

## **ANÁLISIS DE LA ENTROPÍA APROXIMADA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA VARIABILIDAD DE LA DESPOLARIZACIÓN Y REPOLARIZACIÓN VENTRICULAR EN SUJETOS DIABÉTICOS**

**María G. Rodríguez**

**Miguel Altuve**

*marrodri@ucab.edu.ve*

*maltuve@usb.ve*

Escuela Ing. de Telecomunicaciones, Universidad Católica Andrés Bello, Caracas, Venezuela

Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela

**Bhakti Guerra**

**Adriano Adrianza**

**Sara Wong**

*bhguerra.11@ucab.edu.ve*

*aadrianza.11@ucab.edu.ve*

*swong@usb.ve*

Escuela Ing. de Telecomunicaciones, Universidad Católica Andrés Bello, Caracas, Venezuela

Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela

**Resumen.** *La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por la acumulación de glucosa en la sangre debido a la incapacidad del páncreas para producir suficiente insulina o a la incapacidad de las células para procesar la insulina que es producida. Más de 347 millones de personas padecen actualmente de diabetes y se estima que para el año 2030 ésta será la séptima causa de muerte a nivel mundial. De esos decesos, entre un 50% y 80% se deberán a causas cardiovasculares asociadas a la Neuropatía Autonómica Cardiovascular (NAC) como consecuencia de la diabetes. La NAC produce trastornos de la frecuencia cardíaca y de la dinámica vascular debido al daño de las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón. La evaluación y el diagnóstico de la NAC puede ser realizada mediante pruebas no invasivas. Entre estas pruebas se encuentra la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), variación en el tiempo de la longitud del ciclo cardíaco (intervalo RR en el electrocardiograma), siendo esta de poca variabilidad en pacientes con NAC. De la misma manera, la variabilidad en el tiempo de la duración de la despolarización y repolarización ventricular (variabilidad del intervalo QT del ECG o VQT) puede arrojar información sobre el estado cardiovascular de la persona. En este trabajo se pretende estudiar el nivel de entropía de las series VFC y VQT en sujetos diabéticos,*

*con miras a encontrar información útil para la detección o el diagnóstico temprano de la NAC. Para alcanzar este propósito se utilizaron las señales ECG de 19 sujetos diabéticos con complicaciones cardíacas y de 11 sujetos control. Se determinó la entropía aproximada de cada una de las señales con el fin de obtener una medida de regularidad. Los resultados obtenidos muestran que existen diferencias significativas entre los grupos de estudio para la serie VQT ( $p < 0,05$ ), pero no para la serie VFC ( $p > 0,05$ ). El resultado obtenido para la entropía de la VQT ( $p < 0,027$ ) confirma que existen anomalías en la regulación del sistema nervioso autónomo sobre la repolarización ventricular en la diabetes mellitus. En cuanto al valor observado para la entropía de la VFC ( $p > 0,7$ ), este resultado puede deberse a que los pacientes diabéticos reciben tratamiento médico producto de su condición clínica.*

**Keywords:** Procesamiento de señales biomédicas, Entropía aproximada, Neuropatía autonómica diabética cardiovascular, Variabilidad de la frecuencia cardíaca, Variabilidad del intervalo QT.

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por acumular glucosa en sangre debido a la incapacidad del páncreas para producir suficiente insulina o de las células para procesarla. La DM afecta a más de 347 millones de personas a nivel mundial y se estima que entre un 50% y un 80% mueren a consecuencia de complicaciones cardíacas [1], siendo la Neuropatía Autonómica Cardiovascular (NAC) la de mayor prevalencia y la menos estudiada en estos casos [2], [3].

El corazón se encuentra profundamente inervado por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), responsable del balance simpático-vagal que, conjuntamente, regulan las funciones autonómicas del cuerpo humano. Es posible examinar el estado del SNA a partir de la señal electrocardiográfica (ECG). Dado el ECG, se pueden obtener series temporales que revelan información del SNA. Dos de estas señales son: la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) que es la variación del intervalo de tiempo entre latidos cardíacos, y la Variabilidad del intervalo QT (VQT), que registra la variación temporal en el proceso de despolarización y repolarización ventricular [4].

Las señales biomédicas pueden ser analizadas mediante la obtención de características no lineales como la entropía aproximada (ApEn, *Approximate Entropy*) [5] [6]. Ésta fue desarrollada por Pincus (1991) con el propósito de medir la complejidad de un sistema, cuantificando el caos presente en sus señales, considerando la cantidad de patrones repetitivos presentes en ellas. La investigación de Pincus tuvo como finalidad desarrollar un algoritmo de entropía que pudiera converger teniendo una señal ruidosa y de dimensión relativamente pequeña.

En este trabajo se estudia la ApEn entre la VFC y la VQT en sujetos diabéticos, con miras a encontrar información que pueda ayudar en el diagnóstico temprano de las complicaciones de la diabetes, en particular la NAC.

Este trabajo se organiza de la siguiente manera: la sección 2 presenta la metodología, donde se da una breve descripción de la entropía aproximada y se describe la base de datos y el protocolo experimental utilizado. La sección 3 contiene los resultados del estudio y, por último, se presentan las conclusiones.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Entropía Aproximada

La entropía aproximada (ApEn, *Approximate Entropy*) es un indicador no lineal/mono-variable que permite cuantificar el grado de complejidad de un sistema a partir de una secuencia temporal que de éste provenga. Este índice está estrechamente relacionado con la entropía, la cual mide el nivel de información presente en una serie temporal. Además, permite discriminar señales en función de su regularidad sin tener en cuenta el modelo de sistema que las generó, en consecuencia, es independientemente de la naturaleza de la señal, es decir, determinística o estocástica, lineal o no [7].

El valor de la ApEn es un valor positivo, donde un valor próximo a cero corresponde a series con elevada regularidad (series predecibles), mientras que valores alto corresponde a secuencias de pocos patrones repetitivos. Es decir, la ApEn será mayor mientras menos regular sea la secuencia y tendrá un menor valor mientras más regular ésta sea [8].

La  $ApEn(x(n), m, r, N)$  mide la semejanza logarítmica entre patrones consecutivos de longitud  $m$  (pertenecientes a la secuencia  $x(n)$ , de  $N$  muestras), que tengan una diferencia menor que  $r$  veces la desviación estándar  $x(n)$  ( $std(x(n))$ ). Así, teniendo  $N$  muestras de la serie  $x(n)$ , se podrá calcular  $ApEn(x(n), m, r, N)$  como sigue:

- Se generan  $N-m+1$  patrones denominados  $X(1) \dots X(N-m+1)$ , con:  $X(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)]$ , donde  $i = 1, 2, \dots, N-m+1$ . Cada uno de los vectores representa  $m$  valores consecutivos de  $x(n)$ .
- Se mide la frecuencia de patrones similares de longitud  $m$  con tolerancia de  $r$ ,  $C_r^m(i)$ , dado por

$$C_r^m(i) = \frac{d[X(i), X(j)] \leq r}{N - m + 1} \quad (1)$$

Donde  $j = 1, 2, \dots, N-m+1$ ,  $\forall j \neq i$  y  $d[X(i), X(j)]$  cuantifica la cantidad de patrones similares (separados  $j$  veces hasta un máximo de  $m$  muestras) que tienen una diferencia menor a la tolerancia  $r$ , así

$$d[X(i), X(j)] = \max_{k=1,2,\dots,m} (|x(i+k-1) - x(j+k-1)|) \quad (2)$$

- Se calcula el logaritmo de cada  $C_r^m(i)$  y se promedia para todo las muestras  $N$ :

$$C_r^m = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_r^m(i) \quad (3)$$

- Luego se aumenta la dimensión en  $m+1$ , se calcula nuevamente  $C_r^{m+1}$  con la Ec.(3)
- En consecuencia, la entropía condicional se calcula mediante la ecuación

$$ApEn(x(n), m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} (C_r^m - C_r^{m+1}) \quad (4)$$

Sin embargo,  $N$  es un número finito y la Ec.(4) quedará como

$$ApEn(x(n), m, r, N) = C_r^m - C_r^{m+1} \quad (5)$$

No existe una regla para establecer los valores de  $m$  y  $r$ , sin embargo Pincus recomienda seleccionar  $m = \{1, 2\}$  y  $r$  entre  $[0.1, 0.25]$ . Para este estudio se seleccionó  $m = 2$  y  $r = 0.1$ .

## 2.2 Protocolo de prueba y mediciones

Para este estudio se utilizaron las señales ECG en estado de reposo de 19 sujetos diabéticos (edad promedio  $56.44 \pm 9.60$  años) con complicaciones cardíacas, de ahora en adelante se denominará grupo diabético (GD), y 11 sujetos control (edad promedio  $52.63 \pm 4.99$ ) que conforman el grupo control (GC); para más información sobre la base de datos referirse a [9]. A estas señales se les aplicó un algoritmo basado en ondículas [10], con el que se detectan las ondas Q, R y T (final de la onda T), y se construyen las series temporales VFC y VQT de cada grupo.

En cuanto al cálculo de la ApEn, debido a que éste es dependiente del tamaño de la secuencia en estudio, es decir, su valor varía de acuerdo al número de muestras ( $N$ ) en la señal [8], todas las secuencias VFC y VQT fueron limitadas a un máximo de 80 muestras cada una.

La prueba de los rangos con signo de Wilcoxon se utilizó para determinar la diferencia significativa entre los grupos (diabéticos y control) para los datos calculados, con un umbral de significación estadística de  $p < 0.05$ .

## 3. RESULTADOS

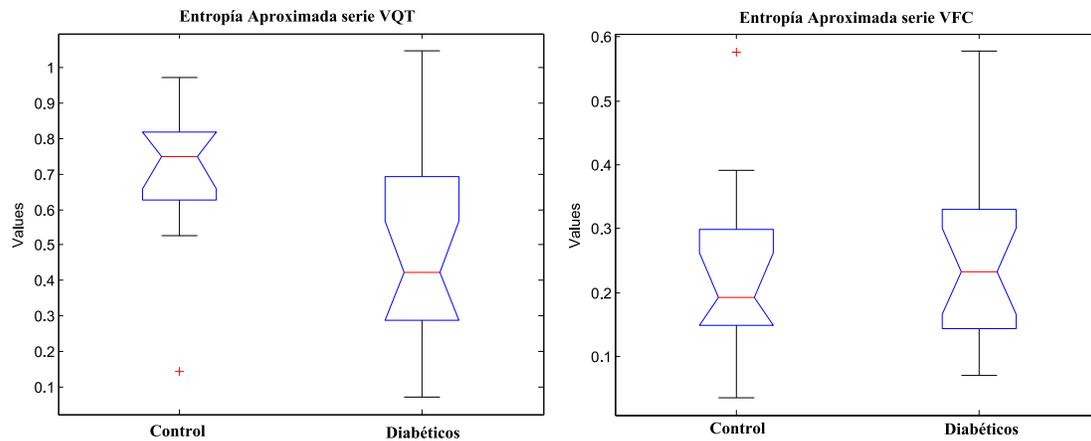
Las secuencias VFC estudiadas tienen valor promedio  $\pm$ std por grupo de: GD  $0.92 \pm 0.13$ , GC  $0.82 \pm 0.09$ ; mientras que las series VQT analizadas cuentan con valor promedio  $\pm$ std por grupo de: valores promedio: GD  $0.36 \pm 0.04$ , GC  $0.33 \pm 0.02$ .

En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos en el estudio. Se muestra el valor promedio  $\pm$ std de la ApEn calculada en ambas secuencias, VFC y VQT, para cada población (GD y GC). Así mismo, se muestra el valor de significancia  $p$ , comparando los resultados entre grupos.

**Tabla 1.** Entropía aproximada obtenida de las series VFC y VQT en los dos grupos de estudio, diabéticos (GD) y control (GC).

	<i>ApEn(VFC)</i>	<i>ApEn(VQT)</i>
GD	$0.245 \pm 0.132$	$0.482 \pm 0.284$
GC	$0.243 \pm 0.147$	$0.694 \pm 0.224$
<i>p</i>	0.7796	0.0267

La fig.1 presenta el diagrama de caja de los resultados obtenidos. A la izquierda se observa la diferencia que existe entre los resultados de la ApEn para las secuencias de la VQT en cada grupo. Esto no se observa para la ApEn en las secuencias de la VFC (diagrama de la derecha).



**Figura 1.** Entropía Aproximada de la VQT y la VFC, comparación entre grupos (GC y GD)

#### 4. CONCLUSIONES

Hallada la entropía aproximada en las series VFC y VQT para ambos grupos (GD vs. GC), los resultados muestran que sólo existe diferencia significativa entre ellos para la secuencia VQT ( $p < 0,03$ ). Estos resultados estarían en concordancia con estudios previos que muestran que existen anomalías a nivel de la regulación del sistema nervioso autónomo sobre la repolarización ventricular en la diabetes mellitus. En cuanto al valor observado para la entropía de la VFC, este resultado puede deberse a que los pacientes diabéticos reciben tratamiento médico producto de su condición clínica. Para futuros trabajos, se propone analizar estas series (ampliando la base de datos) empleando otras técnicas de entropía que permitan normalizar su valor respecto a la longitud de la secuencia, así como realizar un análisis multifactorial combinando este indicador con otros índices lineales y no lineales.

#### REFERENCIAS

- [1] World Health Organization, Septiembre 2012. [En línea]. Available: <http://www.who.int/es/>. [Último acceso: 15 Julio 2013].
- [2] Chacín, L., Jatem, E. & Rojas, C., Neuropatía autonómica cardiovascular diabética. Diabetes Internacional, vol. I, n. 1, 2009.
- [3] Vinik, A. & Ziegler, D., Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine, vol. 115, n° 3, 2007.
- [4] Guyton, A., & Hall J., Tratado de Fisiología Médica. pp. 115-127. McGraw-Hill Interamericana, 2001.
- [5] Loforte, L., Carraul, G., Mainardi L. & Beuche, A., Heart Rate and Respiration Relationships as a Diagnostic Tool for Late Onset Sepsis in Sick Preterm Infants. Computers in Cardiology, Valencia, 2006.

- [6] Fan, S.-Z., Yeh, J.-R., Chen, B.-C. & Shieh, J.-S., Comparison of EEG Approximate Entropy and Complexity Measures of Depth of Anaesthesia During Inhalational General Anaesthesia. *Journal of Medical and Biological Engineering*, vol. 31, n° 5, pp. 359-366, 2011.
- [7] Pincus, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, vol. 88, pp. 2297-2301, 1991.
- [8] Fonseca, S., Milho, J., Passos, P., Araújo, D. & Davids, K. Approximate Entropy Normalized Measures for Analyzing Social Neurobiological Systems. *Journal of Motor Behavior*, vol. 44, n° 3, pp. 179-183, 2012.
- [9] Quintero, L., Parra, R., Wong, S., Antepara, N., Almeida D. & Passariello, G., Diseño de una base de datos para el diagnóstico precoz de la neuropatía diabética. *III Congreso Venezolano de Bioingeniería Valencia*, Valencia, 2006.
- [10] Rivera, P., Severeyn, É., Wong S. & Pérez, J., Study of Cardiac Repolarization during Oral Glucose Tolerance Test in Metabolic Syndrome Patients. *Computing in Cardiology*, Cracovia, 2012.