

Análisis predictivo de respuesta a la Terapia de Resincronización Cardíaca mediante análisis del ECG

N. Ortigosa¹, J. Osca², R. Jiménez², Y. Rodríguez², C. Fernández³, A. Galbis³

¹ I.U. Matemática Pura y Aplicada, Universitat Politècnica de València, nuorar@upvnet.upv.es

² Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, j_osca@ono.com

³ Departament d'Anàlisi Matemàtica, Universitat de València, {fernand, antonio.galbis}@uv.es

Resumen

La Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) es un tratamiento efectivo para pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca con síntomas moderados a severos. Desafortunadamente, una proporción significativa de pacientes (aproximadamente el 35%) no responde al tratamiento. El objetivo del presente estudio es determinar un método para proporcionar una predicción acerca de la respuesta positiva o negativa a la TRC mediante el análisis del electrocardiograma. Para ello, proponemos estudiar una medida de la energía de la señal junto con la duración de los complejos QRS. Los resultados de predicción obtenidos sobre una cohorte de 45 pacientes han sido: precisión=77.78%, sensibilidad=80%, especificidad=70%, lo que puede abrir una puerta a intentar ayudar a reducir el número de intervenciones no exitosas en la práctica clínica.

1. Introducción

La insuficiencia cardíaca está generalmente causada por una baja capacidad de contracción de los ventrículos. Además, algunos pacientes con insuficiencia cardíaca también presentan una desincronización significativa de los ventrículos, lo que deteriora, todavía más, el rendimiento de la función cardíaca.

Desde el año 2003, la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) se ha establecido como el tratamiento de elección para la insuficiencia cardíaca congestiva debida al debilitamiento del músculo cardíaco (cardiomiopatía) [1]. La TRC consiste en la implantación de un marcapasos biventricular para restaurar la contracción sincrónica, habiendo mostrado capacidad de mejorar la calidad de vida aumentando la funcionalidad cardíaca y la supervivencia [2].

La estimulación simultánea de tanto el ventrículo izquierdo como el derecho es capaz de restaurar la actividad de bombeo de forma coordinada, tratando así la reducción de esta capacidad de bombeo del músculo cardíaco de los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca (habitualmente también con bloqueo de rama izquierda).

La Figura 1 muestra una radiografía de un paciente que ha sido sometido a TRC.

Sin embargo, la respuesta a la TRC varía de forma notable entre pacientes: al menos, un tercio de los pacientes que son sometidos a TRC no responden a ella [3]. Hasta ahora, la duración del complejo QRS del

electrocardiograma ha sido el estándar más utilizado y que mejor ha funcionado para predecir la respuesta a esta terapia, seleccionando acorde a él a los pacientes más indicados [4].

Lamentablemente, a pesar de los numerosos estudios que hay en el estado del arte para tratar de identificar y predecir con la mayor precisión posible la respuesta a la TRC, a día de hoy todavía no existe una variable que sea capaz de proporcionar un pronóstico con acierto superior al 70% [3, 5-9].

El trabajo realizado en este estudio presenta una nueva medida capaz de mejorar los resultados predictivos de la respuesta a la TRC mediante el análisis del electrocardiograma de superficie. La característica presentada es una medida de la energía de los complejos QRS de los pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca calculada de forma previa a la implantación del marcapasos biventricular, como se detalla en las siguientes secciones de este artículo.

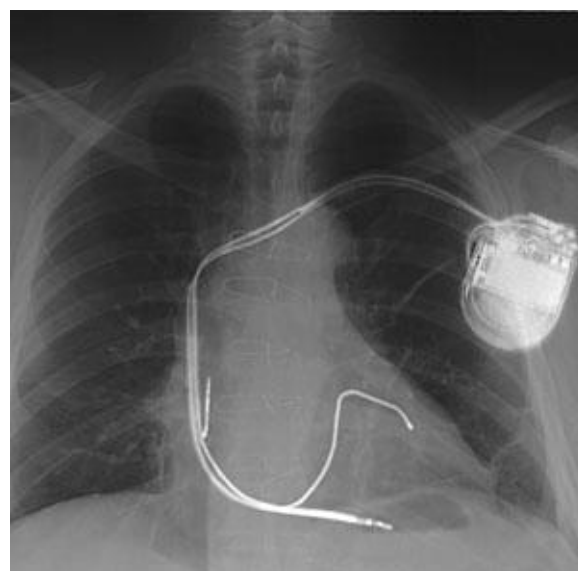


Figura 1. Radiografía del torso de un paciente sometido a TRC, donde se puede observar que el marcapasos estimula a ambos ventrículos (izquierdo y derecho).

2. Materiales

La población analizada en este estudio retrospectivo está conformada por 45 pacientes con insuficiencia cardiaca que fueron sometidos a la TRC y a los que les fue registrado el electrocardiograma de superficie (derivación II) con anterioridad a la implantación del marcapasos. Los ECG fueron adquiridos a una frecuencia de muestreo de 500Hz, con una resolución de amplitud de 5μV sobre un rango de amplitud de ±5mV.

Todos los pacientes estudiados fueron determinados previamente como candidatos idóneos para realizarles la TRC. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento fue realizado por el Servicio de Cardiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Los pacientes fueron subclasificados en aquellos que presentaban cardiomiopatías dilatada (27 pacientes) o isquémica (18 pacientes).

Una vez realizada la TRC, los pacientes fueron considerados como respondedores a la misma cuando la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) aumentaba como mínimo un 5%, y la clase acorde a la Asociación del Corazón de Nueva York (la utilizada habitualmente) era superior o igual a 1 3 meses después de la implantación del marcapasos. Acorde a estos criterios, 35 de los 45 pacientes fueron clínicamente clasificados como respondedores a la TRC.

La Tabla 1 muestra un detalle de la distribución de los pacientes incluidos en este estudio.

	Respondedores	No respondedores
Todos	35	10
Cardiomiopatía dilatada	24	3
Cardiomiopatía isquémica	11	7

Tabla 1. Distribución de los pacientes que conforman la cohorte bajo estudio.

3. Métodos

3.1. Preprocesado

El ruido base y la interferencia de red a 50Hz fueron eliminados en primer lugar de las señales electrocardiográficas.

En particular, el ruido base, de muy baja frecuencia y debido fundamentalmente a movimientos de la respiración, se eliminó mediante splines cúbicos [10].

Una vez realizados los filtrados, se procedió a delinear el ECG para detectar los puntos de inicio y final de los complejos QRS.

3.2. Medida propuesta

El análisis tiempo-frecuencia es capaz de proporcionar información acerca de la variación del contenido espectral a lo largo del tiempo, al contrario que la transformada de Fourier. Esta característica es muy relevante en señales no estacionarias (como el ECG), cuyo contenido frecuencial varía con el tiempo.

Existen diversas transformadas tiempo-frecuencia, cada una con ventajas e inconvenientes. El problema principal que presentan las distribuciones lineales es que, por el principio de incertidumbre, no es posible obtener simultáneamente una buena resolución temporal y frecuencial. Esto conlleva que una buena resolución temporal conducirá a un empeoramiento en la resolución frecuencial y viceversa.

Una de las transformadas con mejores propiedades que proporciona referencia global de fase y resolución progresiva es la transformada de Stockwell [11]. La resolución progresiva se obtiene mediante un tamaño de ventana adaptativo. De esta forma, la resolución progresiva permite tener una buena resolución frecuencial a bajas frecuencias, y tener también una buena resolución temporal a altas frecuencias [12].

La expresión analítica de la transformada de Stockwell es:

$$(Sf)(\tau, \nu) = |\nu| \int_{-\infty}^{\infty} g_0(\nu(t - \tau)) e^{-2\pi i \nu t} f(t) dt$$

donde f es la señal sobre la que realizar el análisis y g_0 es una ventana gaussiana.

Esta transformada puede verse como una transformada de Fourier en tiempo corto en la que el tamaño de la ventana varía con la frecuencia.

El principal inconveniente que presenta es su alto coste computacional y los requerimientos de memoria necesarios para realizar su cálculo. Afortunadamente, en la referencia [13] propusieron una implementación eficiente y no redundante, basada en un muestreo diádico del espacio tiempo-frecuencia.

En este trabajo hemos utilizado esta implementación eficiente para estimar una medida de la energía de los complejos QRS. De este modo, definimos la medida de la energía E :

$$E = \sum_{\omega=2}^{\omega=B} \frac{\sum_{t=0}^{t=N-1} |TF(t, \omega)|^2}{\omega_c^2}$$

donde TF son los coeficientes del espacio tiempo-frecuencia (calculados sobre cada complejo QRS), B es el número de bandas de frecuencia del espectro, ω_c denota la frecuencia central de cada una de esas bandas, y N es el número de ventanas temporales analizadas en cada banda de frecuencia.

La medida propuesta en este estudio para predecir la respuesta a la TRC es el promedio de todas las medidas E calculadas para cada complejo QRS: $(\sum_{k=1}^{k=n} E_k)/n$, donde

n denota el número de complejos QRS existentes en la señal bajo análisis.

3.3. Clasificación

Para obtener un estimador de la respuesta, aplicamos un clasificador lineal, obtenido mediante resolución del problema de ajuste por mínimos cuadrados.

Los resultados de clasificación obtenidos fueron medidos utilizando las variables precisión (proporción total de pacientes correctamente clasificados), sensibilidad y especificidad (proporción de respondedores y no respondedores correctamente clasificados, acorde a los datos clínicos) y valor predictivo positivo:

$$\text{Precisión} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{VP}{VP + FP}$$

donde VP (verdaderos positivos) y VN (verdaderos negativos) hacen referencia a los pacientes respondedores y no respondedores a TRC que fueron correctamente clasificados en su tipo. FP y FN corresponden a los pacientes no respondedores y los respondedores que fueron erróneamente clasificados como respondedores y no respondedores, respectivamente.

4. Resultados

Como fue comentado en la sección 2, nuestro conjunto de señales está conformado por 45 electrocardiogramas de diferentes pacientes aquejados de insuficiencia cardiaca que fueron considerados óptimos candidatos para someterse a la TRC.

En la Tabla 2 se incluyen los valores que toman las características para los pacientes de este estudio. En la Tabla 3 se muestran los resultados de clasificación tras aplicar el ajuste lineal por mínimos cuadrados utilizando como características la medida de energía propuesta y la duración de los complejos QRS. Los resultados también detallan los valores de clasificación diferenciando los pacientes según presentaran cardiomiopatías isquémicas o dilatadas.

Por su parte, la Figura 2 muestra la curva ROC del clasificador junto con el valor del área bajo la curva.

En los resultados anteriores puede observarse que los pacientes que clínicamente fueron no respondedores a la TRC presentaron valores significativamente inferiores

para la medida propuesta frente a los que sí respondían al tratamiento.

	Medida propuesta (mV ² /Hz ²)	Duración QRS (ms)
Respondedores	95538*	225
Cardiomiopatía dilatada	73927	228*
Cardiomiopatía isquémica	76130*	222
No respondedores	45516*	180
Cardiomiopatía dilatada	40256	148*
Cardiomiopatía isquémica	31768*	194

Tabla 2. Valores medios de las características (medida propuesta en este estudio y duración de los complejos QRS previas a la implantación del marcapasos biventricular. El símbolo * denota significación estadística, con valores $p < 0.05$ para el test de Wilcoxon.

	Precisión	Sens.	Espec.	VPP
Todos	77.78%	80%	70%	90.3%
Cardiomiopatía dilatada	77.78%	79.17%	66.67%	95%
Cardiomiopatía isquémica	77.78%	81.82%	71.43%	81.82%

Tabla 3. Resultados de clasificación para la cohorte completa de pacientes y para los subgrupos. Sens., Espec. y VPP son sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo

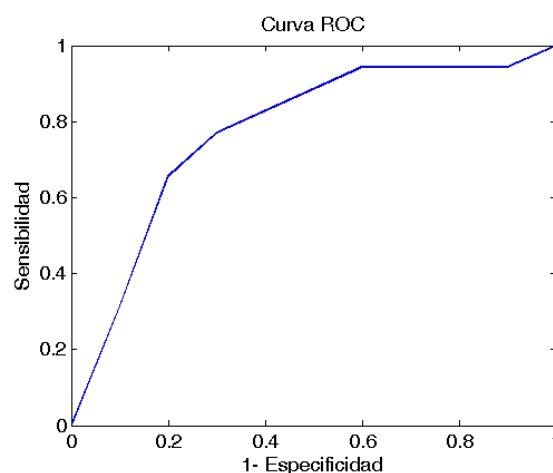


Figura 2. Curva ROC para el clasificador propuesto. El valor del área bajo la curva es 0.7729.

Este hecho puede deberse a que la medida de energía propuesta puede considerarse también como una medida de la asincronía de la actividad eléctrica de los ventrículos, que se produce en aquellos pacientes que no responden a la TRC.

El subgrupo de los pacientes que tenían cardiomiopatía isquémica era el que obtenía mejores resultados de predicción, mientras que los pacientes con cardiomiopatía dilatada fueron aquellos que presentaron valores menores de especificidad. No obstante, estos resultados deben considerarse con cautela, debido al número pequeño de pacientes no respondedores que había en este subgrupo (únicamente 3). Además, el número de pacientes incluido en el estudio no es lo suficientemente grande como para poder realizar una clasificación formando dos grupos independientes: uno para entrenamiento del clasificador y otro para test, por lo que se han presentado los resultados de un clasificador lineal aplicado sobre el total de los pacientes incluidos en la cohorte bajo estudio (y, en su caso, con los resultados de clasificación de los diferentes subgrupos con el clasificador inicial).

Será necesario por tanto seguir realizando estudios en cohortes mayores de pacientes para poder alcanzar un análisis completo, así como una caracterización de la medida propuesta.

5. Conclusiones

En este trabajo hemos presentado un estudio retrospectivo realizado sobre pacientes con insuficiencia cardíaca que han sido sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

Los resultados apuntan a una medida basada en la energía de los complejos QRS del electrocardiograma como característica complementaria a la duración de dichos complejos para proporcionar resultados predictivos. Esta medida es significativamente mayor en los pacientes que responden a la TRC frente a aquellos que no la hacen, siendo especialmente significativa en el subgrupo de pacientes que presentan cardiomiopatía isquémica.

El trabajo futuro se centrará en ampliar la cohorte bajo estudio y mejorar los resultados.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Generalitat Valenciana en el proyecto PrometeoII/2013/013, y por el MINECO en el proyecto MTM2013-43540-P.

Referencias

- [1] Shea J, Sweeney M. Cardiac Resynchronization Therapy: A Patient's Guide. *Circulation*, vol 108, 2003, pp e64–e66.
- [2] van Stipdonk A, Wijers S, Meine M, Vernooij K. ECG Patterns In Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Atrial Fibrillation*, vol 7, sup 6, 2015, pp 33–38.
- [3] Al Hebaishi Y, Al Shehri H, Al Moghairi A. Predictors of Cardiac Resynchronization Therapy Response: The Pivotal Role of Electrocardiogram. *The Scientific World Journal* 2013:ID 837086, 6 pages.
- [4] Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Elliott P, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval T, Spaulding C, Van Veldhuisen D. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, vol 36, 2015, pp 2793–2867.
- [5] Foley PWX, Leyva F, Frenneaux MP. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace*, vol. 11, sup 5, 2009, pp v58–v65.
- [6] Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JGF, Tavazzi L, Daubert C. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, vol 11, 2009, pp 699–705.
- [7] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. Vol 346, 2002, pp 1845–1853.
- [8] Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, vol 289, 2003, pp 2685–2694.
- [9] Goldenberg I, Moss AJ, Hall J, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, Shinn T, Solomon S, Steinberg JS, Wilver D, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Klein H. Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*, vol 124, sup 14, 2011, pp 1527–36.
- [10] Meyer CR, Keiser HN. Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic splines and statespace computation techniques. *Comput. Biomed. Res.*, vol 10, 1977, pp 459–470.
- [11] Stockwell R, Mansinha L, Lowe RP. Localization of the complex spectrum: The S transform. *IEEE Trans. Signal Process.*, vol 44, sup 4, 1996, pp 998–1001.
- [12] Stockwell RG. Why use the S-transform? In Pseudo-Differential Operators: Partial Differential Equations and Time-Frequency Analysis, volume 52 of Fields Institute Communications. AMS, 2007; 279–309.
- [13] Brown R, Lauzon M, Frayne R. A General Description of Linear Time-Frequency Transforms and Formulation of a Fast, Invertible Transform That Samples the Continuous STransform Spectrum Nonredundantly. *IEEE Trans. Signal Process.*, vol 58, sup 1, 2010, pp 281–290.