

# VALOR CLÍNICO DE LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDÍACO COMO MARCADOR DE ISQUEMIA EN LA PRUEBA DE ESFUERZO

M. Canales<sup>1</sup>, J. Mateo<sup>1</sup>, R. Bailón<sup>1</sup>, P. Serrano<sup>2</sup> y P. Laguna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, CPS, Universidad de Zaragoza, España

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza, España

## RESUMEN

En este trabajo se plantea la obtención de información clínica sobre la isquemia a partir del estudio tiempo-frecuencia de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) medida sobre el ECG durante la prueba de esfuerzo. La angiografía coronaria se tomó como referencia para definir los grupos de pacientes como isquémicos o no isquémicos. Se construyeron tres grupos de sujetos: isquémicos, no isquémicos y un grupo adicional de voluntarios jóvenes no isquémicos. Se separó un cuarto grupo diferenciando dentro de los pacientes no isquémicos con aquellos con bajo riesgo coronario según el índice de “Framingham”. A partir de un índice clínico basado en la coherencia entre HRV y ritmo cardíaco se comprobó una capacidad de diferenciación de grupos muy clara, con valores de significación estadística ( $p < 10^{-5}$ ).

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso clínico de las pruebas de esfuerzo como método de diagnóstico se basa en su utilización para detectar problemas coronarios. Dichas pruebas analizan la elevación y depresión del segmento ST a lo largo del esfuerzo realizado por el paciente [1].

La poca especificidad de estas pruebas basadas en el segmento ST plantea la búsqueda de métodos alternativos, como las imágenes médicas. No obstante éstas resultan más caras y a veces invasivas.

La variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) en la prueba de esfuerzo es no estacionaria, y alcanza frecuencias por encima de la frecuencia típica de 0.4 Hz. En este estudio se plantea analizar la posibilidad de obtener información a partir de la HRV para mejorar el valor diagnóstico de la prueba de esfuerzo, ya que en algunos estudios [2] se ha encontrado una cierta relación entre estos valores. Se analiza esta variabilidad de forma dinámica, con objeto de obtener la frecuencia central o media en función del tiempo como medida gruesa de la acción del sistema nervioso central (CNS). A partir de dicha frecuencia, analizando la coherencia entre ésta y el propio ritmo cardíaco (HR) se puede obtener un parámetro significativo para cada paciente: el factor de

coherencia entre el ritmo y la frecuencia central de la variabilidad. Dicha coherencia se ha comparado estadísticamente entre los diferentes grupos de pacientes previamente definidos y diagnosticados.

El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad diagnóstica del parámetro descrito y su uso en la diferenciación de grupos de pacientes.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Población de estudio

En el Hospital Universitario de Zaragoza se registraron los ECG de 811 pacientes durante la prueba de esfuerzo (cinta rodante, protocolo de Bruce), así como los de 66 voluntarios no isquémicos. Se digitalizaron las derivaciones estándar (V1, V3-V6, I, II, III, aVR, aVL y aVF) y la RV4 (sustituyendo a la clásica V2 para extraer más información de la parte derecha del corazón) con frecuencia de muestreo de 1 Khz. y resolución en amplitud de 0.6  $\mu$ V.

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos diferenciados: ‘isquémicos’, ‘no isquémicos’, ‘sanos’ y ‘voluntarios’. En el grupo de ‘isquémicos’ se incluyeron 73 pacientes con lesión significativa en al menos una arteria coronaria mayor, según la angiografía coronaria. El grupo de ‘no isquémicos’ se compuso con 220 pacientes con prueba de esfuerzo negativa (eléctrica y clínicamente) que alcanzaron el 90% de la máxima frecuencia cardíaca (función de la edad) y el grupo de ‘voluntarios’ con 66 pacientes voluntarios del Ejército Español con prueba de esfuerzo negativa (no isquémicos). El grupo de 69 pacientes sanos es un subconjunto de los pacientes no isquémicos definido como aquellos con riesgo de tener un evento coronario en los próximos 10 años menor del 10% según el índice de Framingham [6]-[7]. Los restantes 452 pacientes no clasificados no se analizaron, por carecer de información fiable sobre la presencia o no de cardiopatía isquémica.

### 2.2. Medidas

Previamente a la obtención del índice clínico de estudio, el factor de coherencia, se realizó un preprocesado de las señales del ECG medidas a partir de las que se

generaron las señales del HRV: detección y selección de latidos eliminando ectópicos, atenuación de las variaciones de línea de base mediante *splines* cúbicas y rechazo de latidos con diferencias de nivel isoelectrico respecto a sus adyacentes superiores a 600  $\mu\text{V}$ . Posteriormente, sobre las propias señales HRV se realizó un filtrado eliminando los registros con artefactos visualmente detectables para evitar el enmascaramiento de las frecuencias de interés por ruido de alta frecuencia.

Las señales finalmente analizadas pertenecen a un conjunto de 243 pacientes, 41 'isquémicos', 45 'voluntarios', 157 'no isquémicos' y 53 'sanos'.

### 2.2.1. Análisis tiempo – frecuencia

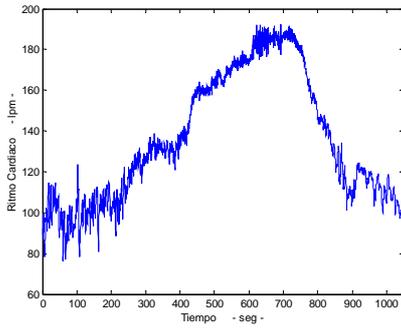


Fig. 1. Ritmo cardíaco en una prueba de esfuerzo (paciente voluntario)

Se obtiene, para cada señal de ritmo cardíaco correspondiente a un paciente (Fig. 1), el espectrograma o análisis tiempo-frecuencia del mismo, según la expresión en (1). Previamente a la realización de la transformada de Fourier, se ha enventanado la señal – ventana de Hamming – y se ha eliminado la componente lineal estimada como la recta de regresión. Así el análisis frecuencial contendrá únicamente la información de las oscilaciones rápidas del ritmo cardíaco, sin tener en cuenta la variación de base, propia de la prueba de esfuerzo. El resultado es una imagen representativa del nivel de potencia para cada una de las frecuencias a lo largo de la duración de la prueba de esfuerzo (Fig. 2).

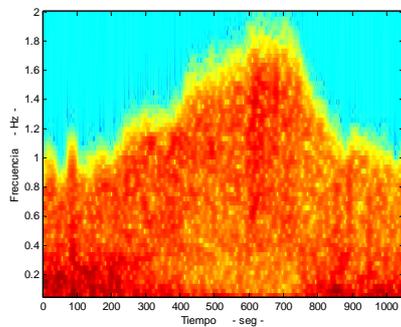


Fig. 2. Espectrograma (tiempo-frecuencia) de la señal variación del ritmo cardíaco en Fig. 1.

$$S_x(t, f) = \left| \int_{-\infty}^{\infty} x(u) \cdot h^*(u-t) \cdot e^{-j2\pi f u} \cdot du \right|^2 \quad (1)$$

Posteriormente se obtiene la frecuencia central  $f_c(t)$  (Fig. 3) de cada uno de los espectrogramas, según la expresión (2). Es decir, se obtiene una medida de la frecuencia de mayor peso para cada instante de tiempo durante la prueba de esfuerzo, obteniendo así una medida aproximada de la frecuencia a la que actúa el sistema nervioso central.

$$f_c(t) = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} f_i(t) \cdot |S_x(t, f_i)|}{\int_{-\infty}^{\infty} |S_x(t, f_i)|} \quad (2)$$

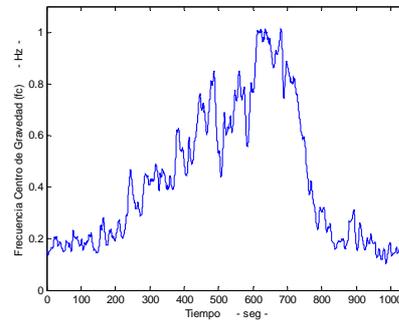


Fig. 3. Frecuencia Centro de Gravedad  $f_c(t)$  del registro en Fig. 1.

Para obtener un parámetro diferenciador entre pacientes, se obtiene el factor de coherencia entre las señales HR y la frecuencia central  $f_c(t)$  – expresión (3) –, una vez observada visualmente la similitud (coherencia) entre ambas señales en pacientes sanos, y menos evidente en los isquémicos.

$$C_{HR, f_c} = \frac{\langle HR, f_c \rangle}{\sqrt{\|HR\| \cdot \|f_c\|}} \quad (3)$$

Donde  $\langle , \rangle$  denota el producto escalar.

### 2.2.2. Análisis estadístico

Una vez calculado el valor de coherencia para cada uno de los sujetos se realiza un análisis estadístico por grupos, obteniéndose los valores media y desviación típica para cada uno de los grupos de estudio: isquémicos, no isquémicos, sanos y voluntarios. Para comparar la capacidad de separación o diferenciación entre estos grupos de sujetos se ha calculado el valor de significación estadística ( $p$ ) de acuerdo a la prueba de la  $t$  de Student.

### 3. RESULTADOS

La Fig. 4 muestra los resultados de coherencia para cada uno de los pacientes de cada uno de los grupos diferenciados. Se observa que en el caso de los pacientes isquémicos, la media es bastante menor que en los demás grupos, así como la desviación es mucho mayor (gran variabilidad). Los resultados de medias y desviaciones se resumen en la Tabla 1.

La Tabla 2 muestra los resultados de la prueba de la *t* de Student como índice para evaluar la capacidad de clasificación en grupos separables. La comparación entre el grupo de isquémicos y cada uno de los grupos sanos, ya sean no isquémicos (prueba de esfuerzo negativa), sanos según Framingham (índice más restrictivo) y voluntarios (pacientes físicamente preparados) muestra la mayor diferenciación existente entre los isquémicos y los voluntarios, como era de esperar puesto que estos últimos se presume que gozan de una salud mejor a la de los primeros e incluso a la de los diagnosticados no isquémicos. Se observa, no obstante, que incluso con éstos la separación de grupos es muy evidente.

La separación entre los voluntarios y los sanos es la menor de las tres, aun siendo considerable. El índice de Framingham resulta muy restrictivo a la hora de asegurar la ausencia del riesgo de isquemia o problema coronario, pero, puesto que el resultado es comparable a la de los pacientes voluntarios, asegura la fiabilidad de la clasificación.

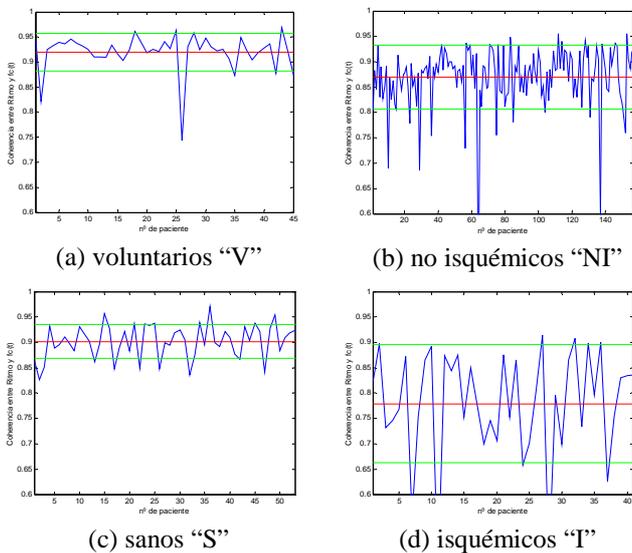


Fig. 4. Coherencia entre el ritmo cardíaco y la frecuencia central (centro de gravedad) para cada grupo de sujetos.

Tabla 1. Media y desviación estándar de la coherencia.

|          | I      | V      | S      | NI     |
|----------|--------|--------|--------|--------|
| $\mu$    | 0.7786 | 0.9202 | 0.9017 | 0.8695 |
| $\sigma$ | 0.1163 | 0.0372 | 0.0331 | 0.0628 |

Tabla 2.

Resultados del test de la *t* de Student. Comparación entre grupos de sujetos por parejas.

|        | <i>p</i> |        | <i>p</i>  |
|--------|----------|--------|-----------|
| I - V  | 3.33E-13 | V - S  | 1.43E-02  |
| I - NI | 3.46E-06 | V - NI | 4.121E-11 |
| I - S  | 1.62E-10 | S - NI | 4.967E-06 |

La Fig. 5 muestra las funciones de distribución normales de cada uno de los grupos de sujetos, comparados por parejas, una vez comprobada su adecuación a dicha distribución. Visualmente puede apreciarse la separación entre cada uno de los grupos, siendo ésta mucho más notoria entre los sujetos voluntarios y los isquémicos, así como puede verse claramente la diferencia entre las desviaciones estándar de cada grupo. En cualquier caso se observa una mayor desviación para el caso de los pacientes isquémicos, lo que justifica las dificultades para diferenciar estos pacientes.

El índice de Framingham permite estratificar pacientes sin riesgo isquémico de una manera muy restrictiva, como se observa en la figura, puesto que el grupo de sujetos sanos es muy similar al de voluntarios, estando formado éste por sujetos con una salud considerablemente mejor (población joven) a la de los pacientes no isquémicos analizados.

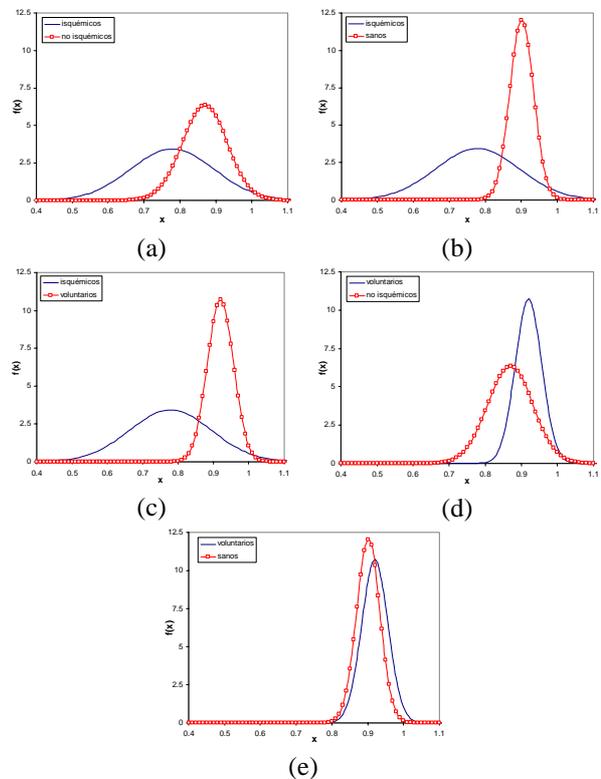


Fig. 5. Distribución normal de coherencia, dadas medias y desviaciones medidas para cada pareja de grupos de pacientes.

#### 4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La correlación entre el ritmo cardíaco y la variabilidad del mismo, según este estudio, podría añadir información diagnóstica al clásico nivel de ST y a las medidas de QRS. Nuestros datos muestran la capacidad de dicho parámetro como medida de diferenciación de sujetos. Posteriores estudios para comprobar si es información redundante con la del ST son necesarios.

Se ha visto que dicha correlación es significativamente menor en el caso de pacientes isquémicos. Elevados valores de este parámetro se corresponden con el valor diagnóstico dado por el índice de Framingham para sujetos sanos.

Cabe notar que para dar validez a este índice se debe asegurar que el paciente ha desarrollado la prueba de esfuerzo realizando una excursión marcada de HR. De otra forma, la eventual falta de coherencia podría deberse a esta falta de excursión en el HR y por tanto perder validez la prueba.

Futuras investigaciones son necesarias para confirmar la validez de nuestros resultados en poblaciones de estudio mayores y su complementariedad con los valores del nivel de ST.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TIC 2001-2167-CO2-02 y P075-2001 de la DGA.

#### REFERENCIAS

- [1] Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. "Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis". *Circulation* 1989;80:87-98.
- [2] Jager F, Moody GB, Antolic G, et al. "Sympatho-vagal correlates of transient ischemia in ambulatory patients". *Computers in Cardiology*. IEEE Computer Society Press, 1997; 387 – 390.
- [3] Mateo J., P. Serrano, R. Bailón, S. Olmos, J. García, A. Del Río, I.J. Ferreira, y P Laguna (2001) "ECG-Based clinical indexes during stress test including repolarization, depolarization and HRV". *XXVIII International Conference on Computers in Cardiology* IEEE Computer Society Rotherdam, pp. 309-312.
- [4] García J., P. Serrano, R. Bailón, E. Gutierrez, J.A. Casanovas, I. Ferreira y P. Laguna (2000). "Comparison of ECG-based clinical indexes during stress test". *XXVII International Conference on Computers in Cardiology*, Boston, pp. 833-836.
- [5] Mateo J. y Laguna P. (2000). "Improved heart rate variability signal analysis from the IPFM model". *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 47, n. 8, pp. 985-996.
- [6] Anderson, KM., Wilson, PWF., Odell, PM., & Kannel, WB. "An updated coronary risk factor profile: a statement for health professionals". *Circulation* 1991; 83: 356362.
- [7] D'Agostino, RB., Russell, MW., Huse, DM., Ellison, C., Silbershatz, H., Wilson, PW., et al. "Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study". *Am Heart J* 2000; 139: 272281.