

Estudio de nuevos indicadores basados en el Vectocardiograma como marcadores diagnósticos en Cardiomiopatía Arritmogénica

S. Jiménez-Serrano¹, J. Sanz Sánchez², C. J. Calvo¹, D. Domingo Valero², R. Cervigón Abad⁴, B. Igual Muñoz³, M.A. Arnau Vives², L. Martínez Dolz², J. Millet Roig¹, E. Zorio Grima², F. Castells Ramón¹

¹ Instituto ITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, (sanjiser@upv.es)

² Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

³ Centro Médico-Quirúrgico ERESA, Valencia, España

⁴ Innovation in Bioengineering Research Group (GIBI), Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España

Resumen

La Miocardiopatía Arritmogénica (MCA) es una cardiopatía caracterizada por la infiltración fibroadiposa del miocardio ventricular, siendo una de las causas más frecuentes de muerte súbita en jóvenes. Su diagnóstico clínico se basa en los criterios Task Force revisados en 2010 que incluyen criterios mayores y menores basados en alteraciones del electrocardiograma de superficie (ECG). Asimismo, el método estándar para analizar la trayectoria descrita por la actividad eléctrica cardiaca es el Vectocardiograma (VCG), el cual puede ser obtenido a partir de las 12 derivaciones ECG estándar.

El objetivo de este trabajo es evaluar la trayectoria del VCG correspondiente al complejo QRS y buscar diferencias en su comportamiento entre sujetos afectados y no afectados por MCA. La hipótesis inicial es que existen diferencias en la forma del VCG durante el QRS entre estos dos grupos.

Se utilizaron registros ECG de 12 derivaciones de 34 pacientes diagnosticados con MCA, y 37 sujetos que no la sufrían, creando un patrón del VCG durante el complejo QRS para cada uno de ellos. Se propuso un conjunto de indicadores basados en dicho patrón para evaluar el grado de torsión de su trayectoria en el espacio 3D. El indicador propuesto más significativo fue la Simplicidad de la trayectoria (S), con valores de 0.25 ± 0.05 y 0.33 ± 0.06 ($p < 10^{-7}$) en ambos grupos. Los resultados de este estudio muestran diferencias significativas en los indicadores propuestos entre el grupo afectado por MCA y el grupo control, indicando que el grado de torsión del VCG durante el QRS es mayor en el primero.

1. Introducción

La Miocardiopatía Arritmogénica (MCA) es una cardiopatía caracterizada por la infiltración fibroadiposa del miocardio ventricular [1], produciendo alteraciones en la conducción eléctrica que pueden desencadenar arritmias ventriculares. Es una de las principales causas de muerte súbita cardiaca en jóvenes, especialmente las asociadas al deporte, y al tener una transmisión frecuentemente autosómica dominante, las probabilidades de sufrir la enfermedad aumentan drásticamente entre los familiares directos de los afectados [2, 3].

El diagnóstico clínico de la MCA es complicado y se basa en los criterios Task Force revisados en 2010 [4], fundamentados principalmente en estudios previos con afectación predominante del ventrículo derecho, pero todavía poco sensibles para diagnosticar las formas

predominantes en ventrículo izquierdo. Dichos criterios incluyen observaciones sobre el electrocardiograma de superficie (ECG), Imagen por Resonancia Magnética (IRM), ecocardiografía, datos de afectación familiar y resultados genéticos, así como del estudio histológico.

Respecto a estos criterios diagnósticos, el ECG estándar es la técnica más sencilla y comúnmente empleada para la detección de arritmias cardiacas. En el caso de MCA se han identificado alteraciones de la repolarización y la despolarización que se asocian con la enfermedad. Entre otros, se han descrito inversiones en la onda T de las derivaciones precordiales derechas (V1-V3), así como parámetros relacionados con la duración, amplitud, y fragmentación del complejo QRS en distintas derivaciones, además de la observación de la onda ϵ [4, 5]. Sin embargo, otros indicadores del ECG que han demostrado su eficacia diagnóstica en otras patologías de origen ventricular no han sido probados en MCA.

El método estándar para analizar la trayectoria descrita por la actividad eléctrica cardiaca es el Vectocardiograma (VCG), el cual puede ser obtenido a partir de las 12 derivaciones ECG estándar mediante la Transformada Inversa de Dower [6]. El objetivo de este trabajo es evaluar la trayectoria del VCG correspondiente al complejo QRS y buscar diferencias en su comportamiento entre sujetos afectados por MCA y aquellos que no la padecen. La hipótesis inicial es que existen diferencias en la forma del VCG durante el QRS entre estos dos grupos. En este trabajo se propone un conjunto de indicadores definidos a partir del VCG con el objetivo de extraer esta información.

2. Materiales

Como base de datos de este estudio se utilizaron registros de 34 pacientes diagnosticados previamente con MCA (25 con afectación preferente del ventrículo izquierdo, 9 con afectación biventricular). Además se incluyeron registros en el grupo control de 37 sujetos que habían sido sometidos a pruebas diagnósticas de MCA debido a tener familiares directos afectados por ella, pero cuyos resultados fueron negativos en el diagnóstico de la enfermedad. Cada uno de estos registros se compone de

señales en las 12 derivaciones ECG estándar, de una duración entre 10 y 15 segundos, con frecuencia de muestreo de 500 Hz, adquiridas mediante un equipo *Philips PageWriter Touch*.

3. Métodos

Esta sección describe los métodos propuestos para extraer y caracterizar los VCG a partir de los registros ECG de las 12 derivaciones estándar. Esto incluye el preprocesado de las señales, la definición de parámetros y el análisis estadístico. Todas estas etapas fueron llevadas a cabo mediante el software MATLAB (2014a, The MathWorks).

3.1. Preprocesado

El material disponible para llevar a cabo este estudio son los datos en bruto de los registros ECG. Sin embargo, se pretende analizar la trayectoria descrita por el QRS en el VCG, por lo que cada señal ECG ha de ser pretratada para que cumpla nuestros requisitos. Por lo tanto, era necesario que al final de la etapa de preprocesado se obtuviese un patrón del lazo que describe el VCG durante el complejo QRS.

En primer lugar se restó la media a cada señal y se filtraron los artefactos que presentaban valores atípicos (*outliers*). Seguidamente se aplicó un filtro paso bajo de 45Hz para eliminar el ruido de alta frecuencia y otro paso alto de 1Hz para eliminar las oscilaciones producidas por la respiración. Finalmente, se tomó como línea base en cada derivación el valor más frecuente de la señal, obtenido mediante el histograma.

A continuación se identificaron los picos R en la derivación V5 mediante un detector basado en la derivada primera. Para evitar falsos positivos, se filtraron las detecciones de la onda R que no superasen un valor medio de 0.75 en el coeficiente de correlación con todas las demás detecciones, utilizando una ventana de 200 ms. De este modo se eliminaron las detecciones en latidos ectópicos y artefactos.

Seguidamente se creó un patrón del complejo QRS en las 12 derivaciones estándar del ECG mediante promediado, utilizando una ventana de 160 ms centrada en las detecciones de la onda R de la etapa anterior.

La última etapa del preprocesado es la obtención del VCG para cada sujeto de la base de datos. Para ello se aplicó la *Transformada Inversa de Dower* sobre el patrón QRS de la etapa anterior obteniendo así la representación en el espacio tridimensional (derivaciones X, Y, Z). La Figura 1 muestra el lazo que forma el VCG de la señal correspondiente al patrón QRS, además del eje de coordenadas 3D, de un sujeto del grupo control.

3.2. Definición de parámetros

Para todos los sujetos de la base de datos, se obtuvieron los parámetros de la regresión lineal múltiple que definen el plano que mejor se ajusta al VCG del patrón QRS. La Figura 2 muestra el VCG del sujeto anterior, junto con el plano que mejor se ajusta a sus puntos.

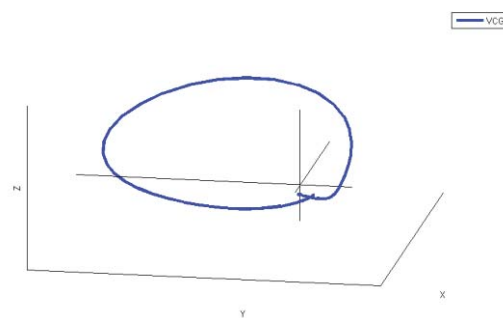


Figura 1. Vectocardiograma del patrón QRS de un sujeto del grupo control

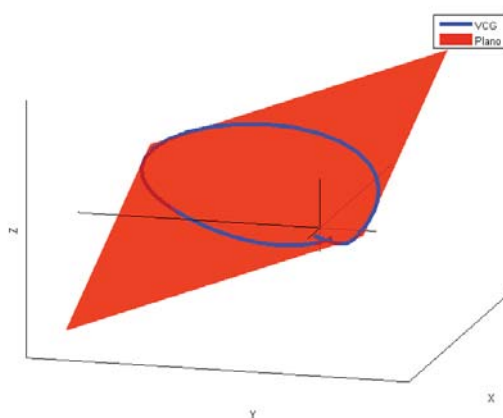


Figura 2. Plano que mejor ajusta a los puntos del Vectocardiograma de un sujeto del grupo control

Para medir el grado de torsión del VCG en el espacio 3D se utilizaron 4 métricas. La primera, consistió en el estadístico R^2 obtenido durante el proceso de ajuste del plano, donde un valor de 1 indica un ajuste perfecto, actuando como límite superior. Para las dos siguientes métricas se utilizó la distancia euclídea D entre el vector VCG y el vector \hat{Y} resultante de proyectar dicho VCG sobre el plano ajustado anteriormente.

$$D = \sqrt{\sum_{i=1}^N (VCG_i - \hat{Y}_i)^2} \quad (1)$$

Para obtener medidas comparables entre sujetos independientemente del número de puntos N que contiene cada VCG, se utilizaron los valores $D1$ y $D2$, definidos como:

$$D1 = \frac{D}{\sqrt{N}} \quad (2)$$

$$D2 = \frac{D}{\sqrt{N}} \quad (3)$$

Finalmente, la última métrica utilizada en este estudio intenta capturar las variaciones locales con el fin de evaluar la complejidad de la trayectoria. Cuantos más cambios de dirección, más complejo es el camino que forma el lazo VCG. Por lo tanto, la complejidad puede considerarse como la acumulación de variaciones instantáneas del ángulo θ_i , donde cada i -ésimo punto es calculado como:

$$\theta_i = \cos^{-1} \left(\frac{(x_i - x_{i-1})^T (x_{i+1} - x_i)}{\|x_i - x_{i-1}\| \|x_{i+1} - x_i\|} \right) \quad (4)$$

La acumulación de todas estas variaciones angulares durante toda la trayectoria tiene como cota inferior $2\pi rad$, valor obtenido en el caso más sencillo, es decir, si el vector describe un lazo cerrado, similar a una elipse dibujada en un plano 2D (ver Figura 2). Sin embargo, al no existir cota superior para este parámetro, se puede definir su Simplicidad como:

$$S = \frac{2\pi}{\sum_i \theta_i} \quad (5)$$

donde $S \in [0, 1]$, indicando la cota inferior una trayectoria muy compleja, y la cota superior una trayectoria sin variaciones locales [7].

3.3. Análisis estadístico

Una vez obtenidos los parámetros, se compararon los resultados en ambos grupos de sujetos con el fin de encontrar diferencias estadísticamente significativas mediante una prueba t de *Student*. Se utilizó previamente el test de *Kolmogorov-Smirnov* para corroborar normalidad en los datos.

4. Resultados

En primer lugar, se observó visualmente que la mayoría de sujetos del grupo control de la base de datos poseen un VCG del patrón QRS que no sufre demasiadas torsiones en el espacio 3D, estando muy próximos sus puntos al plano 2D obtenido, (ver Figura 2).

Por otro lado, se observó que en gran parte de sujetos que padecen MCA de nuestra base de datos, el lazo que forma el VCG correspondiente al patrón QRS sufre más torsiones en el espacio 3D que en aquellos del grupo control. La Figura 3 muestra uno de estos casos, donde el plano que mejor ajusta a los puntos del VCG queda alejado de éstos debido a la deformación sufrida.

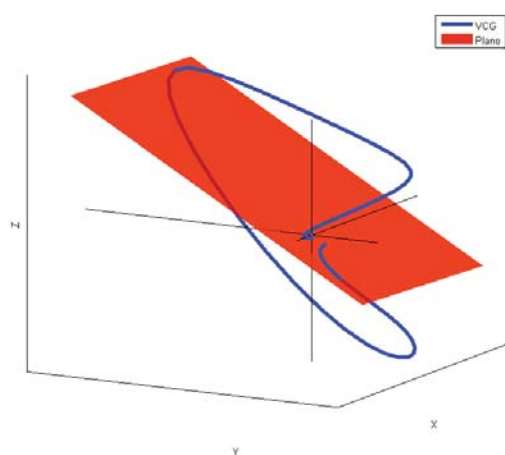


Figura 3. Vectocardiograma de un paciente con MCA, junto con el plano que mejor se ajusta a sus puntos

A continuación, para cada sujeto se calcularon los valores del estadístico R^2 , Distancias $D1$, $D2$ y Simplicidad S . Seguidamente se promediaron dichos valores conforme a cada uno de los grupos a los que pertenecían.

El valor del estadístico R^2 de nivel de ajuste de cada VCG sobre un plano 2D fue de 0.71 ± 0.27 y 0.86 ± 0.26 ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes de MCA y grupo control respectivamente, mostrando diferencias significativas entre sus valores, siendo el grupo control el que mejores valores de ajuste obtiene. La distancia normalizada $D1$ entre el VCG y su proyección sobre el plano 2D fue de 13.71 ± 9.25 y 8.75 ± 6.75 ($p < 0.05$) entre el grupo de pacientes y el de controles respectivamente, así como los valores de la segunda distancia normalizada $D2$ fueron de 1.09 ± 0.01 y 1.08 ± 0.01 ($p < 0.01$) en estos mismos grupos. Esto indica que la distancia del VCG respecto al plano es mayor en el grupo de pacientes con MCA. Finalmente, los valores S de Simplicidad en la trayectoria del VCG fueron de 0.25 ± 0.05 y 0.33 ± 0.06 ($p < 10^{-7}$) entre ambos grupos, mostrando que la trayectoria es más compleja en el grupo de pacientes con MCA. La Tabla 1 resume estos resultados, los cuales además corroboran las diferencias visuales mencionadas anteriormente. Asimismo, la Figura 4 muestra los diagramas de caja de los valores obtenidos con los parámetros del estudio (R^2 , $D1$, $D2$, S) en el grupo de pacientes con MCA y grupo control.

	Pacientes MCA n=34	Controles n=37	Valor p
R^2	0.71 ± 0.27	0.86 ± 0.26	2.13e-2
$D1$	13.71 ± 9.25	8.75 ± 6.75	1.16e-2
$D2$	1.09 ± 0.01	1.08 ± 0.01	6.15e-3
S	0.25 ± 0.05	0.33 ± 0.06	5.93e-8

Tabla 1. Resultados del análisis estadístico. Valores de los parámetros obtenidos (Media \pm desviación típica) y valor p.

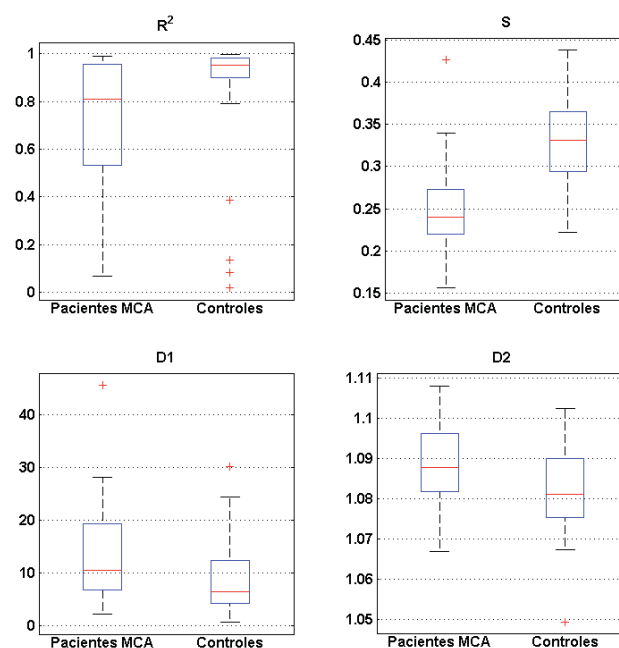


Figura 4. Diagramas de caja de los valores obtenidos con los parámetros del estudio (R^2 , $D1$, $D2$, S) en el grupo de pacientes con MCA ($n=34$) y grupo control ($n=37$)

5. Discusión

El primer aspecto a destacar tras la realización de este trabajo es la capacidad de los indicadores propuestos para caracterizar y evaluar la trayectoria del VCG durante el complejo QRS. Cada uno de estos indicadores evalúa el grado de torsión que presenta esta trayectoria, tres de ellos (R^2 , $D1$ y $D2$) basados en el plano que mejor se ajusta a los puntos del VCG, y el último (S), siendo un parámetro que sólo depende del propio VCG.

Como se esperaba, este estudio muestra diferencias significativas en los indicadores propuestos entre el grupo de pacientes afectados por MCA y el de sujetos sanos, siendo el grado de torsión del VCG durante el QRS mayor en el primer grupo. Esto se ha demostrado empíricamente mediante las diferencias en los grupos con el conjunto de parámetros propuestos. No obstante, sería recomendable utilizar una combinación de parámetros que contemple la Simplicidad (S) puesto que es el indicador que mayores diferencias entre grupos presenta. De este modo se podría obtener una caracterización mejor del VCG, incrementando la sensibilidad en la detección de la MCA mediante ECG, así como su grado de afectación.

A pesar de los resultados obtenidos, este estudio presenta algunas limitaciones que deberían tenerse en cuenta de cara a futuros trabajos. En primer lugar, convendría validar en otras series nuestros resultados. Finalmente, a pesar que ha sido posible caracterizar el comportamiento del VCG durante el QRS en ambos grupos, los parámetros propuestos individualmente no son capaces de distinguir con una precisión totalmente exacta los sujetos que pertenecen a uno u otro grupo. Esto es debido en parte a que entre el grupo control existen sujetos con otras afecciones cardíacas que pueden alterar el ECG. Por lo tanto se necesita todavía una investigación más profunda para mejorar estos resultados.

6. Conclusiones

En este trabajo se han propuesto un conjunto de indicadores definidos como marcadores diagnósticos de MCA. El método propuesto se basa en el VCG durante el complejo QRS, en concreto en indicadores que evalúan el grado de torsión de su trayectoria. Este estudio muestra por primera vez diferencias significativas en los indicadores propuestos entre el grupo de pacientes afectados por MCA y el grupo control, siendo el grado de torsión del VCG durante el QRS mayor en el primer grupo. Los resultados de este estudio podrían ayudar a caracterizar esta enfermedad de una forma no invasiva, especialmente dentro del contexto del *screening* de familiares, incrementando la sensibilidad en la detección mediante ECG.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI14/01477 y RD12/0042/0029), beca ERESA 2013 y beca IIS La Fe-UPV 2014.

Referencias

- [1] Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malerque C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*, vol 65, sup 2, 1982, pp 384-98 (ISSN: 0009-7322).
- [2] Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, Martini B, Stritoni P, Fasoli G. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 12, sup 5, 1988, pp 1222-8 (ISSN: 0735-1097).
- [3] Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzoli G, Angelini A, Buja G, Scognamiglio R, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 25, sup 3, 1995, pp 655-64 (ISSN: 0735-1097).
- [4] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, vol 121, sup 3, 2010, pp 1533-41 (ISSN: 0009-7322).
- [5] Quarta G, Elliot PM. Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Revista Española de Cardiología (English Version)*, vol 65, sup 07, 2012, pp 599-605 (ISSN: 1885-5857).
- [6] Edenbrandt L, Pahlm O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: Superiority of the inverse Dower matrix. *Journal of Electrocardiology*, vol 21, sup 4, 1988, pp 361-7 (ISSN: 0022-0736).
- [7] Castells F, Meste O, Quesada A, Guillem MS, Climent AM, Millet J. Characterization of typical and atypical Atrial Flutter Loops from the Vectorcardiogram. *33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBS 2011)*, Boston (USA), 2011, pp 4976-9 (ISBN: 978-1-4244-4122-8).