

Desarrollo de una interfaz para análisis sistemático de intervalos RR en pacientes con extrasístoles ventriculares frecuente

Renata Coeto¹, M. Fernanda Cuellar¹, J. Ricardo Íñiguez¹, Claudia Lerma², Marisol Martínez^{1,2}

¹Licenciatura en Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, Universidad Anáhuac, Huixquilucan, 52786, México

²Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, 14080, México

Resumen— El objetivo de este trabajo fue desarrollar una interfaz para análisis sistemático de intervalos RR en registros de electrocardiograma de 24 horas con extrasístoles ventriculares (ESV) frecuentes. El método mide diversos índices, incluyendo el tiempo entre latidos sinusales (intervalo NN) y el tiempo entre cada ESV y el latido sinusal precedente (intervalo de acoplamiento o CI). Con los intervalos de todo el registro se obtienen histogramas de cada índice, y la relación de los ESV con el intervalo NN precedente mediante histogramas bivariados. La interfaz se probó en 15 registros de 24 horas que incluían al menos un evento de muerte cardíaca súbita. El análisis cualitativo realizado por dos observadores independientes mostró un coeficiente Kappa de 0.457 ($p = 0.026$) en la identificación del tipo de CI (fijo o variable) y Kappa de 0.650 ($p = 0.001$) en la identificación de arritmias repetitivas. El análisis cuantitativo mostró diferencias absolutas aceptables entre la media y desviación estándar de NN y CI con respecto a los valores publicados previamente. La interfaz abre la posibilidad que el método se use en el ambiente clínico, donde se pueda explotar el potencial para predecir muerte cardíaca súbita que ya ha sido documentado por nuestro grupo.

Palabras clave—Extrasístoles ventriculares (ESV), Heartprint, Interfaz, Intervalo de acoplamiento (CI), Muerte cardíaca súbita.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte a nivel mundial y casi 50% de estas muertes se deben a muerte cardíaca súbita [1]. La muerte cardíaca súbita se refiere a la muerte natural, relacionada con algún padecimiento cardíaco, de forma repentina y en un periodo corto de tiempo (menos de una hora desde que se presentan los primeros síntomas) [2]. Existen diferentes etiologías que pueden causar muerte cardíaca súbita. Sin embargo, todas comparten la misma alteración de la actividad eléctrica cardíaca: una transición del ritmo sinusal a taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular y luego asístole [3].

Debido a que en la mayoría de los casos no hay síntomas que antecedan la muerte cardíaca súbita, su detección y prevención se convierten en procesos complejos, por lo cual se han desarrollado diferentes métodos para identificar a los pacientes en riesgo [2-6]. El método conocido como *heartprint* se basa en el análisis de las extrasístoles ventriculares prematuras (ESV) y la relación que guardan con el ritmo sinusal [6,7]. Este método clasifica los latidos según su origen como latidos normales (N), es decir que se iniciaron en el nodo sinusal, o ESV (con origen ventricular) (Fig. 1). Luego evalúa el número de ESVs, algunos intervalos que involucran ESVs y su relación con los latidos sinusales durante el tiempo de estudio. El método se puede aplicar en registros de electrocardiograma ambulatorio de 24 horas

(Holter) [6,7], y en registros cortos (1000 a 9000 latidos) [8,9].

El análisis del *heartprint* calcula varios índices: el intervalo de acoplamiento (CI por sus siglas en inglés), que corresponde al tiempo entre una ESV y el latido sinusal precedente; el número de latidos sinusales que ocurren entre dos ESVs, llamado NIB, por sus siglas en inglés, y el intervalo VV, que representa el tiempo transcurrido entre dos ESVs. Estos índices se relacionan con el intervalo NN correspondiente, el cual representa el tiempo transcurrido entre dos latidos sinusales consecutivos. Los valores de cada uno de los 4 índices de todo el registro se representan en histogramas y las relaciones entre NN y los índices VV, NIB y CI se representa con histogramas bivariados (Fig. 1).

El *heartprint* tiene un valor predictivo de mortalidad [6,8], pero es complejo de implementar y calcular, por lo cual se ha usado sólo en investigación, y su uso no está difundido en el ámbito clínico. El objetivo de este trabajo fue desarrollar una interfaz amigable que permita el uso del *heartprint* de forma sencilla y sin la necesidad de contar con una plataforma de programación especializada.

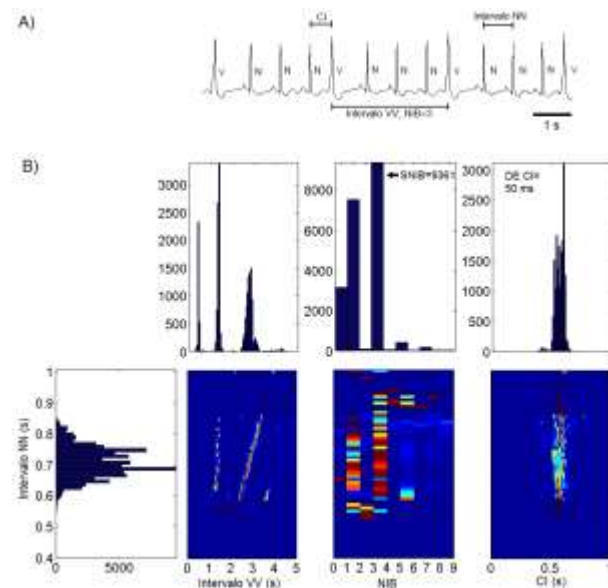


Fig. 1: Ejemplo de análisis sistemático de intervalos RR con el método *heartprint*. (A) Electrocardiograma con latidos sinusales (N) y ESV (V), intervalo de acoplamiento (CI), intervalo entre dos V (intervalo VV) y número de latidos N entre dos V (NIB). (B) Heartprint formado con 4 histogramas (intervalo NN, intervalo VV, NIB y CI), y 3 histogramas bivariados relacionando NN con VV, NIB y CI.

II. METODOLOGÍA

Con la finalidad de entender las bases y funcionamiento del método de *heartprint* se revisaron las publicaciones anteriores donde se ha aplicado el método [6-9]. A partir de las características descritas en la literatura definimos los detalles sobre la adquisición de datos, la presentación de los componentes de las gráficas que componen el *heartprint* y los índices cuantitativos que serían incluidos. Posteriormente se realizó la programación de la adquisición de datos, la obtención de los componentes de las gráficas y la programación de la interfaz gráfica.

Los datos para el proyecto se obtuvieron de la página web de *PhysioNet* [10], la cual es un compendio de registros de señales fisiológicas de libre acceso. Se obtuvieron los registros de la base de datos de muerte cardiaca súbita (<https://www.physionet.org/physiobank/database/sddb/>), que contiene 23 registros de Holter enumerados del 30 al 52. De cada registro se obtuvieron los intervalos RR (en segundos) y la clasificación de cada latido (N o ESV). Estos registros se utilizaron para realizar las pruebas de la interfaz.

La interfaz se desarrolló con el software MATLAB (MatWorks, Inc). Se creó una versión ejecutable con la función *deploytool* para computadoras que no cuenten con Matlab. La interfaz obtiene los datos para la construcción del *heartprint* a partir de un registro de intervalos RR proporcionado por el usuario, calcula los índices y despliega el *heartprint* de forma gráfica y con los valores de los índices.

A lo largo del desarrollo de la interfaz se realizaron pruebas para corroborar su correcto funcionamiento, en las cuales se incluyeron la carga de los datos a la interfaz (los cuales deben respetar un formato determinado), pruebas de los cálculos (para corroborar la fiabilidad de la interfaz), pruebas del despliegue de los datos (se comparó con resultados anteriores de artículos), pruebas de las herramientas de interacción con el usuario incluidas en la interfaz.

Las pruebas en las que se comparó con resultados publicados previamente incluyeron la comparación cualitativa de las gráficas de la interfaz contra las gráficas obtenidas con el programa utilizado en publicaciones anteriores [7-9]. También se compararon resultados cuantitativos de algunos índices publicados previamente [7].

Además de estas pruebas, se consultó a dos expertos para evaluar por inspección visual el tipo de CI (fijo o variable) y la presencia de arritmias repetitivas dentro de los registros utilizados. Esta evaluación cualitativa fue independiente (cada experto estaba cegado a la evaluación del otro experto), y se basó en las siguientes definiciones:

- 1) Se considera que *el CI es fijo* cuando el histograma del CI muestra poca dispersión y el histograma bivariado de CI vs NN muestra una línea vertical predominante (con valores de CI muy similares para todos los valores de NN).
- 2) Se considera que *hay arritmia repetitiva* cuando el histograma de NIB tiene uno o más valores con un

número de latidos mucho mayor que los demás valores del NIB presentes.

III. RESULTADOS

A. Pruebas cualitativas

La Fig. 2 muestra un ejemplo del *heartprint* obtenido del registro número 46 de la base de datos de muerte cardiaca súbita. En el panel A se muestra el *heartprint* publicado previamente [7]. Este ejemplo corresponde a un caso con arritmia repetitiva, con un valor muy prominente en el histograma de NIB = 1 (indicando la alternancia entre un latido normal y una ESV, arritmia llamada bigeminismo ventricular). Se observa también que es un caso con *CI fijo*. El panel B muestra el *heartprint* obtenido con la interfaz. Las gráficas de los histogramas se obtuvieron con los límites superiores definidos en la interfaz como valores por defecto para VV, NIB, CI y NN (10, 10, 2.5 y 2.5, respectivamente).

Aunque estos valores no son los mismos usados en el ejemplo de referencia en el panel A (que tienen valores 5, 5, 1.5 y 1.5, respectivamente), las características relevantes del registro se observan también en la interfaz: hay un valor NIB predominante (que corresponde a una arritmia repetitiva) y tiene CI fijo. Cabe mencionar que los histogramas en ambos ejemplos no son idénticos, no solo por efecto de la escala sino por el uso de diferente número de intervalos para reconstruir los histogramas. Con esto se ilustra el efecto que puede tener la elección del número de intervalos: en el histograma de NN del panel B se utilizó un mayor número de intervalos que en el panel A, por lo que la distribución de frecuencias de NN en los histogramas no es idéntica, pero sí se identifica una moda principal de NN con valores por debajo de 1 s y otra moda secundaria con valores entre 1 y 1.5 s.

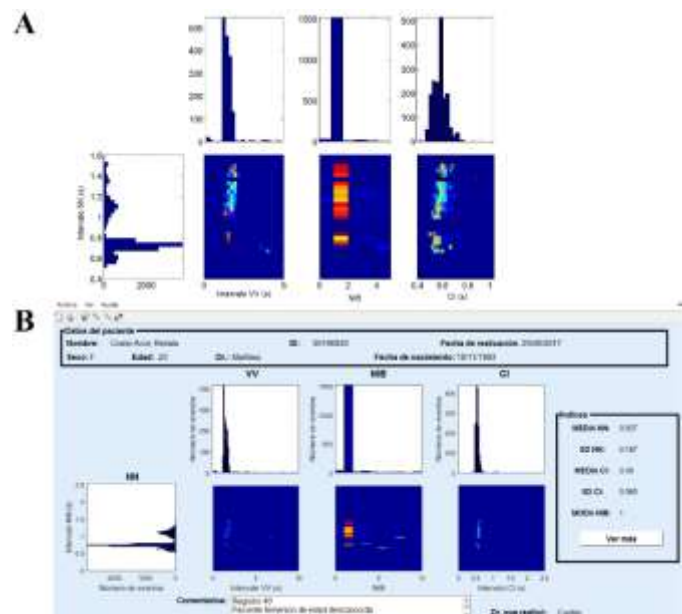


Fig. 2: *Heartprint* del registro 46 de la base de datos de muerte cardiaca súbita de *PhysioNet* [10]. B) Despliegue del *heartprint* para el mismo registro utilizando la interfaz gráfica

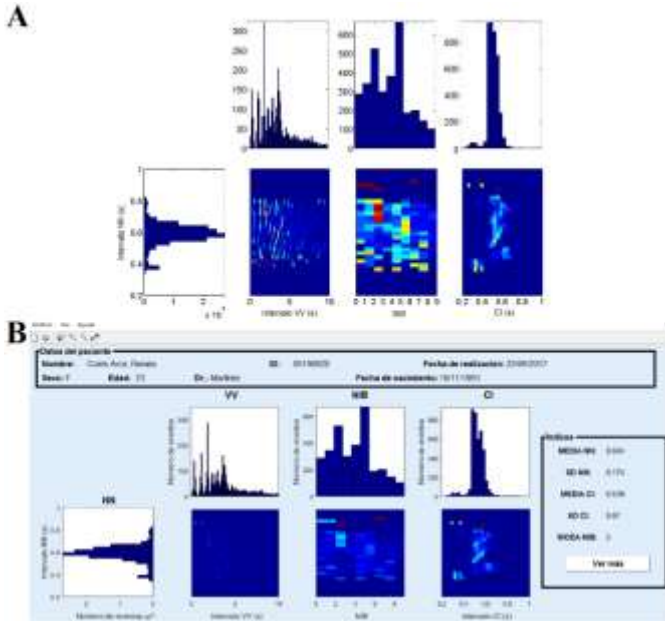


Fig. 3: A) Heartprint del registro 48 de la base de datos de muerte cardiaca súbita de PhysioNet [10]. B) Despliegue del heartprint para el mismo registro utilizando la interfaz gráfica

La Fig. 3 muestra el ejemplo de otro registro en el que había distribución de valores de NIB con valores predominantes en NIB = 0 y 1, y con intervalo CI que no es fijo, sino variable. En este ejemplo sí se modificaron en la interfaz el número de columnas de los histogramas y los valores en los ejes, con lo que se obtuvieron distribuciones de los histogramas en la interfaz (panel B) muy similares al heartprint de referencia (panel A).

Para la evaluación cualitativa, en donde se clasificó en cada heartprint si el CI era fijo o variable y si mostraba la presencia de arritmia repetitiva, se utilizaron los 15 casos de la base de datos reportados previamente [7]. Los resultados de la clasificación se muestran en la Tabla I. El coeficiente de concordancia Kappa entre observadores para el CI fue de 0.457 ($p = 0.026$) y para la arritmia repetitiva fue de 0.650 ($p = 0.001$).

B. Pruebas cuantitativas

Los valores calculados con la interfaz para el promedio y desviación estándar de NN y CI se compararon contra los valores reportados previamente mediante la diferencia absoluta en milisegundos entre los valores de cada registro.

La Tabla II muestra que para el intervalo NN, la diferencia no superó los 30 ms en la estimación de la media de NN y fue inferior a 70 ms en la estimación de la desviación estándar de NN. Por otra parte, en el parámetro CI la diferencia en todos los registros no superó los 33 ms en la media del CI y fue menor a los 80 ms en el caso de la desviación estándar del CI (Tabla III).

TABLA I
RESULTADOS DE LA OBSERVACIÓN DE LAS GRÁFICAS DE LA INTERFAZ.

Registro	CI fijo		Arritmia repetitiva	
	Observador 1	Observador 2	Observador 1	Observador 2
30	Variable	Variable	Sí	Sí
31	Fijo	Variable	Sí	Sí
33	Variable	Variable	No	No
34	Fijo	Fijo	Sí	Sí
35	Variable	Variable	No	No
36	Fijo	Variable	Sí	Sí
37	Fijo	Variable	Sí	Sí
41	Variable	Fijo	Sí	Sí
44	Variable	Variable	No	Sí
45	Variable	Variable	Sí	Sí
46	Variable	Variable	Sí	Sí
47	Fijo	Fijo	Sí	Sí
48	Variable	Variable	Sí	Sí
50	Variable	Variable	No	No
52	Fijo	Fijo	Sí	Sí

TABLA II
COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE NN OBTENIDOS EN LA INTERFAZ Y LOS PUBLICADOS PREVIAMENTE [7].

	Media NN (ms)			Desv. Est. NN (ms)		
	Interfaz	Previo	Dif. Abs.	Interfaz	Previo	Dif. Abs.
Valor mínimo	580	590	0	43	50	1
Valor máximo	1391	1390	27	320	310	65
Promedio	902	899	7	160	153	12

Dif. Abs.: Diferencia Absoluta, Desv. Est.: Desviación estándar

TABLA III
COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE CI OBTENIDOS EN LA INTERFAZ Y LOS PUBLICADOS EN [7].

	Media NN (ms)			Desv. Est. NN (ms)		
	Interfaz	Previo	Dif. Abs.	Interfaz	Previo	Dif. Abs.
Valor mínimo	339	340	0	17	20	0
Valor máximo	1232	1230	33	584	580	64
Promedio	610	613	6	127	125	10

Dif. Abs.: Diferencia Absoluta, Desv. Est.: Desviación estándar

IV. DISCUSIÓN

La principal contribución de este trabajo fue el desarrollo de una interfaz amigable para analizar características de ESV mediante el método del heartprint. El desempeño de la interfaz fue probado en registros de Holter que incluyeron un evento de muerte cardiaca súbita, la patología en la que más se ha evaluado la utilidad clínica del método [6-9].

El análisis cualitativo mostró que la elección de las escalas y el número de intervalos en los histogramas tiene un efecto importante en la visualización de la gráfica. Sin embargo, como se ilustró en la Fig. 2, algunas características cualitativas relevantes se pueden identificar, aunque estos parámetros de los histogramas hayan cambiado, como la ocurrencia de arritmias repetitivas (evaluada en el histograma del índice NIB) y el tipo de CI (fijo o variable). Más aún, la Fig. 3 mostró que al utilizar los mismos parámetros en los histogramas, el *heartprint* obtenido con la interfaz obtiene distribuciones de los histogramas muy similares a los que se han utilizado en trabajos anteriores, por lo que al interfaz sí permite identificar detalles en las distribuciones de frecuencias de los histogramas que han sido observadas en investigaciones anteriores con los mismos datos [7]. El análisis cualitativo se complementó con la demostración de la concordancia estadísticamente significativa entre 2 observadores que evaluaron las dos características mencionadas, en el caso del tipo de CI se obtuvo una concordancia moderada (coeficiente Kappa > 0.4), y en el caso de la arritmia repetitiva se observó una concordancia muy buena (coeficiente Kappa > 0.6).

El análisis cuantitativo mostró que las estimaciones de la media y la desviación estándar en los intervalos NN y CI tienen diferencias absolutas con respecto a los valores publicados previamente dentro de un rango aceptable (Tabla II y Tabla III). Las diferencias absolutas podrían explicarse por diversas razones: errores de redondeo al desplegar los datos dentro de la interfaz o intervalos RR erróneos (debido a errores en la detección de los latidos) que en el caso de la interfaz no son editados o eliminados de forma automática.

La interfaz que se presenta en este trabajo ofrece la posibilidad de que el método *heartprint* sea utilizado por usuarios sin conocimientos de programación y en computadores que no cuentan con la plataforma de desarrollo (Matlab), por lo que abre la expectativa para que el método empiece a ser utilizado en el ambiente clínico. Esto es importante dado el antecedente de la utilidad potencial para predecir muerte cardíaca súbita con los índices cuantitativos que se han probado previamente [6,7,9].

Existen algunas limitaciones en la versión actual de la interfaz. Por una parte, a pesar de la simplicidad del diseño de la interfaz y de contar con ayudas que permitan al usuario conocer el método y el funcionamiento de la interfaz, el método de *heartprint* es un tanto complejo de entender, por lo cual es necesario que los usuarios cuenten con apoyo técnico y entrenamiento en el uso método y la interpretación de los resultados. Otro aspecto es que a pesar de que la interfaz advierte al usuario en caso de que un registro contenga datos erróneos, por ejemplo, intervalos NN espurios o latidos mal clasificados, éstos no son corregidos en la interfaz, por lo cual los cálculos y gráficas serán desplegados incluyendo dichos errores. Se requiere también la posibilidad de modificar el mapa de colores de los histogramas bivariados si se le quiere permitir al usuario una exploración cualitativa

más detallada de las gráficas. Finalmente, la interfaz se encuentra en una etapa beta, en la que se planea realizar pruebas con usuarios no expertos, lo cual ayudará a determinar otras mejoras en la interfaz, como la posibilidad de analizar segmentos parciales del registro (por ejemplo para comparar día y noche).

V. CONCLUSIONES

Se presenta el desarrollo de una interfaz que permita el uso del método del *heartprint* por usuarios sin experiencia en programación. El funcionamiento adecuado de la interfaz se comprobó mediante pruebas cualitativas y cuantitativas con registros que incluyeron eventos de muerte cardíaca súbita. Con esta interfaz se aumenta la posibilidad de que el método sea utilizado por usuarios clínicos o investigadores interesados en el análisis sistemático de las arritmias ventriculares para estudios de fisiopatología (como el estudio de los mecanismos arritmogénicos) y aplicaciones clínicas (como la predicción de eventos cardiovasculares adversos incluyendo la muerte cardíaca súbita).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet no. 310. 2014; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- [2] Lerma C, Glass L. Predicting the risk of sudden cardiac death. *J Physiol* 2016; 549(9): 244-2458.
- [3] Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345(20):1473-1482.
- [4] Wellens, JJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, Huikuri HV, Kaab S, La Rovere MT, Malik M, Myerburg RJ, Simoons ML, Swedberg K, Tijssen J, Voors AA, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35: 1642-1651.
- [5] Ong MEH, Ng CHL, Goh K, Liu N, Koh ZX, Shahidah N, et al. Prediction of cardiac arrest in critically ill patients presenting to the emergency department using a machine learning score incorporating heart rate variability compared with the modified early warning score. *Crit Care* 2012;16(3): R108.
- [6] Lerma C, Gorelick A, Ghanem RN, Glass L, Huikuri HV. Patterns of ectopy leading to increased risk of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Europace* 2013; 15(9):1304-1312.
- [7] Lerma C, Lee CF, Glass L, Goldberger AL. The rule of bigeminy revisited: analysis in sudden cardiac death syndrome. *J Electrocardiol* 2007;40(1):78-88.
- [8] Lerma C, Wessel N, Schirdewan A, Kurths J, Glass L. Ventricular arrhythmias and changes in heart rate preceding ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Med Biol Eng Comput* 2008;46(7):715-727.
- [9] Martínez-Alanis M, Ruiz Velasco S, Lerma C. Quantitative analysis of ventricular ectopic beats in short-term RR interval recordings to predict imminent ventricular tachyarrhythmia. *Int J Cardiol* 2016; 225: 226-233.
- [10] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 2000; 101(23): e215-e220.