

# Predicción de estados de hipotensión empleando modelos ocultos de Markov

## Hypotension States' Prediction by using the Hidden Markov Models

Fecha de recepción: 3 de septiembre de 2010  
Fecha de aprobación: 10 de diciembre de 2010

Diego Evin\*  
Alejandro Hadad\*\*  
Mauro Martina\*\*\*  
Bartolomé Drozdowicz\*\*\*\*

### Resumen

Se estudia la utilización de modelos ocultos de Markov para predecir estados de hipotensión en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. El procedimiento de predicción desarrollado cuenta con dos modelos de Markov, uno entrenado con datos fisiológicos de pacientes que en un determinado intervalo de tiempo desarrollan estados de hipotensión, y otro entrenado con datos de pacientes en los cuales no se registra dicho cuadro. Ante datos de un nuevo paciente y empleando un marco bayesiano, el sistema estima qué modelo explica mejor las nuevas observaciones, y se establece una asociación del paciente a la clase del modelo seleccionado. Experimentos preliminares empleando el modelo propuesto sobre datos estándar muestran resultados promisorios.

**Palabras clave:** Modelos ocultos de Markov, Hipotensión arterial.

### Abstract

It studies the application of Markov Hidden Models to predict the hypotensive episodes occurring in the intensive care units. The prediction procedure designed, has two Markov models: The first one trained with the physiological data from patients which developed states of hypotension in a specific range of time, and another model fed with data from patients to whom the episode wasn't registered. Given the data from a new patient, and using a Bayesian framework, the system estimates which model best explains the new observations, and establishes a patient association with the type of the selected model. Preliminary experiments using the proposed model over standard data shows promising results.

**Keywords:** Hidden Markov Models, Arterial Hypotension.

\* Facultad de Ingeniería, Univ. Nacional de Entre Ríos. Oro Verde, Entre Ríos, Argentina. diegoevin@gmail.com.ar

\*\* Facultad de Ingeniería, Univ. Nacional de Entre Ríos. Oro Verde, Entre Ríos, Argentina. hadad@santafe-conicet.gov.ar

\*\*\* Facultad de Ingeniería, Univ. Nacional de Entre Ríos. Oro Verde, Entre Ríos, Argentina. maurosmartina@gmail.com.ar

\*\*\*\* Facultad de Ingeniería, Univ. Nacional de Entre Ríos. Oro Verde, Entre Ríos, Argentina. bdrozdo@santafe-conicet.gov.ar

## I. INTRODUCCIÓN

Los cuadros de inestabilidad hemodinámica, como hipotensión arterial, edema pulmonar, falla respiratoria o shock cardiogénico, constituyen situaciones típicas en las que es necesario que los parámetros vitales de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos sean corregidos de manera prematura para prevenir deterioros adicionales de sus estados fisiológicos. Para estos casos, el desarrollo de sistemas capaces de advertir la posibilidad de cuadros de inestabilidad, o de detectarlos con la mayor anticipación posible, aparece como un objetivo muy conveniente.

Cada cuadro de inestabilidad hemodinámica presenta diferentes características e interrelaciones entre las señales vitales del paciente monitoreado; sin embargo, en diferentes trabajos se describe de manera similar o con rasgos comunes la caracterización de los periodos de estabilidad (en términos de la relación entre los parámetros monitoreados), tanto con base en la opinión de expertos, como en el análisis experimental de muestras de datos de diferentes ámbitos clínicos [1], [2], [3].

En particular, muchas técnicas se han empleado para la detección automática de cuadros de hipotensión; Bassale [4] propuso utilizar métodos paramétricos y otros para analizar y caracterizar las señales de presión arterial (ABP) antes de los episodios de hipotensión; Crespo *et al.* [5] también sugieren utilizar en la predicción los cambios en ABP inmediatos a dichos episodios; Frolich *et al.* [6] proponen usar la línea de base del ritmo cardiaco (HR) como parámetro para predecir hipotensión posespinal; usando técnicas de análisis espectral, Reich *et al.* [7] investigaron la correlación entre la variabilidad del HR y los eventos de hipotensión, y Mancini *et al.* [8] mostraron el potencial que tiene la variabilidad de la señal de SO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno) para predecir el cuadro de hipotensión.

Recientemente, en el “10th Annual PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge” [9], cuyo desafío consistió en predecir qué pacientes internados en unidades de cuidados intensivos presentarían

estados de hipotensión aguda (AHE) a partir de un tiempo predefinido, se presentaron varios trabajos que, con diferentes enfoques y metodologías, obtuvieron buena performance en la predicción de los AHE, con los mismos datos, tanto para entrenamiento como para testeo.

Chen *et al.* [10] propusieron utilizar índices elaborados a partir de diferentes características de ABP para clasificar pacientes; Henriques y Rocha [11] utilizaron Neural Network Multi-Models para separar las diferentes clases; Mneimneh y Povinelli [12] optaron por un enfoque basado en reglas para predecir los AHE; otros, como Chiarugi [13] y Jousset *et al.* [14] utilizaron máquinas de soporte vectorial (SVM) como clasificadores para los diferentes grupos; Fournier y Roy [15] utilizaron información divergente para seleccionar las características más relevantes, y KNN como clasificador de los eventos; Jin y Stockbridge [16] aproximaron las series con Cubic B-Splines, y luego de realizar transformaciones sobre las matrices de coeficientes del modelo clasificaron según las columnas que presentaban mayor poder de discriminación; finalmente, Ho y Chen [17] utilizan histogramas para identificar aquellos pacientes medicados con presores para el tratamiento de la hipotensión.

En un contexto más general de monitoreo automático de procesos complejos, en los que interesa detectar secuencias temporales específicas, se puede encontrar en la literatura muchas aplicaciones que han utilizado con éxito técnicas de reconocimiento de patrones basados en modelos. Los modelos ocultos de Markov (HMM, por su nombre en inglés) son una de las técnicas más utilizadas; entre las principales razones que se exponen para justificar la utilización de HMM en este tipo de problemas se pueden mencionar: su sólida base teórica y matemática, disponibilidad de herramientas de desarrollo, y su capacidad de caracterizar comportamientos secuenciales dentro de una señal temporal.

Entre los tópicos matemáticos más relevantes en la teoría de HMM se puede mencionar la teoría de decisiones estadística, la cual brinda las bases para modelar estadísticamente los patrones y formalizar

el proceso de toma de decisiones, en el que se busca minimizar la pérdida de precisión por decisión tomada. Matemáticamente, es un proceso de inferencia probabilística, que cuenta con algoritmos eficientes para su implementación computacional.

En el framework de Modelos Ocultos de Markov, la incertidumbre respecto al valor de los parámetros del modelo se expresa explícitamente mediante una distribución de probabilidades sobre los valores posibles de los parámetros; esta distribución es actualizada durante el entrenamiento, empleando la regla de Bayes a medida que se cuenta con datos nuevos. Otros métodos de reconocimiento de patrones, por ejemplo los basados en patrones o plantillas, no hacen referencia explícita a las incertidumbres en los valores de los parámetros del modelo, ni su funcionamiento depende explícitamente de las características estadísticas de la señal modelada.

Dentro del área biomédica se pueden encontrar diversas aplicaciones en las que se utilizaron exitosamente HMM para clasificar señales temporales: reconocimiento automático del habla [18], segmentación y clasificación de latidos cardíacos [19] y clasificación de señales de electroencefalografía [20].

### **Modelos ocultos de Markov**

Los modelos ocultos de Markov son uno de los métodos más populares para representar problemas con características temporales inherentes; se han utilizado especialmente para etiquetar y segmentar datos (generalmente secuenciales), y además de permitir describir procesos que atraviesan por una determinada secuencia de estados, hacen posible incorporar en su funcionamiento el principio de programación dinámica, para realizar de manera unificada segmentación y clasificación de patrones.

La teoría básica de HMM fue publicada por Baum hacia fines de 1960, pero a pesar de que se realizaron implementaciones desde esa fecha, su difusión y aplicación masiva tuvo lugar a partir de finales de los años ochenta, especialmente en procesamiento del habla, área en la que actualmente constituye el

estado del arte en muchas tareas (por ejemplo, reconocimiento automático del habla, reconocimiento de locutores, etc.). Esta metodología también se aplicó con éxito en biología molecular, robótica, reconocimiento de caracteres y detección de fallas en sistemas.

Se puede considerar que los procesos discretos que tienen lugar en el mundo real generan un símbolo en cada paso de tiempo, por lo que durante un periodo el sistema en cuestión genera una secuencia de símbolos. Los HMM se pueden utilizar para analizar una secuencia de símbolos observados y producir un modelo estadístico que describa el funcionamiento del proceso y la generación de símbolos en el tiempo. Tal modelo se puede emplear posteriormente para identificar o clasificar otras secuencias del mismo modelo.

Los HMM capturan la dinámica del sistema mediante grafos dirigidos en los que los nodos representan estados, y los arcos, probabilidades de transición entre estados. En los HMM los estados se denominan ocultos debido a que no se conoce en qué estados se encuentra el modelo en cada instante; se logra inferir la probabilidad de que el sistema se encuentre en cierto estado de manera indirecta.

En cada intervalo de tiempo se produce una transición de estados (que puede ser también permanecer un periodo más en el estado previo). En este tipo de modelos la probabilidad de ingresar a un estado depende solamente del estado previo (propiedad de Markov). Luego de cada transición se emite un símbolo desde el nuevo estado; el símbolo generado depende de la distribución de probabilidad de emisión de cada estado.

Formalmente, los modelos ocultos de Markov son autómatas finitos estocásticos definidos por los siguientes elementos:

- Un conjunto que representa el espacio de estados
- Una matriz de probabilidad de transiciones entre estados
- Una distribución de estados inicial
- Un alfabeto de observaciones de salida
- Una matriz de probabilidades de emisión

Se considerará un HMM de cuatro estados en el que cada estado está conectado por una probabilidad de transición a cualquier otro estado (ergódico).

Se suelen definir tres problemas dentro del marco de los HMM:

1. ¿Cuál es la probabilidad de que una secuencia de símbolos sea producida por un HMM dado? Un modelo puede generar muchas secuencias con base en las transiciones que se producen y en los símbolos emitidos en cada instante. La probabilidad de que una secuencia observada sea reproducida por un modelo indica cuán probable es que ese modelo haya generado dicha secuencia; para determinar esta probabilidad se emplea los algoritmos de Forward/Backward.

2. ¿Cómo se encuentra una secuencia óptima de estados, dada una secuencia de observaciones? Se pueden encontrar distintas transiciones de estados que generen cierta secuencia de símbolos. Para seleccionar la secuencia óptima de estados se utiliza el algoritmo de Viterbi.

3. ¿Cómo se ajustan los parámetros del modelo para generar un HMM que represente el conjunto de entrenamiento? Se deben ajustar los parámetros del modelo para maximizar la probabilidad de la secuencia observada; para resolver esta tarea se recurre al algoritmo de Baum-Welch, que emplea un procedimiento iterativo: comienza con probabilidades iniciales preasignadas y las ajusta dinámicamente con base en las secuencias observadas en el conjunto de entrenamiento.

Dentro de este esquema se asume que la secuencia de estados por la que atraviesa el sistema no se conoce, pero que las emisiones observadas al ingresar en un estado particular (que a la vez son no determinísticas), y las probabilidades de transición entre estados brindan algunas “pistas” que permiten estimar cuál fue el estado que probablemente los emitió. Dicho de otra forma, supongamos que se modela mediante HMM algún proceso físico; el alfabeto de observaciones de salida del proceso será típicamente un vector de rasgos que caracterizan las señales resultantes del proceso; por otro lado se

adoptan tantos estados como número de situaciones distinguidas pueda atravesar tal proceso. En caso de que cada modelo (o estado) pudiera estar asociado exactamente a una de las posibles emisiones, dadas las señales de salida para un instante dado, se podría determinar cuáles fueron los estados que se activaron para explicar dichas observaciones. Es decir, dada una señal particular, se verifica cuál de todos los modelos genera como salida la emisión más parecida a la señal y se da como resultado el hecho de que para ese instante corresponde al ingreso a dicho modelo, permitiendo de esta forma explicar los pasos por los que atraviesa el proceso.

Así, dado un modelo  $(A, B, \dots)$  y una secuencia de observaciones  $X=(X_1, X_2, \dots, X_T)$ , si se conoce cuál es la probabilidad de que un modelo particular genere las observaciones  $P(X | \lambda)$ : se pueden usar los HMM para realizar reconocimiento de patrones. Se puede usar la regla de Bayes para a partir de  $P(X | \lambda)$  calcular la probabilidad a posteriori  $P(\lambda | X)$ , y asignar como patrón deseado al producido por el HMM con mayor probabilidad a posteriori, dada la secuencia de observaciones.

Para el caso de clasificación de secuencias empleando HMM, la aproximación estándar consiste en entrenar un HMM para cada clase y luego emplear estos modelos para clasificar nuevos casos a través de la regla de clasificación bayesiana.

La estrategia estudiada en este trabajo consiste en modelar dos clases de situaciones: por un lado, pacientes que en un periodo posterior a un lapso dado no registraron eventos de hipotensión arterial, y, por otro, pacientes que luego de cierto lapso desarrollaron dicho cuadro hemodinámico. Para cada clase se entrena un HMM. Cuando se obtiene una nueva secuencia temporal se determina qué modelo es más probable que haya sido responsable de generar una secuencia como la observada. De esta manera es posible determinar a priori si existen mayores probabilidades de que un paciente dado presente inestabilidad hemodinámica, y actuar de manera preventiva. Como parte del estudio se consideran variaciones respecto al intervalo de muestra que se va a considerar para el entrenamiento de los modelos,

a fin de establecer los rangos de tiempo más adecuados para el problema abordado.

## II. ELEMENTOS DE TRABAJO Y METODOLOGÍA

### A. Elementos de trabajo

Para desarrollar los modelos se utilizaron señales de tendencias de evoluciones temporales etiquetadas por caso y a lo largo del tiempo, obtenidas de la base de datos MIMIC II [21]. Expertos en el área, vinculados al desarrollo de dicha base de datos, han seleccionado y marcado temporalmente un conjunto de casos con y sin estados de hipotensión, como se detalla a continuación. Los registros son asignados a un grupo (denominados H o C):

- Los registros en el grupo H contienen un estado de hipotensión aguda, comenzando durante la ventana de predicción.
- Los registros del grupo C no contienen estados de hipotensión aguda dentro de la ventana de predicción.

Los registros para la construcción de modelos son 60, repartidos uniformemente en los dos grupos mencionados.

El estado de hipotensión aguda se define teniendo en cuenta que la base de datos incluye, para cada caso, una serie de tiempo de la presión arterial media (MAP) en intervalos de un minuto. Cada muestra de la serie es un promedio de la presión sanguínea medida en la arteria radial en el minuto previo. Dada dicha serie de tiempo, un estado de hipotensión agudo (EHA) es definido como cualquier periodo de 30 minutos o más durante los cuales por lo menos el 90% de las mediciones de la MAP se encuentren en o por debajo de los 60 mmHg. En la Fig. 1 se muestra una serie de MAP en la que han ocurrido dos EHA (resaltados en rojo).

La ventana de predicción antes mencionada se define como el lapso de una hora a partir de un instante específico  $T_0$ . Como en este trabajo se planteó el problema de predicción de cuadros de hipotensión, solo se emplearon durante el entrenamiento datos previos a  $T_0$ . El periodo de una hora considerado en la definición de dicha ventana tiene el objetivo de abarcar el intervalo mínimo de 30 minutos establecido por los expertos en la definición de estado de hipotensión. En la Fig. 2 se detalla el esquema de etiquetado temporal de las series de tiempo. El segmento de datos empleado para la predicción está dado por el intervalo previo a  $T_0$ , mientras que si el paciente presentó un cuadro de hipotensión, se desencadenó en algún instante posterior a  $T_0$ .

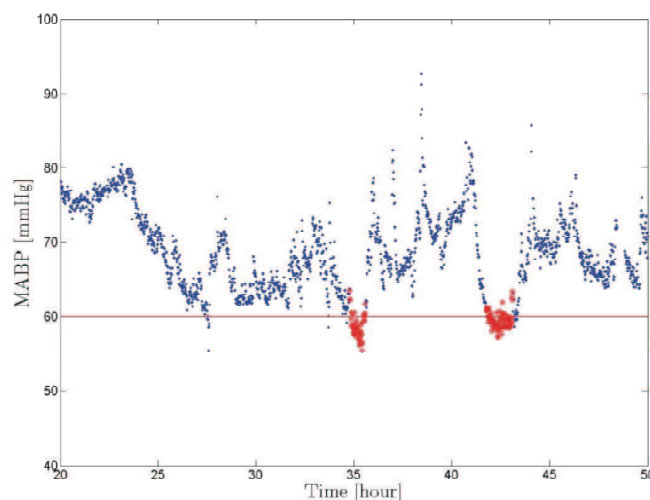
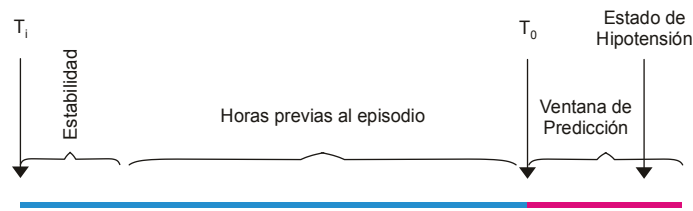


Fig. 1. Serie temporal de MAP en la que han ocurrido dos EHA (en rojo)



**Fig. 2.** Esquema de etiquetado temporal de las series de tiempo

### B. Metodología

Para implementar los modelos se utilizó el paquete HMM Toolbox para Matlab, que es un conjunto de funciones para la construcción y utilización de HMM desarrollado por Kevin Murphy [22].

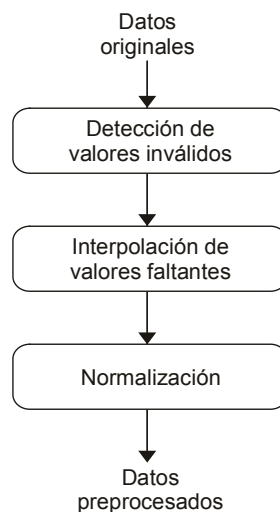
Como vector de observaciones se consideraron las series temporales multiparamétricas más comunes encontradas en el subconjunto empleado de la base MIMIC II: presión arterial sistólica (ABPS), diastólica (ABPD) y media (ABPM), frecuencia cardíaca (HR) y saturación parcial de oxígeno (SPO2).

Para cada una de estas señales se realizó la secuencia de preprocesamiento mostrada en la Fig. 3. El proceso de interpolación se llevó a cabo empleando splines, mientras que tanto para la detección de datos inválidos, como para la normalización se utilizaron los umbrales que se presentan en la Tabla 1.

Para cada paciente se construyeron los conjuntos de entrenamiento de  $N$  muestras temporales, para cada una de las 5 observaciones. Se consideraron valores de  $N$  entre 30 (30 segundos) y 3600 (1 hora).

Se emplearon modelos de cuatro estados de acuerdo con resultados obtenidos en estudios previos [23] mediante redes neuronales autoorganizadas y matriz de covarianzas completas, y se emplearon como salidas dos mezclas de gaussianas por estado.

Complementariamente, se realizaron ensayos con 5 y 6 estados, a fin de observar si un mayor número de estados mejora la representación de los las transiciones de estados en los procesos fisiológicos subyacentes previos a la hipotensión. En todos los casos se graficó la precisión de clasificación, la sensibilidad y la especificidad para cada configuración de los modelos construidos.



**Fig. 3.** Secuencia de preprocesamiento aplicada

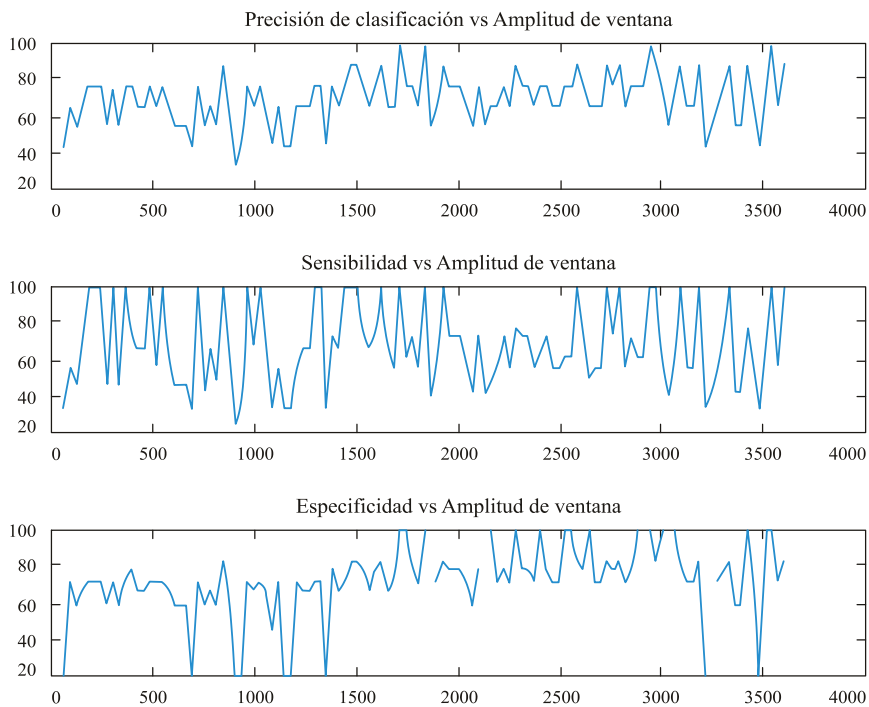
**Tabla 1**  
Rango de valores admitido para las señales fisiológicas empleadas

Variable	Valor mínimo	Valor máximo
ABPS	25	200
ABPD	25	200
ABPM	25	200
HR	0	300
SPO2	21	100

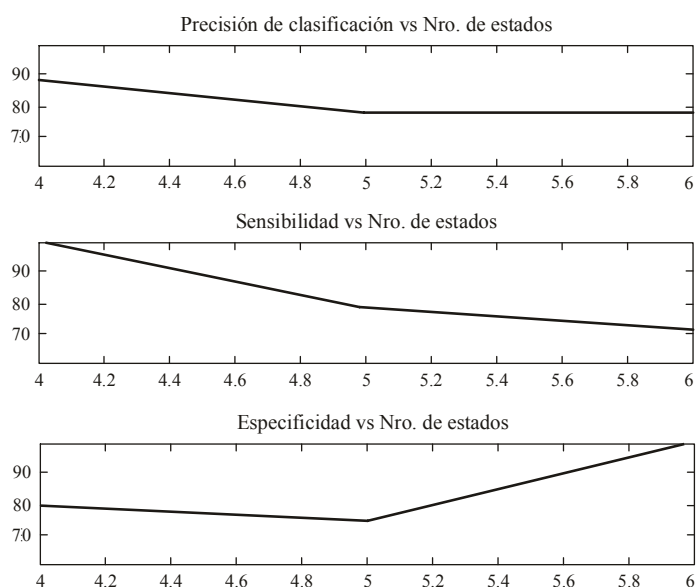
### III. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En la Fig. 4 se observa la evolución de los indicadores de performance a medida que se incrementa el tamaño del intervalo en consideración, y que alrededor de 1600 a 1800 segundos (27 a 30 minutos),

todas las medidas toman su mayor valor o cercanos a él; sin embargo, también se observa que, en general, los mencionados valores presentan oscilaciones sin mostrar una clara tendencia sobre qué intervalos mejoran la performance del modelo, más allá de la indicada.



**Fig. 4.** Gráficas de la precisión de clasificación, sensibilidad y especificidad (valores entre 0 y 1) para los distintos intervalos de tiempo considerados (tiempo en segundos)



**Fig. 5.** Gráficas de la precisión de clasificación, sensibilidad y especificidad (valores entre 0 y 1) para representaciones de 4, 5 y 6 estados

En la Fig. 5 se puede observar cómo decaen las medidas de performance a medida que se incrementa en número de estados utilizados en la representación.

Comparando los resultados obtenidos en la predicción de estados de hipotensión empleando HMM con los presentados en [9], se puede ver que las tasas de precisión son similares a las mejores tasas reportadas.

Por otra parte, a partir de los resultados parciales presentados en este trabajo se puede concluir, en principio, que es conveniente utilizar intervalos próximos a los 30 minutos, considerados sobre evoluciones temporales previas a los episodios de hipotensión.

Finalmente, la representación mediante cuatro estados es adecuada y confirma resultados obtenidos sobre señales similares y en condiciones de inestabilidad hemodinámica como la hipotensión [23].

#### REFERENCIAS

- [1] M. Bauer, U. Gather and M. Imhoff, *The Identification of Multiple Outliers in Online Monitoring Data*. Preprint 29/1999, Department of Statistics, University of Dortmund, Germany. 1999.
- [2] U. Gather, R. Fried, M. Imhoff and C. Becker, *Patterns on Dependencies in Dynamic Multivariate*.
- [3] Data, *Pattern Detection and Discovery*, LNAI 2447, pp. 214-226. Springer-Verlag Berlin. 2002.
- [4] J. Bassale, "Hypotension Prediction. Arterial Blood Pressure Variability". *Technical Report*, 2001.
- [5] C. Crespo, *Precursors in the Arterial Blood Pressure Signal to Episodes of Acute Hypotension in Sepsis*. Proceedings of the 16th



- International EURASIP Conference BIOSIGNAL, no. 16, pp. 206-208. 2002.
- [6] A. Frolich, D. Caton, "Baseline Heart Rate May Predict Hypotension after Spinal Anaesthesia in Prehydrated Obstetrical Patients". *Can J Anaesth*, no. 49, pp. 185-189. 2002.
- [7] D. Reich, S. Hossain, M. Krol, "Predictors of Hypotension after Induction of General Anesthesia". *Anesth Analg*, no. 101, pp. 622-628. 2005.
- [8] L. Mancini, "Short Term Variability of Oxygen Saturation during Hemodialysis Is a Warning Parameter for Hypotension Appearance". *Computers in Cardiology*, no. 35. 2008.
- [9] "10th Annual PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge". Disponible en: <http://www.physionet.org/challenge/2009>.
- [10] X. Chen, D. Xu, G. Zhang, R. Mukkamala, "Forecasting Acute Hypotensive Episodes in Intensive Care Patients Based on a Peripheral Arterial Blood Pressure Waveform". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [11] JH. Henriques and TR. Rocha, "Prediction of Acute Hypotensive Episodes Using Neural Network Multi-Models". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [12] MA. Mneimneh and RJ. Povinelli, "A Rule-Based Approach Toward the Prediction of Acute Hypotensive Episodes". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [13] F. Chiarugi, "Predicting the Occurrence of Acute Hypotensive Episodes: The PhysioNet Challenge". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [14] F. Jousset, M. Lemay and JM. Vesin, "Computers in Cardiology/Physionet Challenge 2009: Predicting Acute Hypotensive Episodes". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [15] PA. Fournier and JF. Roy. "Acute Hypotension Episode Prediction Using Information Divergence for Feature Selection, and Non-Parametric Methods for Classification". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [16] K. Jin and N. Stockbridge, "Smoothing and Discriminating MAP Data". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [17] TCT. Ho, X. Chen, "Utilizing Histogram to Identify Patients Using Pressors for Acute Hypotension". *Computers in Cardiology*, no. 36. 2009.
- [18] B. Obermaier, C. Guger, C. Neuper, G. Pfurtscheller. "Hidden Markov Models for Online Classification of Single Trial EEG Data". *Pattern Recognition Letters*, vol. 22, pp. 1299-1309. 2001.
- [19] L.R. Rabiner, "A Tutorial on Hidden Markov Models and Selected Applications in Speech Recognition", *Proceedings of the IEEE*, vol. 77, no. 2, pp. 257-287, February 1989.
- [20] R. Andreão, S. Muller, J. Boudy, B. Dorizzi, T. Bastos-Filho, M. Sarcinelli-Filho, "Incremental HMM Training Applied to ECG Signal Analysis". *Computers in Biology and Medicine*, vol. 38, pp. 659-667. 2008.
- [21] M. Saeed, C. Lieu, G. Raber, RG. Mark, "MIMIC II: A Massive Temporal ICU Patient Database to Support Research in Intelligent Patient Monitoring". *Computers in Cardiology*, no. 29, pp. 641-644. 2002.
- [22] Hidden Markov Model (HMM) Toolbox for Matlab. Disponible en: <http://www.ai.mit.edu/~murphyk/Software/HMM/hmm.html>
- [23] A.J. Hadad *et al.* "Temporal Abstraction for the Analysis of Intensive Care Information". *J. Phys.: Conf. Ser.* 90 012074. doi: 10.1088/1742-6596/90/1/012074. 2007.