasificación se realiza en tres grupos: Grupo Ia (pacientes 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 asinería anteroapical) y Grupo II (pa-

cientes con ECG anormal con presencia de 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).

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 variabilidad del ritmo cardíaco se espera poder avanzar en el conocimiento de la enfermedad (2). La electrocardiografía de alta resolución es un método no invasivo que ha permitido identificar pacientes propensos a sufrir taquicardias ventriculares basándose en la detección de potenciales tardíos (PT) (3). El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ha permitido evaluar el balance autonómico cardíaco. Los desbalances en el sistema nervioso autónomo han sido propuestos como un posible mecanismo que produce fibrilación ventricular y paro cardíaco súbito en pacientes con enfermedades cardiovasculares (4, 5).

Existen evidencias para considerar el comportamiento complejo de la variabilidad del ritmo cardíaco (intervalos RR) como un proceso dinámico no lineal y caótico controlado por el sistema nervioso autonómico (6-9).

Un método del análisis no lineal para cuantificar el comportamiento de señales fisiológicas es la medida de tendencias centrales (CTM) (10), el cual se basa en diferencias de segundo orden para cuantificar el

comportamiento del sistema dinámico en estudio.

El propósito del presente estudio fue evaluar algunos parámetros cuantitativos del método presentado en (10), para comparar la variabilidad del ritmo cardíaco entre un grupo de sujetos sanos y tres grupos de pacientes chagásicos, donde estos parámetros 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.

## Materiales y Métodos

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 procesamiento desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Los Andes, (Sistema Potardio) (11). Este sistema de promediado, permite reducir el ruido de la señal electrocardiográfica, 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.

Para este trabajo se han seleccionado tacogramas de electrocardiogramas de 14 pacientes chagásicos del Grupo Ia (edad  $37 \pm 13$  años), 16 pacientes chagásicos del Grupo Ib (edad  $37 \pm 9$  años), 15 pacientes chagásicos del Grupo II (edad  $44 \pm 12$  años) y 18 sujetos sanos (edad de  $47 \pm 5$  años) considerados como Grupo de Control, del Centro

Cardiovascular de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. En la figura 1 se muestran cuatro tacogramas correspondientes a un sujeto del grupo de control (Figura 1.a), un paciente chagásico del grupo Ia (Figura 1.b), un paciente chagásico del grupo Ib (Figura 1.c) y un paciente chagásico del grupo II (Figura 1.d).

Medida de Tendencias Centrales: La medida de tendencias centrales es calculada como sigue: dado un conjunto (tacograma) de intervalos RR consecutivos, la CTM se obtiene cuantificando el tacograma mediante diferencias de segundo orden, donde se consideran todas las diferencias menores que un radio especificado alrededor del origen. La fórmula matemática para este procedimiento es:

$$CTM = \sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i) / N$$

con

$$\delta(d_i) = \begin{cases} 0 & \text{si } [(x_{i+2} - x_{i+1})^2 + (x_{i+1} - x_i)^2]^{1/2} \geq r \\ 1 & \text{si } [(x_{i+2} - x_{i+1})^2 + (x_{i+1} - x_i)^2]^{1/2} < r \end{cases}$$

donde  $N$  es la longitud de la serie RR y  $r = a * sd$ , con  $a$  un parámetro usado para ponderar la desviación estándar ( $sd$ ) de los  $N$  valores que constituyen la serie RR (tacograma).

Un valor bajo de la CTM se obtiene cuando las diferencias consecutivas muestra a muestra de la ventana considerada  $N$  son mayores que el umbral definido, en este caso se cuantifica un comportamiento irregular de la señal, y un valor más elevado de la CTM se obtiene cuando las diferencias consecutivas muestra a muestra de la ventana considerada  $N$  son menores que el umbral definido, en este caso se cuantifica un comportamiento regular de la señal (10).

Representación del espacio de fase: Las representaciones del espacio de fase facilitan la visualización de la dinámica latido a

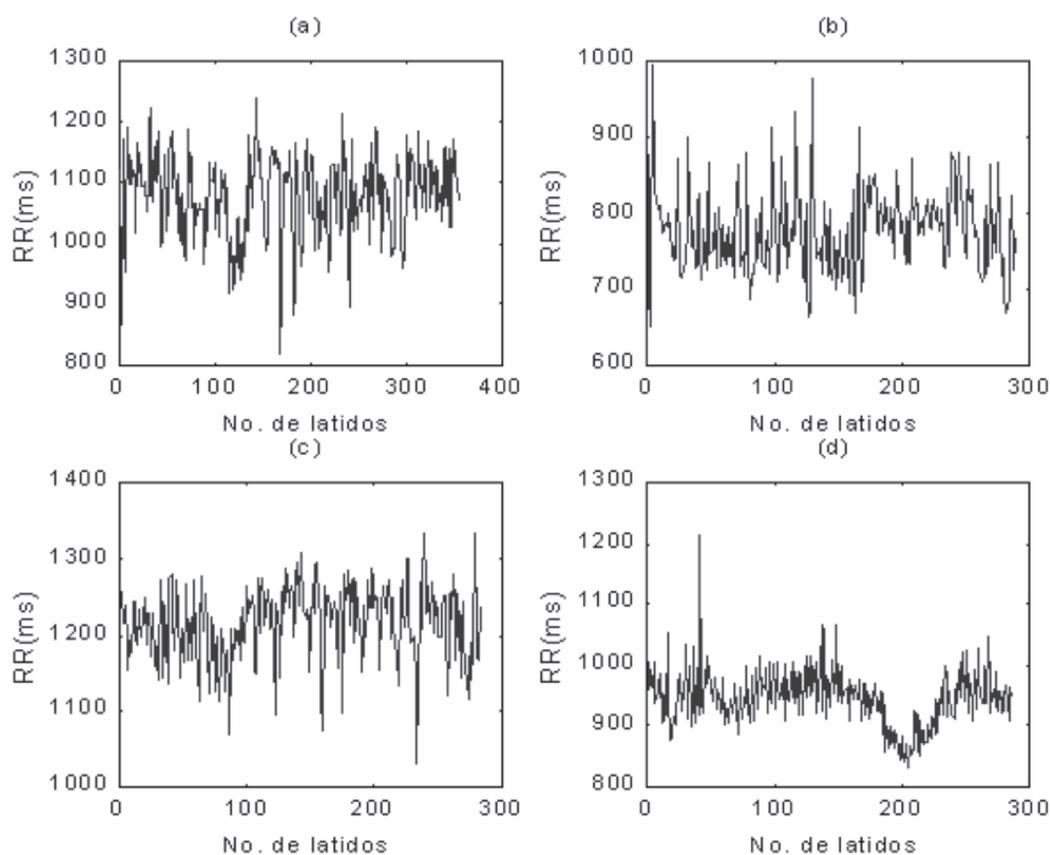


Figura 1. Tacograma de los intervalos RR correspondientes a un sujeto del grupo de control (a), un paciente chagásico del grupo Ia (b), un paciente chagásico del grupo Ib (c) y un paciente chagásico del grupo II (d).

latido de la variabilidad cardíaca. Gráficos de dispersión 2-D centrados alrededor del origen, de la variabilidad del ritmo cardíaco, difieren considerablemente entre sujetos sanos y pacientes con diferentes patologías cardíacas (10). Si se conectan los puntos en el espacio de fase, estas líneas de conexión se conocen como las trayectorias del sistema considerado.

En la Figura 2 se muestra un gráfico de dispersión (a) y las líneas de conexión (b) para un sujeto de control considerando un tiempo de retardo  $\tau = 1$ .

En la Figura 3 se muestra un gráfico de dispersión (a) y las líneas de conexión (b) para un paciente del grupo II considerando un tiempo de retardo  $\tau = 1$ .

Como se puede observar en la Figura 2 y Figura 3, existen diferencias en la representación del espacio de fase 2-D de la dinámica de los latidos, entre un sujeto del grupo de control y un paciente chagásico del grupo II.

### 3. Resultados y Discusión

Para diferenciar entre el grupo de control y el grupo Ia, grupo Ib y grupo II de pacientes chagásicos, se ha aplicado la prueba

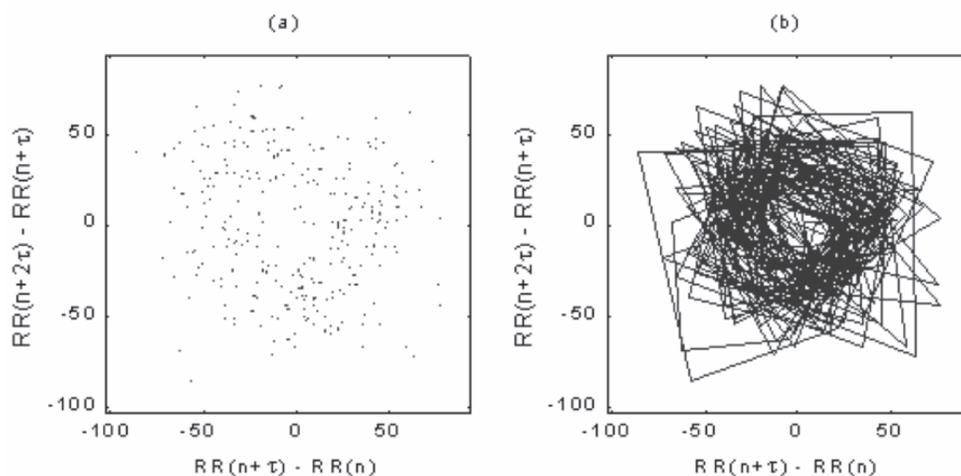


Figura 2. Gráfico del espacio de fase 2-D, para un sujeto de Control considerando un tiempo de retardo  $\tau = 1$ .

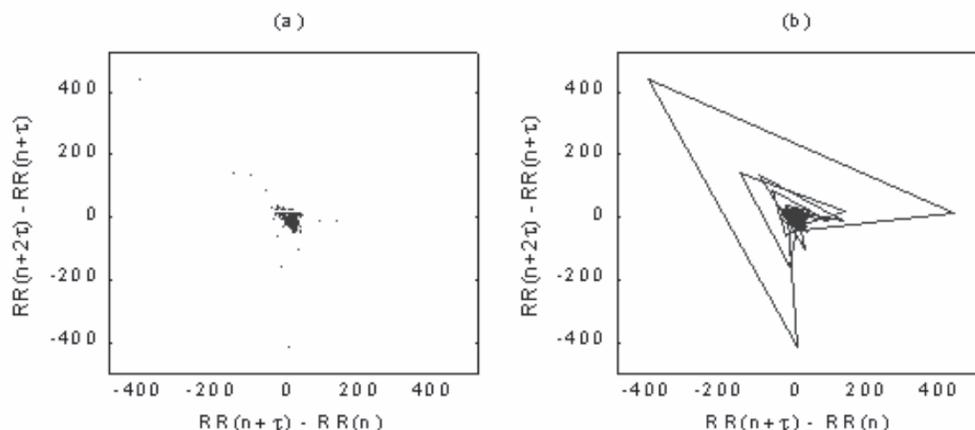


Figura 3. Gráfico del espacio de fase 2-D, para un paciente del grupo II considerando un tiempo de retardo  $\tau = 1$ .

estadística no paramétrica U de Mann-Whitney, considerando diferencias estadísticamente significativas entre las variables cuando  $p < 0,05$ .

Los resultados obtenidos de las variables medidas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar del tacograma, se presentan en la Tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de control y los grupos de pa-

cientes chagásicos al estudiar la media y desviación estándar de la variabilidad del ritmo cardíaco, lo que coincide con (2).

Como se discutió, la CTM depende de dos parámetros: número de muestras de la ventana usada ( $N$ ) y un umbral ( $r$ ). El umbral  $r$  se expresa como una ponderación de la desviación estándar del número de muestras de la ventana usada, es decir,  $r = a \cdot sd$ .

Tabla 1  
Medidas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar de la serie RR. Los resultados se presentan en términos de media y desviación estándar, (n.s. no significativo)

Variable	GC (n=18)	G1a (n=14)	G1b (n=16)	GII (n=15)	Value p
Media	912151	865156	907182	900128	n.s.
sd	3714	5236	4019	5655	n.s.

Para estimar la CTM se han escogido los siguientes parámetros:  $a= 0,2, 0,4, 0,6, 0,8$  y  $1$ , e igual a la longitud total de la serie RR, como valores que mejor permiten discriminar estadísticamente entre los grupos.

En la Tabla 2 se muestran los valores de la CTM para los grupos considerados en este estudio. Como se puede observar, al considerar valores del parámetro  $a= 0,2, 0,4, 0,6, 0,8$  y  $1$ , los grupos de pacientes chagásicos presentan valores más elevados de la CTM que el grupo de control, y al comparar estadísticamente entre los grupos, se logra discriminar entre el grupo de control y el grupo II.

Así, un valor más alto de la CTM en el grupo de pacientes chagásicos muestra una mayor regularidad (disminución de la complejidad) de la variabilidad del ritmo cardíaco, a diferencia del grupo de control donde se manifiesta una mayor complejidad o irregularidad, cuantificada a través de valores bajos de la CTM.

#### 4. Conclusiones

Los resultados obtenidos son compatibles con un comportamiento complejo no lineal de la variabilidad del ritmo cardíaco de seres humanos (10). En (10) sugieren que la pérdida de complejidad la cual caracteriza a ciertas patologías pueden principalmente depender de la interrupción de conexiones neuronales entre el corazón y el sistema nervioso central. Sin embargo, solo investigaciones futuras nos llevarían a encontrar una relación entre estos índices no lineales y los aspectos biológicos de la variabilidad cardíaca.

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.

Gráficos de dispersión 2-D y las líneas de conexión (trayectorias) considerando un tiempo de retardo  $\tau = 1$  fueron generados para un sujeto de control y un paciente chagásico del grupo II. Una inspección de la visualización de estos gráficos mostró diferencias en la dinámica de los latidos, en general se observó como en el gráfico de dispersión para un paciente del grupo II existe una menor dispersión (orden) de la representación de la dinámica de los latidos, a diferencia de la dinámica del sujeto de control, donde se observa una mayor dispersión (desorden), estos resultados evidencian una disminución de la variabilidad del ritmo cardíaco a medida que evoluciona la enfermedad.

Así, los resultados obtenidos de medida de tendencias centrales (CTM) nos confirma que haciendo uso de estas técnicas podríamos diferenciar y clasificar entre sujetos sanos y 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.

Tabla 2

Valores de medida de tendencias centrales (CTM) considerando diferentes valores del parámetro  $a$ , para el grupo de control y los grupos de pacientes chagásicos, Los resultados se presentan en término de media y desviación estándar,

CTM	GC (n=18)	GIa (n=14)	GIb (n=16)	GII (n=15)	Valor p (GC-GII)
a = 0,2	0,05±0,04	0,11±0,10	0,12±0,10	0,19±0,18	0,02
a = 0,4	0,18±0,12	0,31±0,25	0,23±0,20	0,39±0,24	0,01
a = 0,6	0,35±0,18	0,48±0,28	0,39±0,25	0,56±0,24	0,01
a = 0,8	0,51±0,20	0,62±0,27	0,53±0,25	0,70±0,23	0,007
a = 1	0,65±0,18	0,72±0,22	0,64±0,24	0,79±0,22	0,01

### Agradecimiento

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por: CeCalCULA.

### Referencias Bibliográficas

1. CARRASCO H., PARADA H., GUERRERO L., DUQUE M. *Int J Cardiol* 43: 27-38, 1994.
2. CARRASCO H., JUGO D., MEDINA R., CASTILLO C., MIRANDA P. *Arch Inst Cardiol Mex* 67: 277-285, 1997.
3. HALL P., ATWOOD E., FROELICHER V. *Progress in Cardiovascular disease* XXXI(4): 295-317, 1989.
4. DOUGHERTY C., BURR R. *Am J Cardiol* 70: 441-448, 1992.
5. LÁNG E., CAMINAL P., HORVÁTH G., JANÉ R., VALLVERDÚ M., SLEZSÁK I., BAYÉS DE LUNA A. *Journal of Medical Engineering & Technology* 22: 248-256, 1998.
6. BABLOYANTZ A., DESTEXHE A. *Biol Cybern* 58: 203-211, 1988.
7. GOLDBERGER A.L. *News Physiol Sci* 6: 87-91, 1991.
8. RIGNEY D., OCASIO W., CLARK K., WEI J., GOLDBERGER A. *Circulation*: 1-659, 1992.
9. LEE B., JANG J., LEE J., LEE M. Relationship between autonomic nervous system activity and chaotic attractor on biological signal. Proc. 16<sup>th</sup> Conf. IEEE EMBS; 1256-1257, 1994.
10. COHEN M., HUDSON D., DEEDWANIA P. *IEEE Eng Med Biol Magazine* 15: 97-102, 1996.
11. MEDINA R., JUGO D., CARRASCO H., LOBELO R., CASTILLO C. Sistema de Adquisición y Análisis de la Señal ECG de Alta Resolución, Sistema Potardio (Documento Técnico), Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Los Andes, Mérida (Venezuela), 1994.
12. CARRASCO H., BARBOZA J., INGLESSIS G., FUENMAYORA., MOLINA C. *Am Heart J* 104: 595-602, 1982.