



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Cuantificación de la deformación longitudinal instantánea como medida de la función cardiaca del ventrículo izquierdo en ecocardiografía

Assessment of the instantaneous longitudinal strain as a measure of left ventricle cardiac function on echocardiography

Autor/es

Gabriel García García

Director/es

Salvador Olmos Gassó

Titulación del autor

Máster en Ingeniería Biomédica

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA

2023

RESUMEN

Cuantificación de la deformación longitudinal instantánea como medida de la función cardiaca del ventrículo izquierdo en ecocardiografía

En ecocardiografía, el *GLS* (Deformación Longitudinal Global por sus siglas en inglés), definido como el cambio global de longitud relativa, es una de las medidas más frecuentemente utilizada para evaluar la función del ventrículo izquierdo (en particular, su contractilidad). Sin embargo, si bien esta medida es muy útil, es calculada como un único valor escalar para un latido, escogiendo los dos instantes de tiempo con la máxima variación de longitud, con lo que no se está utilizando toda la información espacio-temporal de la deformación longitudinal contenida en dicho latido.

El objetivo de este TFM es hacer uso de toda la evolución temporal y obtener una descripción más rica de la contracción miocárdica. Para ello es necesario plantear nuevas herramientas de análisis estadístico y visualización que faciliten la utilización del *ILS* (Deformación Longitudinal Instantánea por sus siglas en inglés) en la práctica clínica.

A nivel metodológico se propone desarrollar modelos de regresión no paramétrica (con funciones *spline*) para caracterizar las series temporales, con un planteamiento bayesiano que permita cuantificar la incertidumbre de las estimaciones.

A nivel de aplicación clínica, se plantean dos estudios con pacientes pediátricos del Hospital Universitario Miguel Servet: pacientes con enfermedad de Duchenne y niños con parto prematuro.

En el caso de pacientes con enfermedad de Duchenne, al ser una enfermedad con origen genético con manifestaciones clínicas progresivas, la hipótesis es que la contractilidad del corazón se degrada con el paso de los años; esta hipótesis ya ha sido confirmada previamente usando la fracción de eyección y el *GLS*; el objetivo clínico sobre estos pacientes es verificar si el *ILS* es capaz de describir la progresión de la enfermedad en una fase más temprana y/o con mayor precisión.

En el caso de niños con parto prematuro, la hipótesis es que exista una pérdida de contractilidad del corazón en la infancia originada por la reducción de meses de desarrollo del feto en el vientre materno; actualmente tanto la fracción de eyección como el *GLS* no son capaces de encontrar diferencias entre niños prematuros y pacientes de control; el objetivo es comprobar si, a través del *ILS*, se puede identificar alguna diferencia significativa entre dichos grupos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 1.1 Estado del arte..... | 1 |
| 1.2 Objetivos..... | 4 |
| 1.3 Tareas realizadas | 5 |
| 1.3.1 Documentación..... | 5 |
| 1.3.2 Carga, procesado de ficheros y resultados preliminares por paciente..... | 5 |
| 1.3.3 Alineamiento temporal y comparativa cualitativa..... | 5 |
| 1.3.4 Generación de modelos y comparativa cuantitativa | 6 |
| 1.4 Tecnologías empleadas..... | 6 |
| 2. Cuantificación de la Deformación Longitudinal Instantánea (ILS)..... | 7 |
| 2.1 Análisis y visualización de <i>datasets</i> | 7 |
| 2.2 Preprocesado y resultados por paciente..... | 9 |
| 2.3 Normalización temporal | 10 |
| 2.4 Análisis visual y comparaciones cualitativas entre grupos | 11 |
| 2.5 Modelos de regresión | 15 |
| 3. Conclusiones | 21 |
| 3.1 <i>ILS</i> en estudio de Duchenne..... | 21 |
| 3.2 <i>ILS</i> en estudio de Prematuros..... | 21 |
| 3.3 Comparativa <i>GLS</i> vs <i>ILS</i> | 22 |
| 3.4 Líneas futuras..... | 23 |
| 4. Bibliografía..... | 24 |
| ANEXO I. Generación de puntos de interés (“landmarks”)..... | 25 |
| ANEXO II. Estructura y contenido de los <i>datasets</i> | 26 |
| ANEXO III. Splines independientes de una variable sobre deformación instantánea del segmento apical..... | 28 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1.1. Deformación longitudinal en ventrículo izquierdo; a la izquierda, dirección del movimiento de la pared ventricular; a la derecha, cálculo de la deformación (<i>strain</i>) | 1 |
| Figura 1.2. Ejemplo de ecocardiograma en un instante temporal específico, permitiendo moverse en la dimensión temporal para ver la evolución del movimiento del corazón | 2 |
| Figura 1.3. Definición de las regiones de interés de frontera con epicardio y endocardio, y la línea media del miocardio; se definen también las componentes tangenciales (longitudinales) y perpendiculares a ellas (radiales) de los parámetros medidos sobre ella | 2 |
| Figura 1.4. Ejemplo de ecocardiografía con <i>speckle-tracking</i> , donde se identifican patrones similares en 2 <i>frames</i> sucesivos de la ecocardiografía para realizar el seguimiento de puntos (naranja) en el ventrículo | 3 |
| Figura 1.5. De izquierda a derecha, vistas de 4 cámaras (A4C), 2 cámaras (A2C) y 3 cámaras (PLAX o A3C), y vinculación con las zonas del ventrículo izquierdo a que representan. Recuperado de: https://ecgwaves.com/topic/left-ventricular-segments-echocardiography-cardiac-imaging/ | 3 |
| Figura 1.6. Valores de <i>GLS</i> y de deformación longitudinal de diferentes <i>landmarks</i> en las diferentes vistas de 2, 3 y 4 cámaras, con su valor pico señalado, y diagrama polar representando los valores de deformación longitudinal agrupados por zonas del corazón (septo, inferior, etc.). Recuperado de: https://www.researchgate.net/figure/Calculation-of-global-longitudinal-strain-GLS-by-speckle-tracking-echocardiography-in-a_fig1_318503709 | 4 |
| Figura 2.1. Estructura y ficheros contenidos en los <i>datasets</i> ; a la izquierda, <i>dataset</i> de Duchenne; a la derecha, <i>dataset</i> de Prematuros | 8 |
| Figura 2.2. Visualización de la deformación longitudinal instantánea de un fichero específico a lo largo del tiempo. A la izquierda, en cada <i>landmark</i> (en diferentes colores); a la derecha, valor promedio | 9 |
| Figura 2.3. Obtención de las muestras de inicio de los diferentes latidos de un fichero | 9 |
| Figura 2.4. Comparativa entre los diferentes latidos de una misma señal | 10 |
| Figura 2.5. Comparativa entre los latidos de dos sujetos diferentes | 11 |
| Figura 2.6. Ilustración de series temporales alineadas y con normalización temporal de la deformación instantánea en varios sujetos y varios <i>landmarks</i> | 11 |
| Figura 2.7. Ilustración de la diferencia de los pacientes por grupo en las curvas de deformación de los 7 sectores del ventrículo izquierdo | 12 |

| | |
|--|----|
| Figura 2.8. GLS vs instante de máxima deformación longitudinal en <i>dataset</i> Duchenne | 13 |
| Figura 2.9. Deformación en los <i>landmarks</i> del segmento apical para el <i>dataset</i> de Prematuros; de izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras..... | 13 |
| Figura 2.10. <i>GLS</i> vs Porcentaje de ciclo en Prematuros. De izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras..... | 13 |
| Figura 2.11. Deformación en los <i>landmarks</i> del segmento apical para el <i>dataset</i> de Duchenne incluyendo la información de la edad (en color). A la izquierda, controles; a la derecha, patológicos..... | 14 |
| Figura 2.12. Deformación en los <i>landmarks</i> del segmento apical para el <i>dataset</i> de Prematuros incluyendo la información de la edad (en color). De izquierda a derecha: información de pacientes prematuros en las vistas de 2, 3 y 4 cámaras..... | 15 |
| Figura 2.13. Diferencia entre modelo de regresión lineal tradicional (en rojo) y modelo de regresión lineal bayesiano (en azul) [5] | 16 |
| Figura 2.14. Estimación de la media de <i>GLS</i> versus edad en <i>dataset</i> de Duchenne con datos de <i>GLS</i> . A la izquierda, con todos los pacientes; a la derecha, con los que tenían ficheros asociados..... | 17 |
| Figura 2.15. Obtención de los valores de porcentaje de ciclo para la obtención de la deformación longitudinal instantánea para cada <i>landmark</i> del segmento apical | 17 |
| Figura 2.16. <i>Spline</i> de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Duchenne con datos de deformación longitudinal en vista de 2 cámaras. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, valores de porcentaje de ciclo de 10% a 90%..... | 18 |
| Figura 2.17. <i>Spline</i> de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Duchenne con datos de <i>ILS</i> . De izquierda a derecha y de arriba a abajo, edades de 5, 13, 21 y 28 años..... | 19 |
| Figura 2.18. <i>Spline</i> de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Prematuros con datos de <i>LS</i> en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha, para las vistas de 2, 3 y 4 cámaras; dentro de cada uno, de izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%..... | 19 |
| Figura 2.19. <i>Spline</i> de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Prematuros con datos de <i>ILS</i> . De arriba abajo, vistas de 2, 3 y 4 cámaras; de izquierda a derecha, edades de 6 y 9 años..... | 20 |
| Figura X.1. Puntos visualizados sobre el ventrículo izquierdo de uno de los pacientes. A la izquierda, puntos del endocardio proporcionados por el usuario; a la derecha, puntos de interés (<i>landmarks</i>) generados por el equipo para epicardio (morado), miocardio (naranja) y endocardio (rojo)..... | 25 |
| Figura X.2. Sectorización del ventrículo izquierdo para cada vista | 25 |

| | |
|--|----|
| Figura X.3. Páginas del fichero generado por el ecocardiógrafo | 26 |
| Figura X.4. Contenido de la pestaña de información general de la prueba realizada (sin procesar) | 26 |
| Figura X.5. Contenido de la pestaña de información general de la prueba realizada (sin procesar) | 27 |
| Figura X.6. <i>Spline</i> de una variable (edad) sobre <i>dataset</i> de Duchenne con datos de <i>LS</i> en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%..... | 28 |
| Figura X.7. <i>Spline</i> de una variable (edad) sobre <i>dataset</i> de Prematuros con datos de <i>GLS</i> . De izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras..... | 29 |
| Figura X.8. <i>Spline</i> de una variable (edad) sobre <i>dataset</i> de Duchenne con datos de <i>LS</i> en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha, para las vistas de 2, 3 y 4 cámaras; dentro de cada uno, de izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%..... | 29 |

1. Introducción

Según la OMS, la principal causa de muerte en el mundo es la cardiopatía isquémica, responsable del 16% del total de muertes en el mundo [1]. No es de extrañar que existan una gran variedad de herramientas y técnicas que permitan analizar el estado del corazón a través de la medida de sus propiedades.

Una de estas herramientas es el ecocardiograma, muy popular al ser una técnica no invasiva que permite obtener una imagen del corazón en movimiento; gracias a esto, se pueden detectar algunas cardiopatías de forma directa a través de un análisis visual cualitativo de dichas imágenes. Sin embargo, cada vez más es necesario realizar un análisis cuantitativo, a través de parámetros como la frecuencia cardiaca, la fracción de eyección o la deformación longitudinal, que mide la deformación en el sentido base-apéx de la cavidad del corazón, es decir, el acortamiento longitudinal de la cámara. Como la longitud final de la cavidad (en el instante de sístole) es menor que la longitud diastólica inicial, el porcentaje de la deformación es negativo.

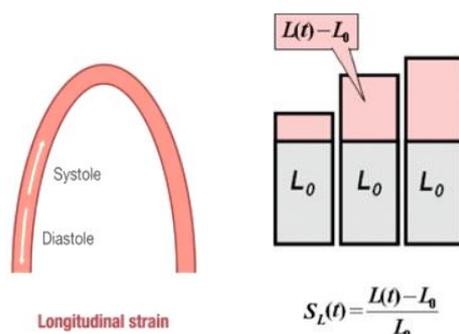


Figura 1.1. Deformación longitudinal en ventrículo izquierdo; a la izquierda, dirección del movimiento de la pared ventricular; a la derecha, cálculo de la deformación (*strain*)

La medida de la deformación longitudinal permite cuantificar varias patologías, tanto del miocardio como de las válvulas cardiacas ([2] Smiseth et al., 2016).

1.1 Estado del arte

El ecocardiograma es una prueba diagnóstica que, a través de ultrasonidos, permite obtener imágenes que dan información acerca de la forma, tamaño y fuerza del corazón, del funcionamiento de sus válvulas, así como del grosor y movimiento de sus paredes.

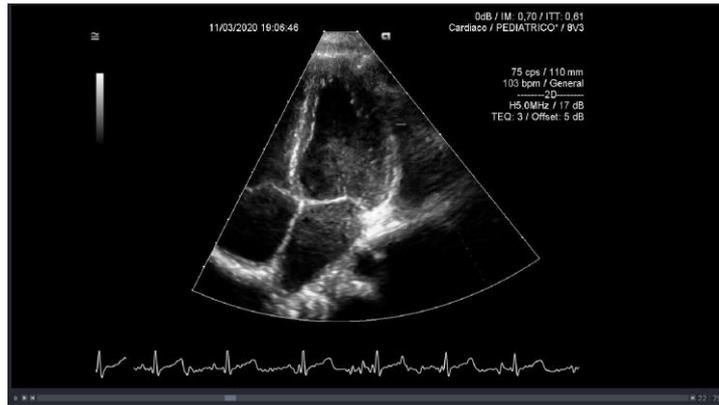


Figura 1.2. Ejemplo de ecocardiograma en un instante temporal específico, permitiendo moverse en la dimensión temporal para ver la evolución del movimiento del corazón

Concretamente, se tienen en consideración como regiones de interés la frontera con el endocardio (definido como el contorno interior del miocardio), la frontera con el epicardio (definido como el contorno exterior del miocardio), y la línea media del miocardio (definido como el punto medio entre las dos fronteras anteriores) ([3] Voigt et al. 2015).

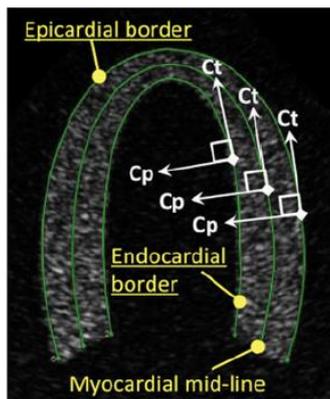


Figura 1.3. Definición de las regiones de interés de frontera con epicardio y endocardio, y la línea media del miocardio; se definen también las componentes tangenciales (longitudinales) y perpendiculares a ellas (radiales) de los parámetros medidos sobre ella

Sobre esta base, una de las técnicas que permite medir la deformación en el miocardio es la ecocardiografía por *speckle-tracking* (STE) o seguimiento de marcas; esta técnica se basa en que, debido a la existencia de marcas específicas y patrones de interferencias, cada región del miocardio tiene un patrón único; estos patrones permanecen bastante estables en un periodo corto de tiempo, con lo que, para 2 instantes consecutivos, puede identificarse el desplazamiento de estos puntos a través de una búsqueda automática de estos patrones ([2] Smiseth et al., 2016).

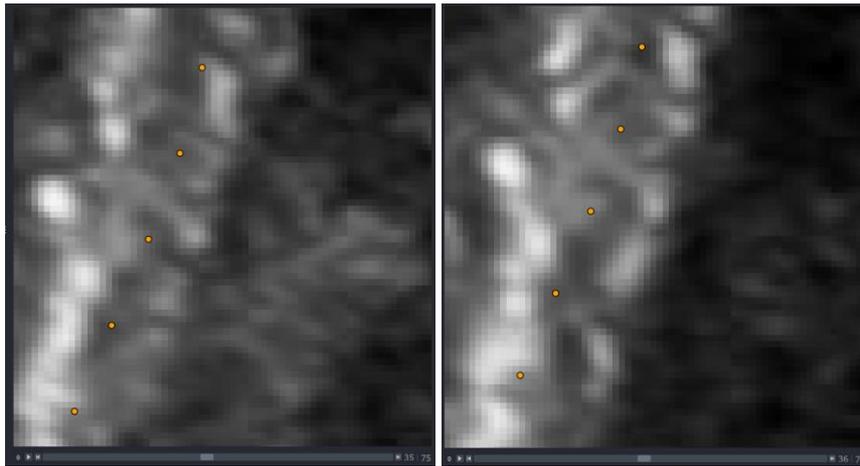


Figura 1.4. Ejemplo de ecocardiografía con *speckle-tracking*, donde se identifican patrones similares en 2 *frames* sucesivos de la ecocardiografía para realizar el seguimiento de puntos (naranja) en el ventrículo

El método más robusto actualmente aceptado en la clínica para cuantificar la contractilidad del ventrículo es la deformación longitudinal global o *GLS* por sus siglas en inglés, que se obtiene promediando los valores pico de la deformación longitudinal en diferentes puntos repartidos por la pared del ventrículo.

Además, para conseguir tener una visión holística de las 3 dimensiones del ventrículo, será necesario combinar la información de diferentes vistas/cortes 2D. Estas vistas están estandarizadas y permiten ver el corazón desde diferentes perspectivas, consiguiendo ver sus diferentes cámaras en detalle.

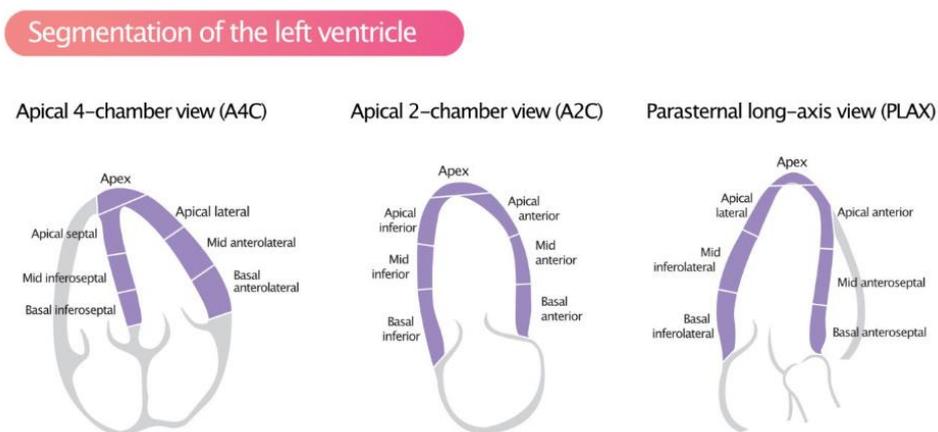


Figura 1.5. De izquierda a derecha, vistas de 4 cámaras (A4C), 2 cámaras (A2C) y 3 cámaras (PLAX o A3C), y vinculación con las zonas del ventrículo izquierdo a que representan. Recuperado de: <https://ecgwaves.com/topic/left-ventricular-segments-echocardiography-cardiac-imaging/>

Así, promediando los valores de deformación longitudinal de los diferentes *landmarks*, puede conseguirse o bien un valor global *GLS* para cuantificar la contractilidad general del corazón, o, usando cada uno de los sectores definidos en las vistas anteriores, la contractilidad de cada una de las zonas:

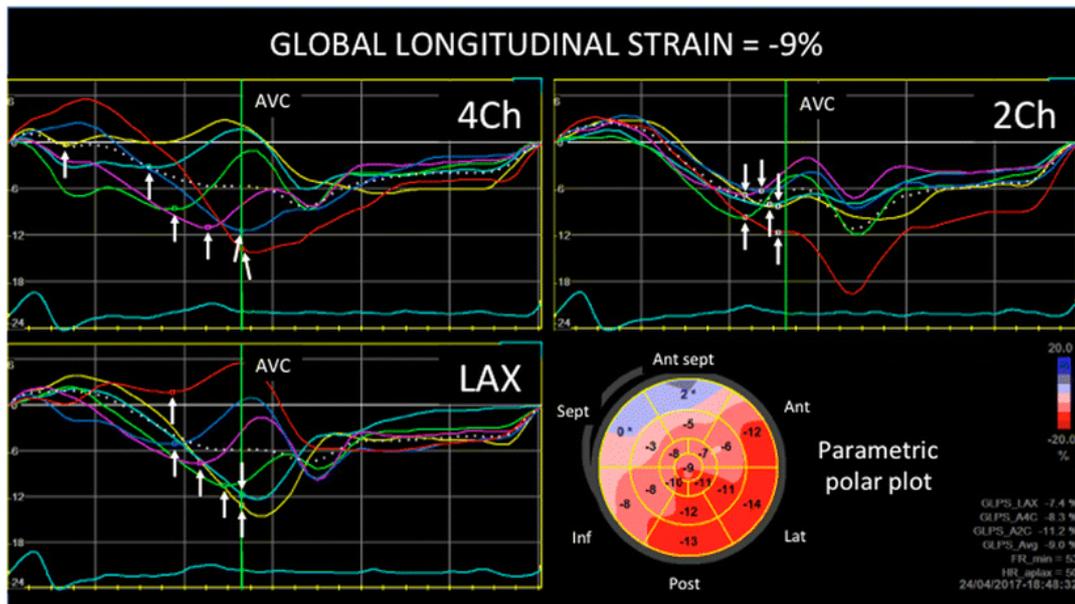


Figura 1.6. Valores de *GLS* y de deformación longitudinal de diferentes *landmarks* en las diferentes vistas de 2, 3 y 4 cámaras, con su valor pico señalado, y diagrama polar representando los valores de deformación longitudinal agrupados por zonas del corazón (septo, inferior, etc.). Recuperado de: https://www.researchgate.net/figure/Calculation-of-global-longitudinal-strain-GLS-by-speckle-tracking-echocardiography-in-a_fig1_318503709

En una publicación previa se demostró que el parámetro *GLS* logró detectar el deterioro de la función del ventrículo izquierdo en pacientes con Duchenne a una edad más temprana que la fracción de eyección y otros parámetros funcionales extraídos de la ecocardiografía ([4] Clavero et al., 2023).

Sin embargo, si bien su utilidad es innegable, también es cierto que, por la forma en que se define el *GLS*, se está perdiendo información en el cálculo (al obtenerse un único escalar a partir de una serie temporal de valores), y esta información puede ser potencialmente útil.

1.2 Objetivos

El objetivo de este TFM es evaluar el uso de la Deformación Longitudinal Instantánea (*ILS* por sus siglas en inglés), esto es, toda la serie temporal de valores de deformación longitudinal, frente al del *GLS*, o sea, un único valor, para analizar si se obtienen mejores resultados (sean estos en la forma de detección más temprana de patologías, incremento en la sensibilidad de las mediciones, o identificación de patologías que el *GLS* no era capaz de identificar).

Esto permitiría obtener un conjunto de herramientas transversales independientes de la patología específica que se esté analizando.

Para poder comprobarlo, se evaluarán los resultados sobre dos tipos de pacientes distintos:

- Pacientes con la enfermedad de Duchenne que permita confirmar los resultados ya obtenidos previamente con *GLS*, y cuantificar la potencial mejora con la descripción temporal completa.
- Niños con parto prematuro o amenaza de parto prematuro; en estos sujetos no hay una evidencia previa, pero se hipotetiza que estas complicaciones puedan dejar secuelas futuras en la función del ventrículo izquierdo.

1.3 Tareas realizadas

1.3.1 Documentación

En primer lugar, se llevó a cabo una labor de documentación dedicada a conocer qué es la deformación *longitudinal* (o *longitudinal strain*), cómo se obtiene, y cómo aplicarlo para el caso de ecocardiografía, así como las diferentes visualizaciones usadas comúnmente en esta práctica clínica.

Para ello, fue necesario consultar y comprender los trabajos realizados en Proyectos Fin de Carrera, Tesis Doctorales y artículos de investigación que permitiesen comprender como enfocar el trabajo a realizar de la manera más eficaz posible.

1.3.2 Carga, procesamiento de ficheros y resultados preliminares por paciente

Posteriormente se elaboró un software en Python para la lectura de la información contenida en los ficheros, tanto de las imágenes de ecocardiografía como de ficheros *.xml* con las trayectorias de los puntos anatómicos.

A continuación, sobre estos datos cargados, se plantearon técnicas de visualización y análisis exploratorio de datos.

1.3.3 Alineamiento temporal y comparativa cualitativa

Gracias al análisis anterior, se llegó a la conclusión de que, para poder analizar de forma agrupada los diferentes pacientes por grupos, era necesario alinear temporalmente las señales de los diferentes pacientes.

Para ello, se utilizaron los instantes de inicio de los diferentes latidos de la secuencia temporal de cada sujeto (más detalles en *Anexo II*).

Además, como se comprobó que la variabilidad entre los diferentes latidos de un mismo paciente era mínima, y puesto que cada adquisición contenía un número diferente de latidos, se consideró únicamente un único latido para cada paciente.

Con este único latido por paciente, el último paso consistió en la normalización de la duración de los latidos, para compensar el efecto de que cada uno de los pacientes tenía un muestreo diferente (así como una frecuencia cardiaca distinta). Con ello se logró homogeneizar las diferencias entre sujetos diferentes del mismo grupo (controles o patológicos), y con ello enfatizar mejor las diferencias entre grupos.

1.3.4 Generación de modelos y comparativa cuantitativa

Basado en los resultados cualitativos obtenidos, se procedió a transformarlos en resultados cuantitativos que permitiesen establecer si las diferencias observadas eran estadísticamente significativas.

Para esto, se desarrollaron modelos de regresión no paramétrica (con funciones splines) que caracterizan las series temporales utilizando un paradigma bayesiano que permite cuantificar la incertidumbre de las estimaciones.

1.4 Tecnologías empleadas

Para este trabajo se ha usado Python como herramienta exploratoria y de análisis de los diferentes ficheros debido a su facilidad y excelente rendimiento con operaciones matriciales, de manera que pudiesen ser tratados fácilmente los datos de *longitudinal strain* de los diferentes instantes temporales y pacientes.

Una de las herramientas de Python que fue útil a la hora de analizar y visualizar los datos de que se disponía fue *Napari* (<https://napari.org/>), un visor de imágenes que permite operar sobre imágenes multidimensionales fácilmente.

Posteriormente, para la generación de los modelos de regresión, se ha utilizado el lenguaje R por su practicidad para el análisis de modelos estadísticos.

2. Cuantificación de la Deformación Longitudinal Instantánea (ILS)

En este apartado se va a detallar el trabajo realizado para la obtención y evaluación de la Deformación Longitudinal Instantánea (ILS) como medida más robusta de la contractilidad del corazón.

2.1 Análisis y visualización de *datasets*

El primer paso de este proyecto ha sido analizar la información de los diferentes *datasets*, que contienen la información estructurada según lo definido en el *Anexo II*.

Los *datasets* están compuestos por 16 sujetos pediátricos en el caso de Duchenne (9 patológicos y 7 controles), y 80 en el caso de Prematuros (28 patológicos, 27 controles y 25 con falsa amenaza de parto prematuro, ya que hubo una amenaza de parto prematuro, pero se logró parar gracias a una medicación).

Cada uno de estos *datasets* tenía casuísticas específicas que han conllevado una adaptación para facilitar la gestión de datos de una forma más general. En concreto, las diferencias presentes entre ambos eran:

- En el caso de Duchenne, todos los ficheros fueron adquiridos con la vista de 4 cámaras; así, existe un único fichero para cada uno de los pacientes, y en su nombre contiene la información de un identificador único de paciente y de grupo (patológico o control).
- En el caso de Prematuros, en cambio, para cada paciente existe un fichero por cada vista de 2, 3, y 4 cámaras; por ello, se estructura cada paciente en una carpeta (identificador único para cada paciente, de forma anonimizada) que incluye por debajo otras carpetas que incluyen el tipo de vista (A2C, A3C y A4C respectivamente), y cada una de ellas contiene un fichero llamado "*Analysis.xml*".

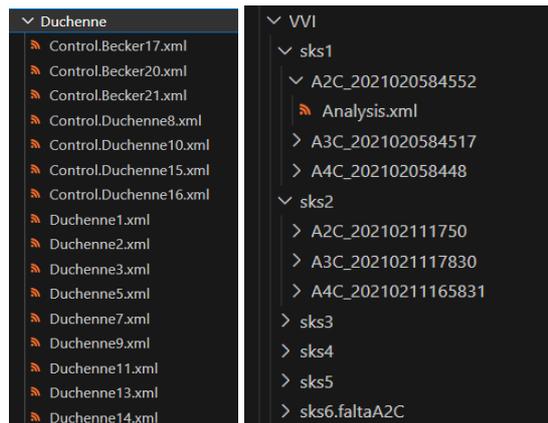


Figura 2.1. Estructura y ficheros contenidos en los *datasets*; a la izquierda, *dataset* de Duchenne; a la derecha, *dataset* de Prematuros

El ecocardiógrafo Siemens, además de proporcionar las imágenes en formato DICOM, es capaz de exportar un fichero *.xml* con información detallada de los resultados del algoritmo de *speckle tracking* utilizado para cuantificar internamente los parámetros de *strain* (más detalle en *Anexo II*).

Para la lectura de cada fichero *xml*, se creó la función *load_file* y se usó la librería *xml.etree.ElementTree*; concretamente, en este punto, se obtuvo la información del *longitudinal strain* del miocardio; hay que mencionar que inicialmente también se valoró usar la información de epicardio y de endocardio, pero puesto que a nivel fisiológico no tenía sentido que hubiese diferencias, y que los resultados preliminares con dicha información eran similares a los obtenidos sólo con la información del miocardio, se descartó su uso.

Además de estas estructuras y ficheros *.xml*, que únicamente recogen la información referente al estudio de ecocardiografía, cada *dataset* dispone también de un fichero Excel de “base de datos” que contiene la vinculación con el identificador único, así como información clínica de cada sujeto con información antropométrica (edad, peso, o talla del sujeto), medicación, etc. En el caso del *dataset* de Prematuros, este fichero también contiene el grupo al que pertenece el paciente (prematuro, falsa APP, control), de forma que se pudiesen hacer los estudios de manera ciega.

Para poder trabajar con la información extraída de los ficheros, se ha usado una estructura de array N-dimensional de Python, que ha permitido trabajar en las diferentes dimensiones con gran facilidad. Concretamente se ha utilizado un array de 4 dimensiones, donde cada una de ellas identificaba: paciente, tipo de vista del ecocardiógrafo (2, 3 o 4 cámaras), puntos de interés (*landmarks*), e instante temporal.

Una vez organizada la información, se realizaron herramientas de visualización, por ejemplo, promediando y visualizando los datos segregando por sujeto, por *landmark*, por instante temporal, etc. (ver figura 2.2):

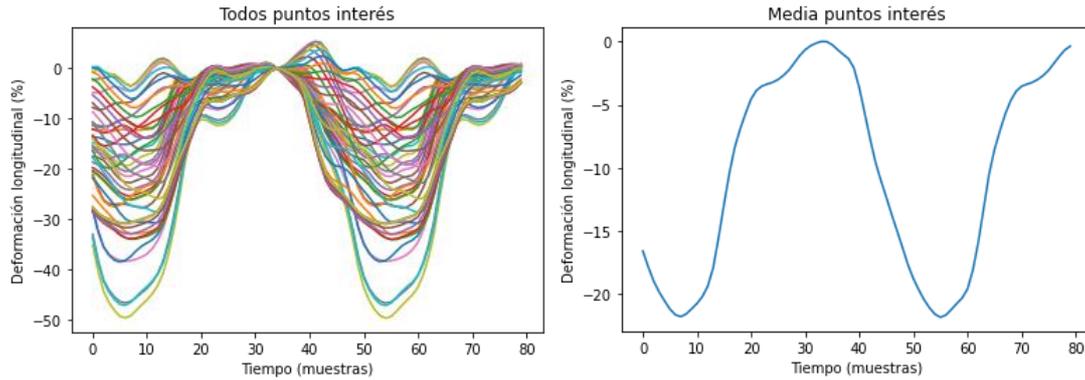


Figura 2.2. Visualización de la deformación longitudinal instantánea de un fichero específico a lo largo del tiempo. A la izquierda, en cada *landmark* (en diferentes colores); a la derecha, valor promedio

De esta forma, podemos deducir varias consideraciones a tener en cuenta, y que marcarán los siguientes pasos a realizar:

- Por un lado, que cada señal puede contener uno o varios latidos, y que, además, dicha señal puede comenzar a mitad de un latido. Para evitar sesgos en el análisis posterior, se extraerá un único latido completo y representativo para cada señal.
- Por otro lado, cada latido tiene una duración diferente, con lo que no pueden ser directamente comparadas entre sí, si no que será necesario un procesamiento previo de normalización temporal.

2.2 Preprocesado y resultados por paciente

Para poder segmentar los latidos de cada uno de los ficheros, se usaron las propiedades *TimeProgression* y *RWaves* del fichero *.xml* (ver Anexo II).

TimeProgression contiene los instantes de muestreo de la serie, ya que la señal no tiene un tiempo de muestreo uniforme; por su parte, *RWaves* contiene los instantes de la onda R del electrocardiograma que permite una sincronización o alineamiento temporal de los latidos del corazón. Combinando la información de ambos, se logró extraer una secuencia de instantes para el alineamiento de los latidos y su posterior segmentación:

```
def find_nearest_values(RWaves, TimeProgression):
    indexes = []
    for r in RWaves:
        indexes.append((np.abs(np.array(TimeProgression)-r)).argmin())
    return indexes
```

Figura 2.3. Obtención de las muestras de inicio de los diferentes latidos de un fichero

Como se comentaba anteriormente, para evitar sesgos, se obtuvo un único latido por fichero; para decidir si era necesario obtener una media o era suficiente con filtrar únicamente un latido, se analizó la variabilidad de las señales en los diferentes latidos, viendo que no existía variación (y que, la existente, se debía a la variación en longitud, esto es, en frecuencia cardiaca, de la señal, pero no el valor de la propia deformación, con lo que al normalizarlas en tiempo quedarían iguales):

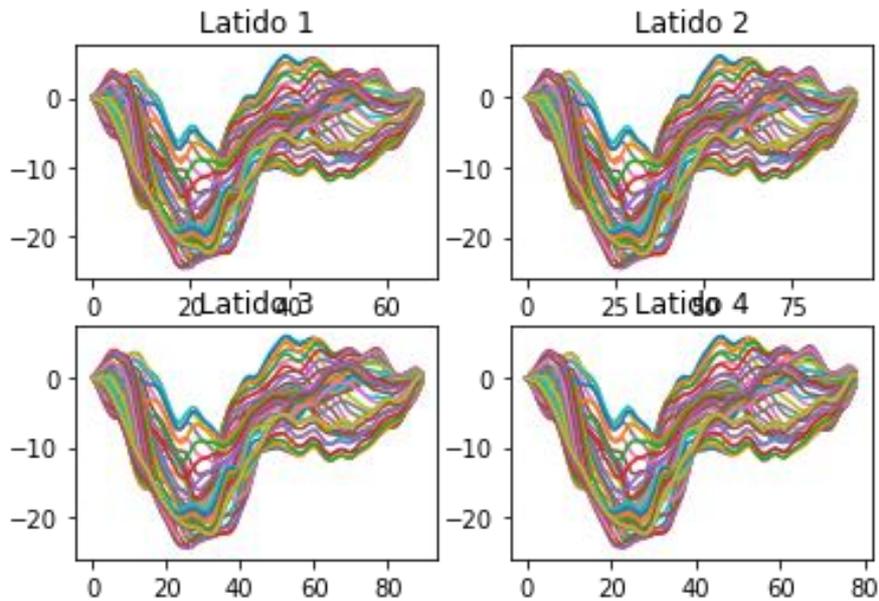


Figura 2.4. Comparativa entre los diferentes latidos de una misma señal

De esta forma, se seleccionó como dato para cada paciente y vista el primer latido completo; se valoró también el uso de la media de todos los latidos contenidos en la señal, pero se descartó esta idea en favor de la anterior por no haber apenas diferencias entre los resultados al ser todos los latidos prácticamente equivalentes, y evitar el efecto de filtrado paso bajo inherente a un promediado de latidos.

2.3 Normalización temporal

Una vez obtenido un único latido por paciente, el siguiente paso es poder comparar las señales de los diferentes pacientes; ya hemos resuelto el problema de que se empiece al inicio de un latido al considerar únicamente latidos completos, pero todavía tenemos el problema de que cada latido tiene una longitud diferente.

No sólo eso, si no que cada fichero contiene (como se indica en *Anexo II*) un eje temporal diferente, con lo que las señales tal cual son vistas en muestras no son equivalentes a ser vistas en un eje de tiempo común como sería esperable.

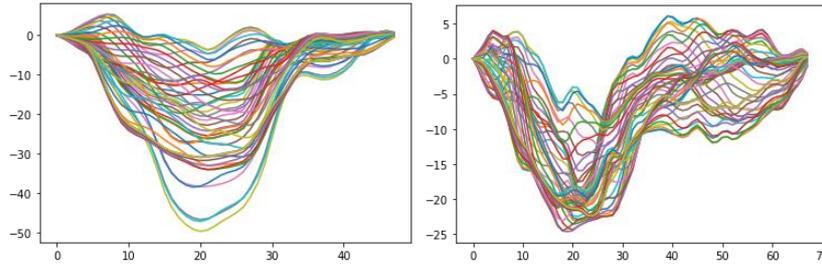


Figura 2.5. Comparativa entre los latidos de dos sujetos diferentes

Para ello se realizó un remuestreo de la señal, con el objetivo de que todos los latidos tuvieran una descripción uniforme con el mismo número de muestra, es decir, un porcentaje de la duración del latido.

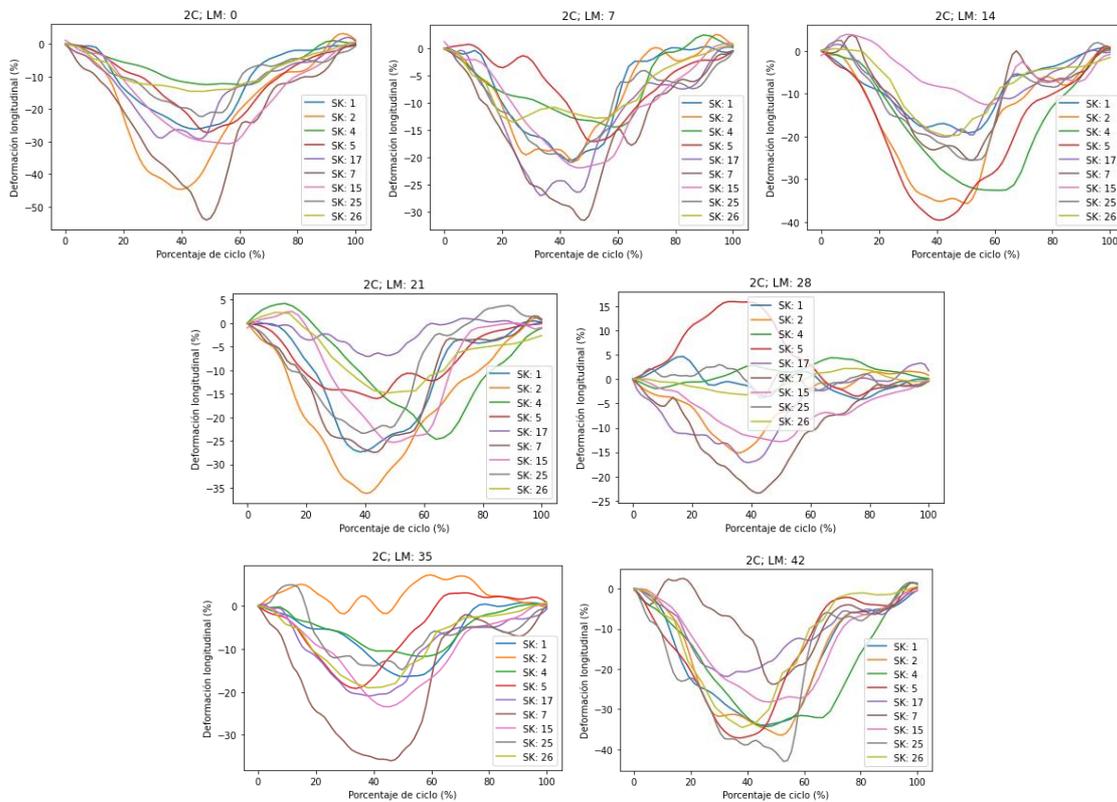


Figura 2.6. Ilustración de series temporales alineadas y con normalización temporal de la deformación instantánea en varios sujetos y varios landmarks

2.4 Análisis visual y comparaciones cualitativas entre grupos

A partir de los resultados anteriores, podemos comenzar a intuir ciertas diferencias de forma visual. Sin embargo, para poder validar las hipótesis a plantear de cara a la construcción de los modelos que nos permitan cuantificar estas diferencias, se incluyó en esta visualización también la información clínica de los ficheros de base de datos, concretamente a qué grupo correspondía cada una de las señales, así como la edad.

Así, habiendo unido la información de la base de datos de pacientes a la que ya disponíamos de los latidos, la intención era conseguir varios objetivos.

En primer lugar, al agregar el grupo al que pertenece cada una de las señales (y al ser ya comparables entre sí con los pasos anteriormente realizados), se pudo ver de forma rápida si existían diferencias entre ellos; para ello, se realizó una comparativa visual entre todos los latidos asignado a cada uno de ellos un color según su grupo.

Puesto que para el *dataset* de Duchenne ya se había demostrado que existían diferencias significativas entre ambas poblaciones a nivel de *GLS*, se usó este *dataset* como referencia para explorar dónde y cómo aparecían diferencias significativas, y se extrapoló esta información posteriormente al *dataset* de Prematuros para intentar descubrir nuevas características que pudiesen ayudar a identificar ciertas variaciones entre los pacientes patológicos de los de control.

Según lo definido en el *Anexo I*, se agrupó la información de los diferentes *landmarks* en las secciones en que fisiológicamente se divide el ventrículo izquierdo, y se promedió los valores obtenidos en cada uno de sus *landmarks* para eliminar posibles valores erróneos introducidos por ruido en la medida de alguno de ellos:

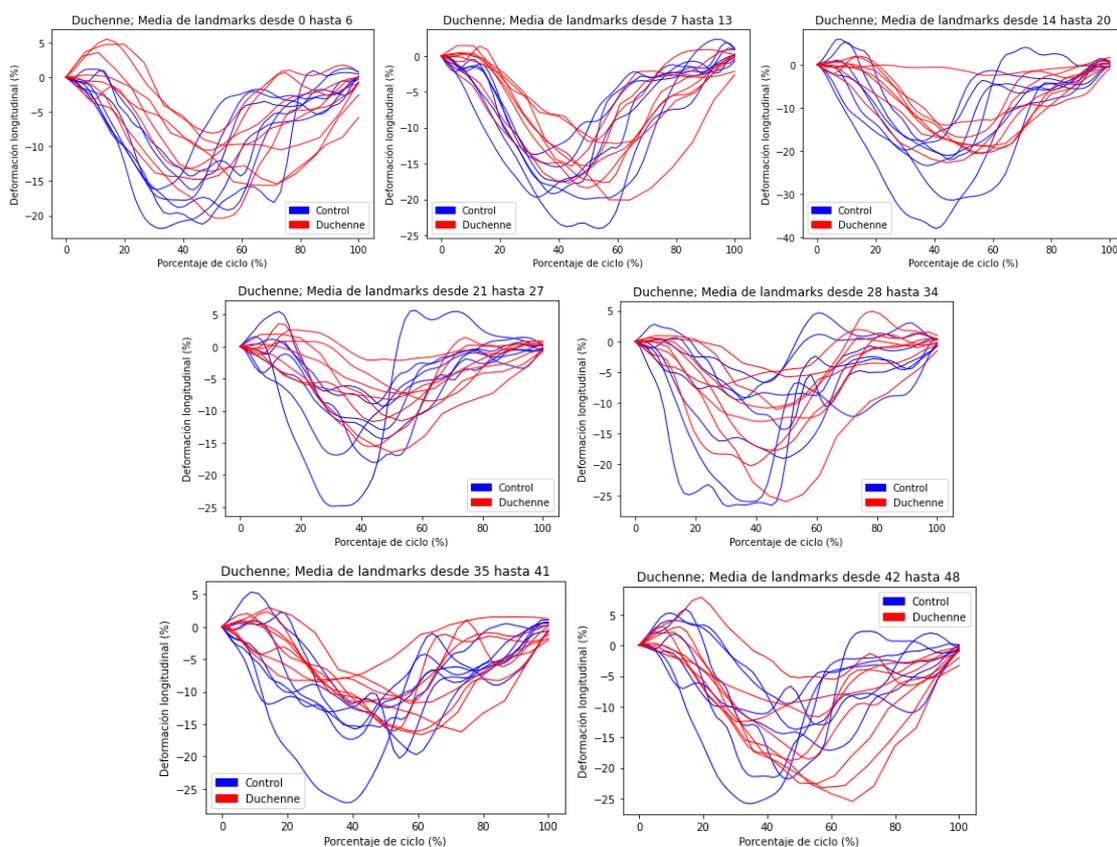


Figura 2.7. Ilustración de la diferencia de los pacientes por grupo en las curvas de deformación de los 7 sectores del ventrículo izquierdo

Con esto, podemos observar que la zona donde las señales son menos ruidosas (esto es, hay menos valores positivos, ya que los valores de deformación han de ser negativos), y donde la información de los grupos es más separable, es en las gráficas con los *landmarks* entre 14 y 20, que corresponden al segmento apical. Esto además tiene sentido a nivel fisiológico, puesto que, según se veía en *Anexo I*, estos son los *landmarks* que quedan más cercanos al ápex, y, por tanto, los que mayor acortamiento van a sufrir en dirección longitudinal al estar más alejados de la base, y donde mejor se van a observar mejor las diferencias de comportamiento entre grupos.

Fijándonos en estos resultados, identificamos 2 diferencias entre los grupos: por un lado, que los valores de deformación son mayores (más negativos) en el caso de los controles (algo que ya sabíamos previamente basado en los resultados del *GLS*); y por otro lado que, dentro del porcentaje de ciclo, el instante de máxima deformación (el mínimo) se alcanza más tarde en los pacientes patológicos, es decir, la deformación va retardada proporcionalmente a la duración del latido.

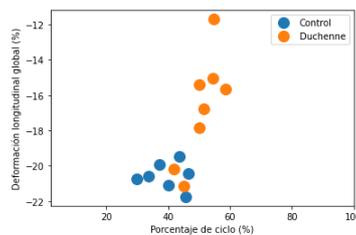


Figura 2.8. *GLS* vs instante de máxima deformación longitudinal en *dataset* Duchenne

Sobre esta base, se intentó extrapolar este comportamiento al *dataset* de Prematuros, para ver si se podía identificar visualmente algún detalle que permitiese diferenciar los grupos o descubrir patrones en las series temporales para discriminar los grupos.

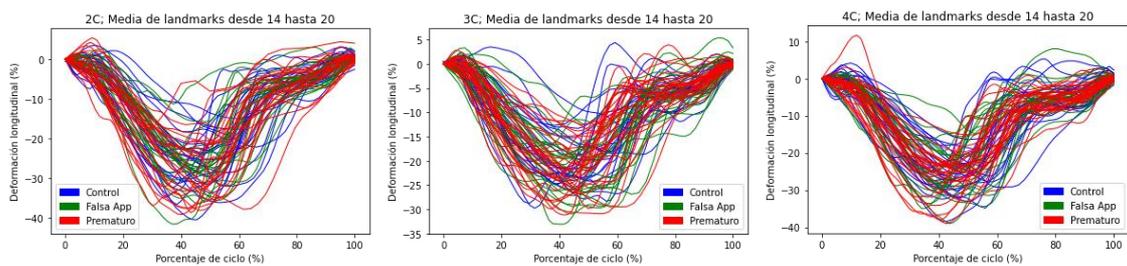


Figura 2.9. Deformación en los *landmarks* del segmento apical para el *dataset* de Prematuros; de izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras

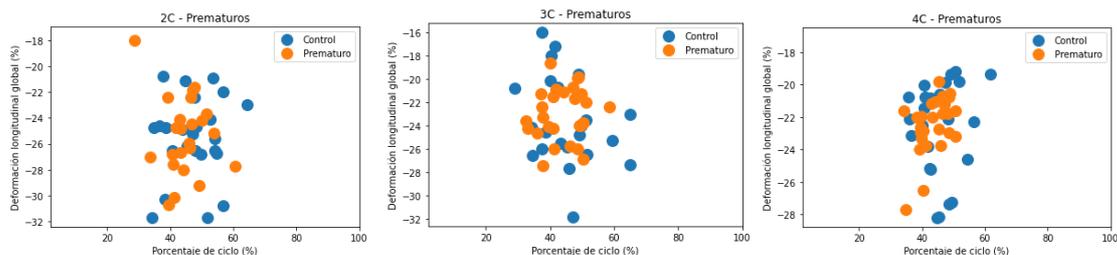


Figura 2.10. *GLS* vs Porcentaje de ciclo en Prematuros. De izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras

En este caso, no parecían identificarse diferencias visuales notables entre grupos, ni a nivel de valores de deformación, ni en los instantes de máxima deformación.

Por ese motivo, en este momento se incluyó la otra variable que se había previsto para intentar aumentar la variabilidad de los diferentes casos: la edad de los sujetos pediátricos, ya que es un factor importante. Para poder visualizar la edad junto con la información que ya teníamos, se incluyó esta información de forma que cada *strain* quedase representado con el color de la edad del paciente a que correspondía:

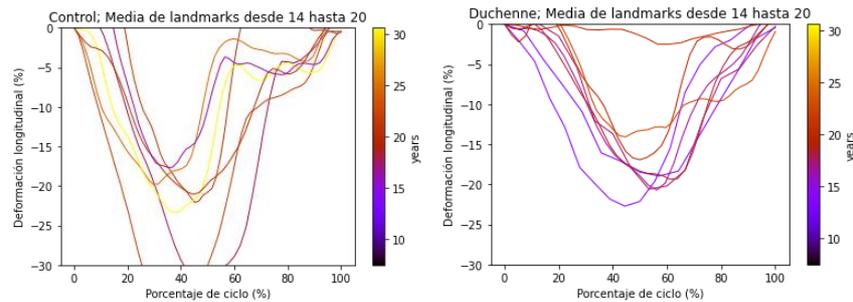


Figura 2.11. Deformación en los *landmarks* del segmento apical para el *dataset* de Duchenne incluyendo la información de la edad (en color). A la izquierda, controles; a la derecha, patológicos

De esta forma, para el caso de Duchenne, podemos comprobar (a pesar de lo pequeño de la muestra) como, a mayor edad, existe una menor deformación longitudinal (mientras que en el caso de los controles no parece haber una correlación clara). Esto es así debido a que la enfermedad de Duchenne, al tratarse de una enfermedad degenerativa, se manifiesta clínicamente de forma progresiva con la edad, y, por tanto, el *strain* empeora conforme avanza la edad.

Extrapolando este caso, se planteó la hipótesis de que pudiese suceder lo mismo también para el *dataset* de Prematuros, partiendo de 3 premisas diferentes (pero que en todos los casos harían que el *strain* dependiese de la edad en ese grupo):

1. Al haber nacido antes de tiempo, el corazón podría haber quedado menos desarrollado de lo que debería, viéndose una disminución en el *strain* de forma temprana. Posteriormente, podría mantenerse dicha disminución o incluso seguir empeorando, de forma similar al caso degenerativo de Duchenne.
2. Al haber nacido antes de tiempo, el corazón podría haber quedado menos desarrollado de lo que debería, viéndose una disminución en el *strain*. Posteriormente, podría haberse recuperado y comportarse normalmente.
3. A pesar de haber nacido antes, el corazón se comporta normalmente al inicio de la vida del bebé; sin embargo, posteriormente aparecen problemas que generan una disminución del *strain*.

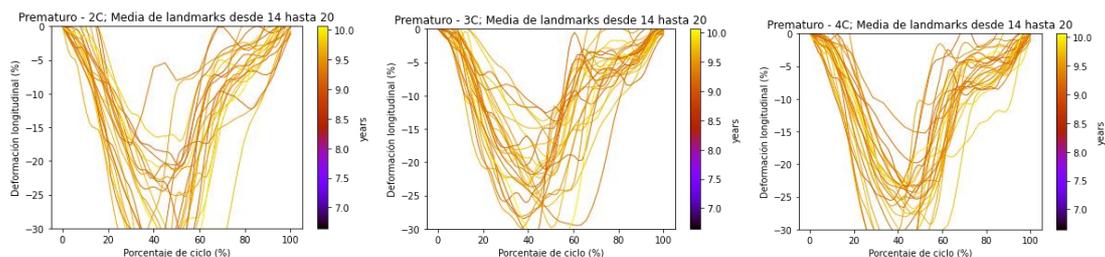


Figura 2.12. Deformación en los *landmarks* del segmento apical para el *dataset* de Prematuros incluyendo la información de la edad (en color). De izquierda a derecha: información de pacientes prematuros en las vistas de 2, 3 y 4 cámaras

Sin embargo, a la vista de los resultados, no parece haber una correlación clara entre la edad y una variación en la deformación longitudinal en ninguna de las 3 vistas del ventrículo; esto hasta cierto punto era esperable, ya que la patología de Duchenne es mucho más severa que la de niños prematuros, que son prácticamente asintomáticos, con lo que en este caso los hallazgos, si los hubiera, serían mucho menos evidentes.

No obstante, puesto que hasta este punto todo el proceso había sido un análisis cualitativo para investigar o deducir cómo poder encontrar ciertos patrones basándonos en una visualización adecuada, pero sin darle una cuantificación, el próximo paso fue conseguir la modelización de estos datos para poder obtener la separabilidad de los grupos, así como su posible correlación con la edad.

2.5 Modelos de regresión

Para la generación del modelado de la deformación longitudinal se han usado modelos de regresión no paramétrica bajo un paradigma bayesiano. Tradicionalmente, los modelos de regresión usados en ámbito clínico son modelos paramétricos con una función lineal, y la estimación de los parámetros se hace de forma puntual con criterios de máxima verosimilitud. En este trabajo se propone hacer dos extensiones: por una parte, extender a modelos no paramétricos con funciones no lineales (*splines*), para relajar la hipótesis de relación lineal; por otra parte, usar un paradigma bayesiano para la estimación de los parámetros del modelo, lo cual permite pasar de una estimación puntual a cuantificar la incertidumbre en las predicciones. La Fig. 2.13 ilustra la diferencia entre una estimación de un modelo de regresión lineal estimado con máxima verosimilitud y una estimación bayesiana.

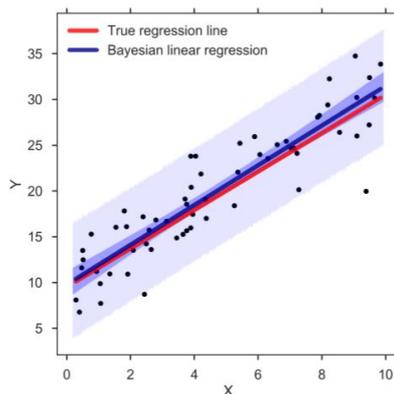


Figura 2.13. Diferencia entre modelo de regresión lineal tradicional (en rojo) y modelo de regresión lineal bayesiano (en azul) [5]

Algún trabajo clínico previo ([6] Amedro et al. 2019) hipotetizaba que el deterioro de la deformación cardíaca presentaba un comportamiento lineal con la edad del sujeto, y que la pendiente de dicha recta permitía caracterizar los grupos de sujetos. En concreto, se planteó un modelo de regresión donde las observaciones se asumen con una distribución gaussiana, cuya media tiene un efecto lineal aditivo tanto para la edad como para el efecto de grupo y su interacción, y un ruido de observación con varianza constante σ^2 o homocedástico, es decir

$$GLS \sim N(\beta_0 + \beta_1 Age + \beta_2 Gr + \beta_3 Age \cdot Gr, \sigma^2)$$

Así se demostró que los pacientes con Duchenne tenían una pendiente de progresión de *GLS* vs edad más severa que los sujetos control ([6] Amedro et al. 2019).

En este trabajo se generaliza este caso para una dependencia no lineal, con funciones suaves polinomiales tipo *splines* de regresión [7], que se basan en trocear los datos del intervalo, fijando unos puntos de corte, y ajustar un polinomio en cada uno de estos segmentos, que puede ser de grado 1, 2, 3, etc.

Dicho modelo de regresión aplicado a nuestro problema obedece a la ecuación

$$GLS \sim N(f(Age: Gr), \sigma^2)$$

siendo $f(\cdot)$ una función *spline* unidimensional, que incluye la variable edad con interacción con la variable cualitativa grupo, es decir, se ajusta una función *spline* diferente para cada grupo de sujetos. Las predicciones de la media de *GLS* por dicho modelo se observan en el panel izquierdo de Fig. 2.14. Este fue nuestro punto de partida.

Desgraciadamente, no se pudo acceder a todos los ficheros *.xml* correspondientes a los 38 sujetos iniciales (22 controles y 16 patológicos), sino que únicamente disponíamos aproximadamente de la mitad de los sujetos (16 sujetos con ficheros

.xml). Esta pérdida de casos conlleva un aumento en la varianza (incertidumbre) de la estimación de los parámetros del modelo, tal y como ilustra claramente el panel derecho de la Fig. 2.14). Como se esperaba, la incertidumbre en las predicciones aumentaba debido a la reducción del tamaño muestral, y la incertidumbre aumenta en las edades donde hay pocas observaciones.

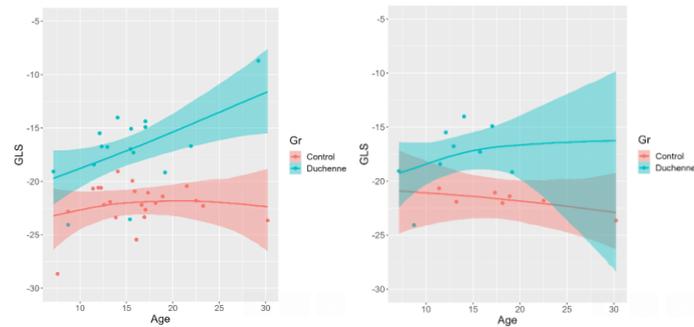


Figura 2.14. Estimación de la media de GLS versus edad en *dataset* de Duchenne con datos de GLS. A la izquierda, con todos los pacientes; a la derecha, con los que tenían ficheros asociados

A continuación, el siguiente paso fue extender este mismo modelo, pero en lugar de aplicarlo sobre los valores globales de deformación (GLS), aplicándolo de forma independiente para cada uno de los instantes temporales sobre la información de deformación instantánea del segmento apical, para tener una descripción temporal más rica. Se incluyen más detalles en el Anexo III.

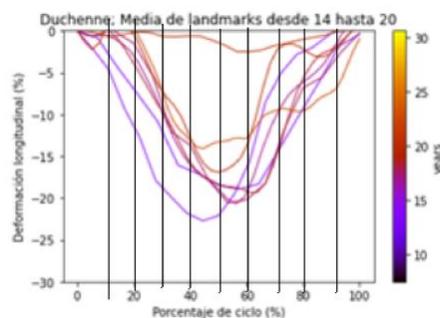


Figura 2.15. Obtención de los valores de porcentaje de ciclo para la obtención de la deformación longitudinal instantánea para cada *landmark* del segmento apical

En dichos resultados se confirma, del mismo modo que veíamos de forma preliminar en el análisis visual exploratorio anterior, que el pico de deformación en los pacientes de Duchenne se alcanza de forma más tardía que en los Controles. Esto implica que los valores que se pueden ver cuando ha pasado un 30% del ciclo son separables para los grupos de Control y Duchenne.

Este planteamiento, tiene el problema de que establece un *spline* independiente para cada uno de los instantes temporales. Por consiguiente, se pierde la suavidad que aporta el *spline* a lo largo de la dimensión temporal, pudiendo obtener estimaciones con cambios bruscos a lo largo del ciclo cardíaco.

Para resolver esta limitación importante se planteó evolucionar este modelo utilizando un *spline* de 2 variables, edad y porcentaje de ciclo (con los 10 valores de 0 a 90 mostrados en la Fig. 2.15), consiguiendo así un efecto de interpolación suave tanto en la variable edad como en instante temporal. La figura 2.16 ilustra la estimación de la media de cada grupo con este modelo.

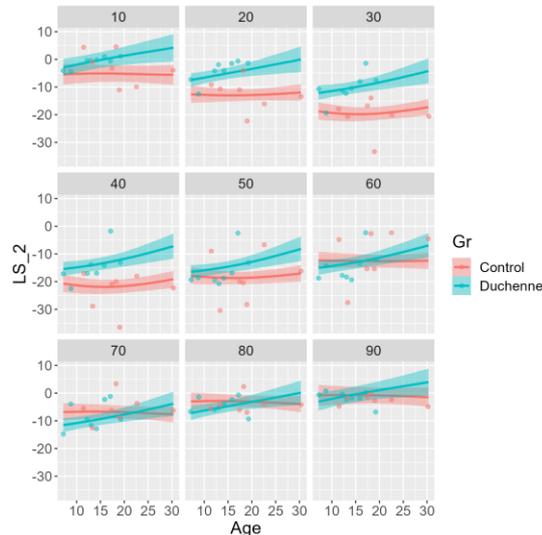


Figura 2.16. *Spline* de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Duchenne con datos de deformación longitudinal en vista de 2 cámaras. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, valores de porcentaje de ciclo de 10% a 90%

Gracias a este modelo, probando los resultados sobre el *dataset* de Duchenne, podemos ver principalmente dos mejoras frente a los modelos individuales por instante temporal calculados anteriormente:

- En primer lugar, podemos ver un modelo mucho más ajustado y con menos dispersión a pesar del número reducido de observaciones disponibles; esto tiene sentido ya que, aunque en este caso se estén ajustando 2 funciones *spline*, se dispone de los datos de todos los instantes temporales para ajustar el modelo, mientras que en los casos anteriores el modelo se ajustaba de forma independiente para cada instante temporal.
- Podemos ver también que la evolución temporal del ajuste es más suave (que era uno de los objetivos que esperábamos conseguir gracias a este modelo)

Aquí vemos, como ya veíamos en resultados anteriores, que los grupos son separables: como se esperaba, las diferencias se desvanecen en los extremos del ciclo cardíaco (0% y 90%), mientras que son más apreciables en los porcentajes 20%, 30% y 40%, que son los de máxima contracción (y por tanto máxima deformación longitudinal).

Esto mismo puede verse mejor modificando la visualización para que, en lugar de establecer la edad en el eje de abscisas y obtener una imagen para cada valor de

porcentaje de ciclo, se establezca en el eje de abscisas el porcentaje de ciclo y se obtenga una imagen para cada edad, de forma que podamos visualizar el *ILS* en función de la edad.

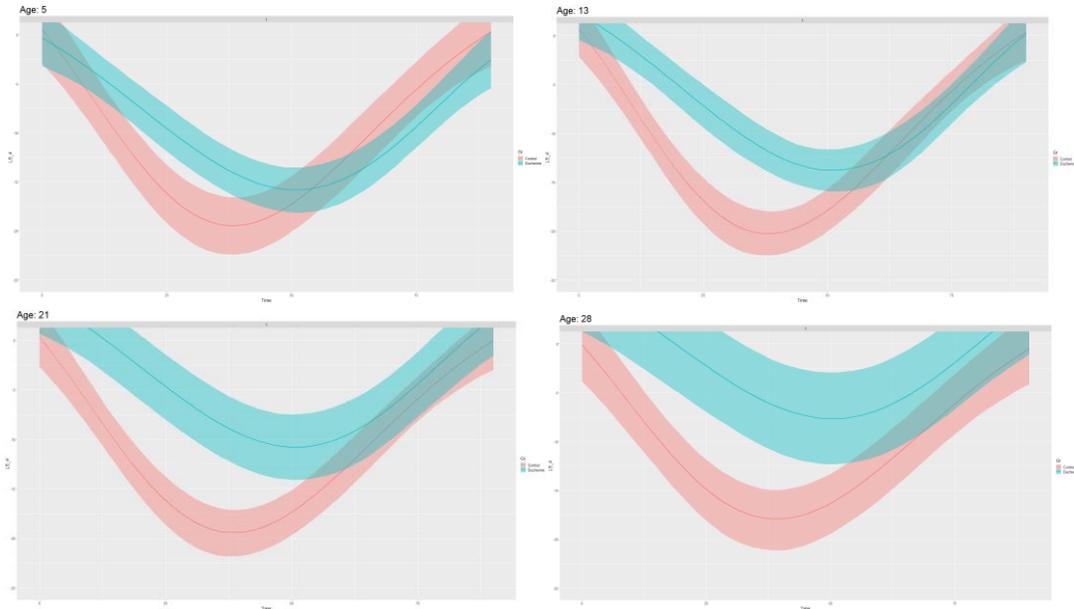


Figura 2.17. *Spline* de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Duchenne con datos de *ILS*. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, edades de 5, 13, 21 y 28 años.

Ajustando con este modelo de 2 variables sobre los pacientes prematuros, si bien podemos observar también la mejora de precisión y suavidad obtenida sobre los pacientes de Duchenne, vemos que siguen sin observarse diferencias significativas en los grupos:

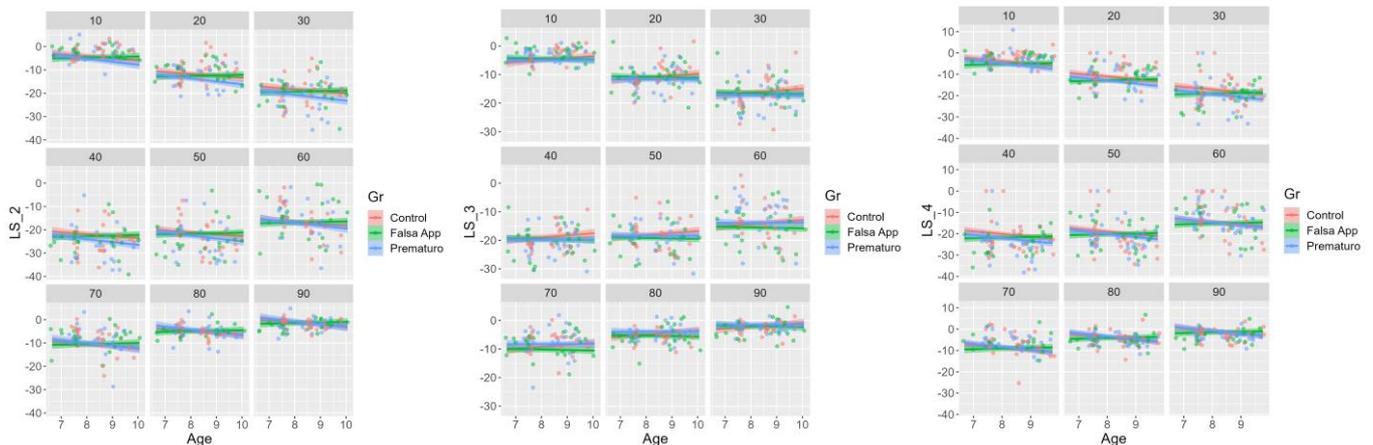


Figura 2.18. *Spline* de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Prematuros con datos de *LS* en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha, para las vistas de 2, 3 y 4 cámaras; dentro de cada uno, de izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%

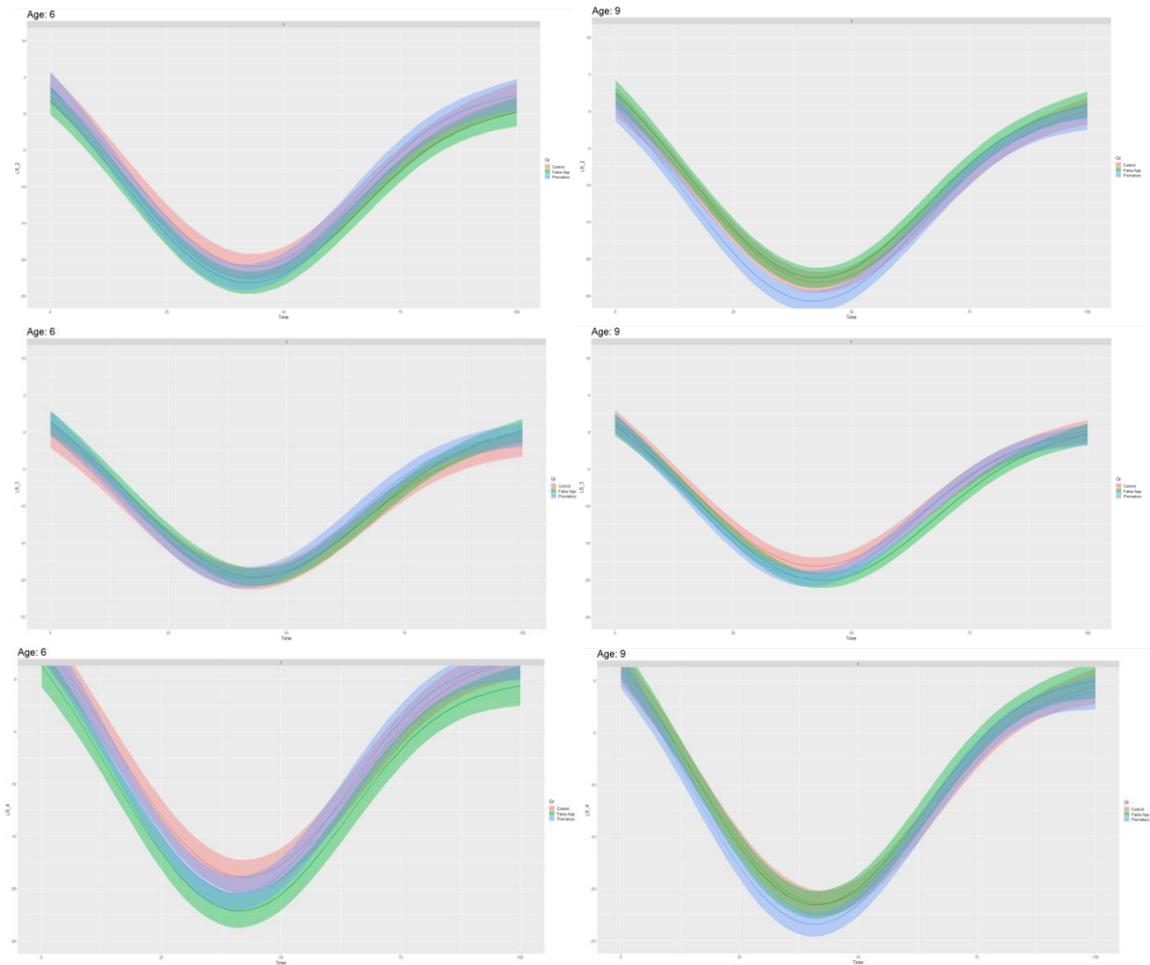


Figura 2.19. *Spline* de dos variables (edad y porcentaje de ciclo) sobre Prematuros con datos de *ILS*. De arriba abajo, vistas de 2, 3 y 4 cámaras; de izquierda a derecha, edades de 6 y 9 años.

3. Conclusiones

En este apartado final se recogen las prestaciones de los modelos analizados respecto a los objetivos definidos inicialmente en la memoria) y las posibles acciones de mejora que podrían llevarse a cabo en un futuro. También se propone una discusión acerca del impacto clínico a la luz de esta metodología de análisis.

3.1 ILS en estudio de Duchenne

Para el caso de Duchenne, el objetivo era intentar mejorar los resultados obtenidos en estudios anteriores con el descriptor global *GLS*.

Como se ha descrito en el apartado anterior, un modelo de regresión con *spline* sobre 2 variables (Edad y Porcentaje de Ciclo) consigue describir una diferencia entre los grupos de sujetos con una mayor significación estadística entre los pacientes y los controles; además proporciona los instantes temporales en los que dicha diferencia es máxima (entre 20% y 40%); esto supone una mejora sobre el modelo basado únicamente en el *GLS*, ya que añade la información temporal al descriptor de función cardiaca.

A nivel metodológico, el paradigma bayesiano para la estimación de los modelos de regresión permite hacer inferencia estadística teniendo en cuenta la incertidumbre, y eso es relevante para poder propagar la incertidumbre en herramientas de diagnóstico o pronóstico, así como de evaluación de eficacia terapéutica.

A nivel de práctica clínica, estos resultados presentados parecen indicar que la pérdida de función cardiaca (contractilidad) no es sólo con respecto a la magnitud de la contracción (ya descrito en la literatura y cuantificado en el parámetro *GLS*), sino además en un retardo temporal del instante de máxima deformación longitudinal.

3.2 ILS en estudio de Prematuros

Para el caso de sujetos pediátricos con parto prematuro, el objetivo era analizar si existían posibles diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que permitiese identificar alteraciones en el normal funcionamiento del ventrículo izquierdo.

Para estos pacientes, la excursión de edad de los sujetos es reducida (entre 6 y 9 años); de hecho, como puede verse, la edad no parece influir en la deformación longitudinal. Aparte de lo anterior, los modelos de regresión propuestos no aportan evidencia suficiente para poder decir que hay diferencias significativas en la contractibilidad

media del ventrículo entre los grupos al menos con las variables explicativas que se han ensayado.

Por otra parte, como el tamaño muestral de este estudio era mayor, la incertidumbre en la estimación de la deformación media es menor que en el estudio de Duchenne (ver Figs. 2.16 a 2.19).

Aunque el hallazgo negativo parece siempre menos impactante que un hallazgo positivo, estos resultados podrían corresponder a varias hipótesis:

- Que no haya diferencias entre niños prematuros y no prematuros, o que, si las hubiese, sería necesario explorar otras variables explicativas.
- Que haya habido diferencias en los primeros meses/años de vida (hasta los 6 años), y que luego los niños prematuros se "recuperen", y la función de su ventrículo alcance la de los no prematuros.
- Que no haya habido diferencias hasta estas edades que se han analizado, pero que sí las haya más adelante (a partir de los 9 años)

3.3 Comparativa *GLS* vs *ILS*

De forma independiente a los resultados específicos obtenidos para cada uno de los dos estudios clínicos, a nivel metodológico la propuesta de analizar el valor de la deformación longitudinal instantánea puede considerarse una extensión relevante respecto al índice global *GLS*, ya que es una descripción temporal mucho más rica de la deformación cardíaca a lo largo del ciclo cardíaco.

Además, los modelos de regresión han aportado una distribución de la contracción media esperable para sujetos normales o patológicos, para cada edad. Además, un modelo de regresión con 2 variables ha logrado una descripción probabilística con menor incertidumbre y mayor interpretabilidad.

Esta descripción probabilística permite hacer inferencia estadística, no sólo a nivel de la media de dos poblaciones, como se ha hecho en este trabajo, sino también a nivel individual, para diagnóstico individual o evaluación de la eficacia terapéutica. Una aplicación directa permitiría cuantificar fácilmente el percentil de una trayectoria de un paciente específico, a cada una de las trayectorias medias descritas en este trabajo.

Además de esto, el *ILS* añade también la posibilidad de analizar el tiempo de pico de la deformación longitudinal; como hemos visto en el caso de Duchenne, esta medida puede servir como una nueva medida para la detección temprana de patologías.

3.4 Líneas futuras

Si bien el objetivo del presente trabajo ha quedado cubierto con los resultados obtenidos, es cierto que estos resultados han abierto varias posibles vías de trabajo para seguir investigando en el futuro:

- Desarrollar herramientas de inferencia de trayectorias individuales con fines de diagnóstico individual, o evaluación de eficacia terapéutica.
- Realizar un estudio específico a nivel clínico sobre el tiempo de pico de la deformación longitudinal para pacientes con Duchenne, de forma que se pueda validar como medida de detección de patologías; en caso de ser confirmada como medida, podría ser muy útil, al ser una medida que dependería del tiempo concreto en que sucede el máximo en lugar del propio valor del máximo, haciendo esta medida más robusta ante el ruido.
- Extender esta medida sobre otras patologías, para evaluar la posibilidad de que esta medida sirva como detección o identificación de problemas en la función ventricular y permita realizar acciones preventivas o paliativas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4. Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud. (6 de noviembre de 2023). Las 10 principales causas de defunción <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [2] [Smiseth et al., 2016] Otto A. Smiseth, Hans Torp, Anders Opdahl, Kristina H. Haugaa, and Stig Urheim (2016). Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal* 37, 1196–1207
- [3] [Voigt et al., 2015] Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., Pedri, S., Ito, Y., Abe, Y., Metz, S., Hyun Song, J., Hamilton, J., Sengupta, P. P., Koliás, T. J., Aurigemma, G. P., Thomas, J. D., and Paolo Badano, L. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal â Cardiovascular Imaging*, 16:1-11.
- [4] [Clavero et al., 2023] Clavero-Adell M, Ayerza-Casas A, Palanca-Arias D, López-Ramón M, Jiménez-Montañés L, and Olmos S (2023). Early assessment of cardiomyopathy in Duchenne patients by means of longitudinal strain echocardiography. *Cardiology in the Young*, page 1 of 6. doi: 10.1017/S104795112300149X
- [5] upGrad. Bayesian Linear Regression: What is, Function & Real Life Applications in 2023. <https://www.upgrad.com/blog/bayesian-linear-regression/>
- [6] [Amedro et al., 2019] Amedro P, Vincenti M, de La Villeon G, et al. Speckle-tracking echocardiography in children with Duchenne muscular dystrophy: a prospective multicenter controlled cross-sectional study (2019). *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32: 412–422 doi: 10.1016/j.echo.2018.10.017
- [7] Rubén Fernández-Casal. Regresión no paramétrica - Splines. https://rubenfcasal.github.io/aprendizaje_estadistico/splines.html
- [8] [Aly et al., 2022] Doaa Aly, Nitin Madan, Laura Kuzava, Alison Samrany and Anitha Parthiban. Comprehensive evaluation of left ventricular deformation using speckle tracking echocardiography in normal children: comparison of three-dimensional and two dimensional approaches. *Cardiovasc Ultrasound*, 20(1):3 doi: 10.1186/s12947-022-00273-6

ANEXO I. Generación de puntos de interés (“landmarks”)

Las diferentes ecocardiografías que componen ambos *datasets* han sido obtenidas mediante un equipo Siemens-Acuson, que genera un fichero estándar que contiene, en un formato concreto, la información tal cual se ha obtenido de la propia prueba, además de una serie de datos obtenidos del procesamiento de estos.

Para poder obtener los resultados, el equipo requiere que el usuario proporcione unos puntos asociados a lo que se identifica como endocardio. A partir de esta información, el equipo genera una serie de puntos de interés (*landmarks*) repartidos uniformemente por toda la pared del ventrículo para las capas de epicardio, miocardio y endocardio.

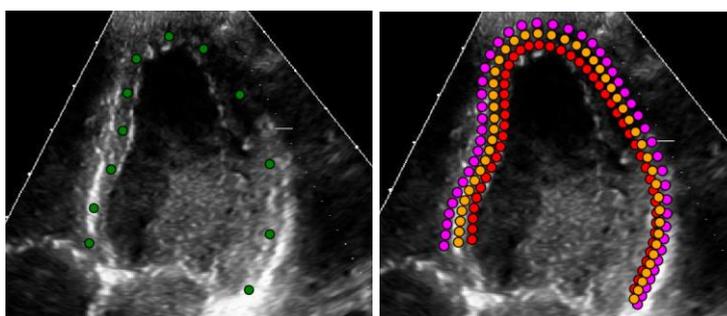


Figura X.1. Puntos visualizados sobre el ventrículo izquierdo de uno de los pacientes. A la izquierda, puntos del endocardio proporcionados por el usuario; a la derecha, puntos de interés (*landmarks*) generados por el equipo para epicardio (morado), miocardio (naranja) y endocardio (rojo)

Concretamente, el equipo genera 49 *landmarks*; esto es así ya que, de acuerdo a la división fisiológica que presenta el corazón, para cada vista aparecen 7 sectores:

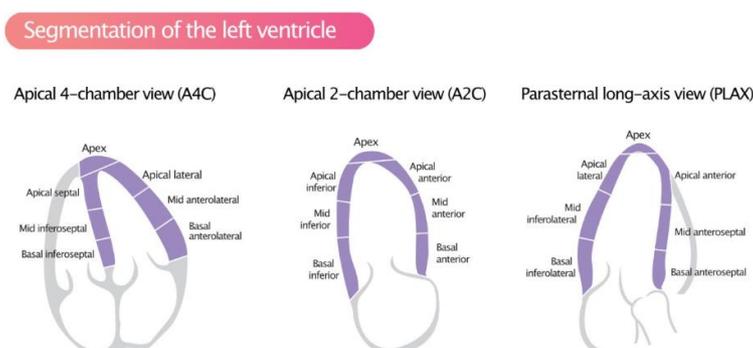


Figura X.2. Sectorización del ventrículo izquierdo para cada vista

De esta forma, los 49 *landmarks* de cada una de las capas quedarán repartidos a razón de 7 para cada uno de estos sectores.

ANEXO II. Estructura y contenido de los datasets

El formato específico que genera el ecocardiógrafo definido en el Anexo I, es un fichero .xml que está dividido en diferentes páginas:

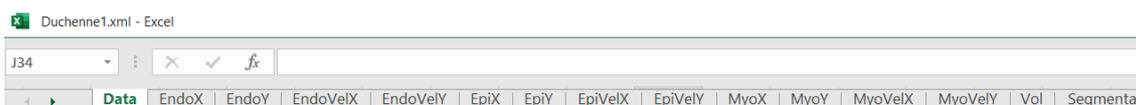


Figura X.3. Páginas del fichero generado por el ecocardiógrafo

La primera de ellas, *Data*, contiene la información puramente de la propia prueba, sin procesamientos, tales como un nombre de paciente (pseudonimizado por protección de datos), frecuencia cardiaca, el tamaño de píxel, los puntos seleccionados para delimitar el endocardio y el epicardio, momentos de inicio de los diferentes latidos y progresión de tiempos entre muestras:

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Date 2020-12-03 17:55:11 | | | | | | | | | | |
| Patient name NM1 | | | | | | | | | | |
| StudyID: "" | | | | | | | | | | |
| PatientID: "" | | | | | | | | | | |
| Axis Long | EcgPoints | -7 | -7 | -7 | -7 | -7 | -7 | -7 | -7 | -7 |
| segments_mo 16 | | | | | | | | | | |
| Bpm 115,089514 | RWaves | | | | | | | | | |
| PixelDimensi 0,15 | | 298 | 814 | 1338 | 1862 | | | | | |
| TracePointsEndoXypixel | FrameTime(ms) | | | | | | | | | |
| 436 343 | | 42 | 14 | 42 | 28 | 29 | 56 | 14 | 42 | 42 |
| 452 268 | ValveTiming Labels | | | | | | | | | |
| 463 217 | | | | | | | | | | |
| 478 178 | | | | Ac | Mo | | | | | |
| 478 148 | TimeProgression(ms) | | | | | | | | | |
| 500 127 | | 0 | 42 | 56 | 98 | 126 | 155 | 211 | 225 | 267 |
| 541 127 | | | | | | | | | | |
| 575 150 | | | | | | | | | | |
| 587 195 | | | | | | | | | | |
| 596 250 | | | | | | | | | | |
| 597 301 | | | | | | | | | | |
| 588 350 | | | | | | | | | | |
| 584 389 | | | | | | | | | | |

Figura X.4. Contenido de la pestaña de información general de la prueba realizada (sin procesar)

El resto de información es generada en base a la pestaña anterior.

En cada una de estas pestañas, las columnas corresponden a un instante temporal diferente. Las filas, salvo en algunas excepciones (que corresponden a valores únicos, y donde por tanto sólo existe una fila, como por ejemplo la pestaña *Vol* de volumen), contienen cada uno de los puntos de interés o *landmarks* que genera el equipo repartidos a lo largo del contorno del corazón (49), de forma que en cada celda se mide el valor especificado en el nombre de la pestaña, de un *landmark* específico, en un instante temporal.

Para organizar esta información en el fichero, existen 2 procesos diferentes:

- Algunos datos tienen su propia pestaña por capa y se identifican con un prefijo; por ejemplo, para los puntos que se generan de la capa del miocardio, se

generan las pestañas *MyoX* y *MyoY*, mientras que, para los de la capa del epicardio, se generan las pestañas *EpiX* y *EpiY*). Puede verse en la figura X.3

- Otros están todos juntos en la misma pestaña, y están divididos por secciones, esto es, hay una fila de encabezado antes de iniciar las filas de datos por cada capa; por ejemplo, en el caso de la pestaña *LongitudinalStrain*, esta contiene un encabezado y 49 filas (cada *landmark*) por cada una de las capas, como puede verse en la figura X.5.

| | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------------------|----|----|------------|----------------------|-----|------------|----------------------|---------|
| 1 | Endocardium | LongitudinalStrain % | 51 | | | | 102 | | | |
| 2 | -13,387 | -17,053 | -1 | 52 | Myocardium | LongitudinalStrain % | 103 | Epicardium | LongitudinalStrain % | |
| 3 | -13,38 | -17,03 | -1 | 53 | -12,049 | -14,867 | -1 | 104 | -11,614 | -13,601 |
| 4 | -13,389 | -17,076 | -1 | 54 | -12,057 | -14,864 | -1 | 105 | -11,63 | -13,612 |
| 5 | -13,465 | -17,296 | -1 | 55 | -12,033 | -14,869 | -1 | 106 | -11,591 | -13,587 |
| 6 | -13,654 | -17,726 | -1 | 56 | -11,95 | -14,903 | -1 | 107 | -11,456 | -13,501 |
| 7 | -14,045 | -18,369 | -1 | 57 | -11,92 | -15,067 | -1 | 108 | -11,339 | -13,502 |
| 8 | -14,728 | -19,181 | -2 | 58 | -12,107 | -15,56 | -1 | 109 | -11,505 | -13,885 |

Figura X.5. Contenido de la pestaña de información general de la prueba realizada (sin procesar)

ANEXO III. Splines independientes de una variable sobre deformación instantánea del segmento apical

Para plantear este modelo, se extendió el modelo previo usado sobre los valores globales de deformación (*GLS*), aplicando este modelo de forma independiente para cada uno de los instantes temporales sobre la información de deformación instantánea del segmento apical, para tener una descripción temporal más rica.

Así, tomando los valores de deformación longitudinal en los 10 porcentajes de ciclo desde 0 hasta 90 de deformación (como se define en la Fig. 2.15), y visualizándolos contra la edad, obtenemos varias gráficas que corresponden al porcentaje de ciclo indicado (Fig. 2.16); *e.g.* la primera imagen a la izquierda, *LS_10*, es la que corresponde a los valores de deformación que se encuentran en el 10% del ciclo de latido.

En estos resultados se confirma que el pico de deformación en pacientes de Duchenne se alcanza de forma más tardía que en los Controles. Esto implica que los valores que se pueden ver cuando ha pasado un 30% del ciclo son separables para los grupos de Control y Duchenne.

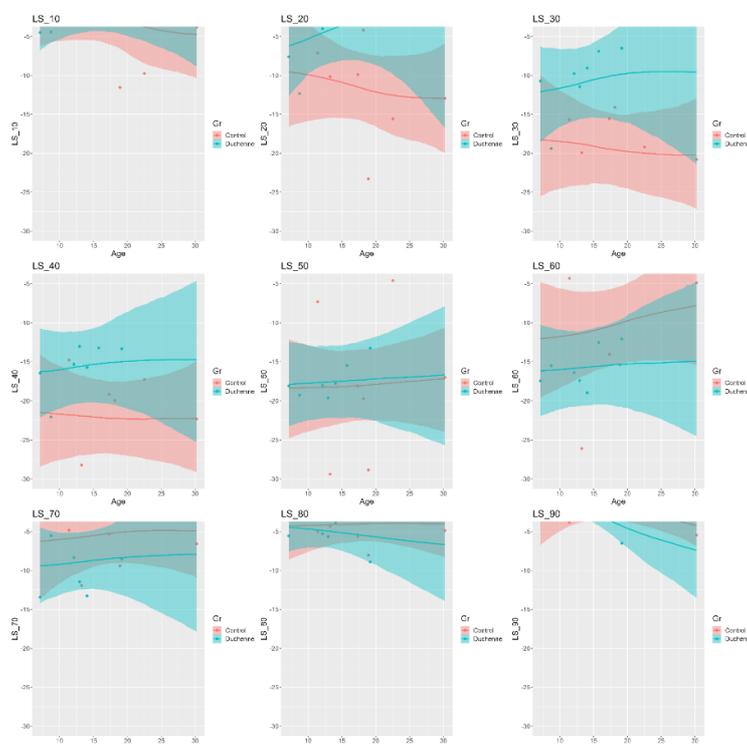


Figura X.6. *Spline* de una variable (edad) sobre *dataset* de Duchenne con datos de *LS* en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%

Habiendo obtenido resultados positivos sobre el *dataset* de Duchenne, se realizó el mismo proceso sobre el *dataset* de Prematuros.

Inicialmente, del mismo modo que en el caso anterior, se obtuvo la distribución del *GLS* en función de la Edad (en este caso, tanto para A2C, A3C y A4C, excluyendo en cada caso los que no tuviesen valores para alguna de esas medidas):

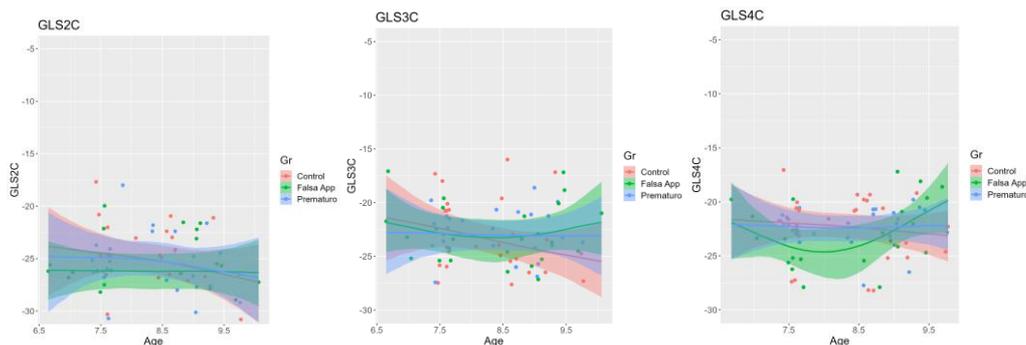


Figura X.7. *Spline* de una variable (edad) sobre *dataset* de Prematuros con datos de *GLS*. De izquierda a derecha, vistas de 2, 3 y 4 cámaras

Basándonos en el *GLS*, las diferencias existentes entre los diferentes grupos no parecen ser significativas, lo que ya había sido intuido anteriormente; lo mismo sucede si ajustamos el modelo a los valores de porcentaje de ciclo:

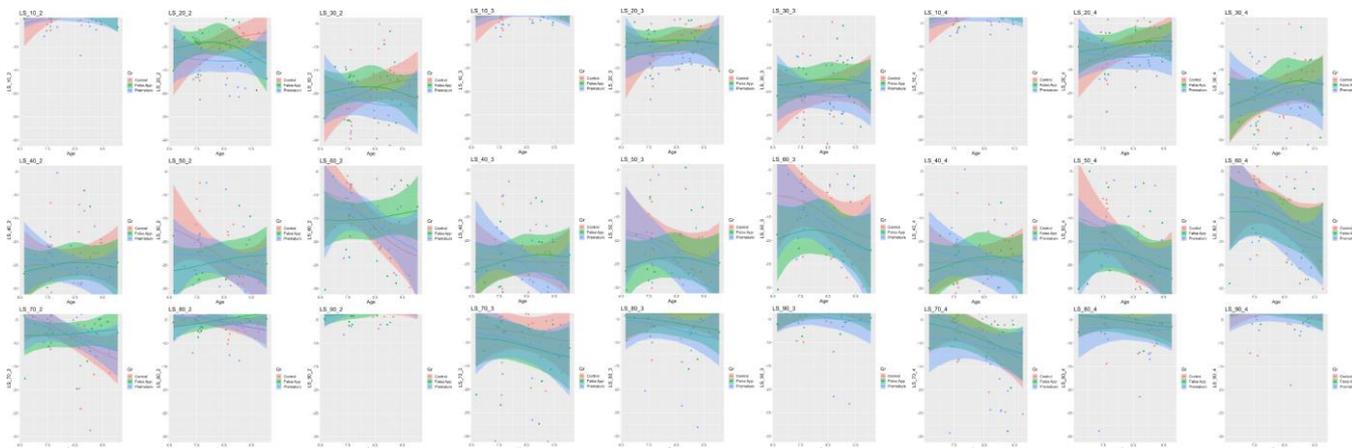


Figura X.8. *Spline* de una variable (edad) sobre *dataset* de Duchenne con datos de *LS* en un X% de porcentaje de ciclo de a la edad. De izquierda a derecha, para las vistas de 2, 3 y 4 cámaras; dentro de cada uno, de izquierda a derecha y de arriba a abajo, desde el 10% hasta el 90%