

Diagnóstico de Riesgo de Aterogénesis y de Condición Glucémica Asistidos por Lógica Borrosa

O. A. Rosas-Jaimes¹

A. L. Alonso G.²

J. A. Suárez C.³

RESUMEN

Se presentan dos sistemas de inferencias borrosas. Uno de ellos asiste en el diagnóstico de riesgo de aterogénesis, indicando al paciente su tendencia actual a formar ateromas, mientras que el otro lo evalúa en variables que lo categorizan como un paciente sano, resistente a insulina o diabético. Ambos sistemas han sido probados con casos reales y comparados con opiniones médicas.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades isquémicas y la diabetes mellitus son padecimientos que afectan a un gran número de personas y ocupan los primeros lugares de mortalidad en edad productiva en el mundo occidental. Según cifras del INEGI, en México el infarto agudo del miocardio y el accidente vascular cerebral, ambas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, ocupan el tercer (12.5%) y sexto (4.0%) lugar respectivamente como causa de muerte en edad productiva, y el primero (23.3%) y cuarto (8.2%) lugar de mortalidad en edad postproductiva [7]. Por otro lado, la diabetes mellitus es la primera causa de muerte (15.5%) en edad productiva y la segunda

¹ Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de México, oscar.rosasjaimes@yahoo.com

² Departamento de Asesoría Científica, Amplibio, S.A. de C.V., D.F., México, analucia@amplibio.com

³ División de Investigación Clínica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, DF, suarej05@gmail.com

(14.4%) en edad postproductiva [7]. Aunado a esto se estima que en nuestro país alrededor del 30-40% de individuos que padecen diabetes mellitus no han sido diagnosticados [9]. Estas enfermedades representan padecimientos crónicos y complejos que disminuyen la calidad de vida, así como la capacidad productiva y la economía del paciente y de su familia. Su detección temprana puede mejorar las expectativas pero, por el contrario, un diagnóstico y seguimiento inadecuados traen por consecuencia el deterioro progresivo de la salud del paciente. De allí la relevancia de contar con nuevos y mejores sistemas de apoyo dirigidos al diagnóstico y evaluación de estos padecimientos [6]. En nuestros días, la prevención, diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades se fundamentan en el resultado de una o varias pruebas de laboratorio. El médico deduce el diagnóstico tras un protocolo clínico que incluye un interrogatorio, examen físico, análisis de laboratorio y gabinete, junto con habilidades especiales que se desarrollan durante los años de práctica profesional como son la intuición y la experiencia personal, es decir, concluir un diagnóstico médico es un proceso complejo no reducible a una operación trivial. Se han propuesto desde protocolos o guías para ordenar y clasificar la información, hasta modelos matemáticos que faciliten el diagnóstico [4].

Los *Sistemas Expertos* tienen como propósito el almacenamiento, procesamiento y uso del conocimiento que un experto humano pueda llegar a tener sobre algún campo específico. La lógica borrosa tiene aplicación directa en este tipo de sistemas, no solamente porque los conjuntos borrosos de los que se vale emulan la subjetividad que caracteriza a los seres humanos [12], sino que es a través de sus inferencias que busca imitar simplificadaamente el mecanismo de razonar. En este documento, la lógica borrosa se presenta como una herramienta que facilita al médico la interpretación de los datos del laboratorio clínico, brindándole información procesada y útil para llevar a cabo mejores evaluaciones [8].

Tabla 1

INTERVALOS DE NIVELES DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS DE USO REGULAR EN CLÍNICA

	<i>Deseable</i>	<i>Limítrofe</i>	<i>Alto riesgo</i>
CT [mg/dl]	< 200	200 -240	> 240
LDL [mg/dl]	< 130	130 - 160	> 160
Tg [mg/dl]	< 200	200 - 400	> 400
LA	≤ 4.2		> 4.2

Se resalta que los sistemas aquí presentados intentan apegarse al criterio y consenso médicos en cuanto a establecer un diagnóstico se refiere, a diferencia de otros sistemas que pueden encontrarse en la literatura y que más bien son usados para el análisis de imágenes [3, 16] o intentan reproducir la fisiología de uno o más órganos a través de modelos matemáticos [2, 5, 11, 13] que encierran una determinada complejidad. Proponemos dos diseños que asisten en forma directa en el diagnóstico de riesgo de padecer aterogénesis y en el estado de metabolismo de glucosa, a través de esquemas sencillos de entender por un profesional médico, basados en los mismos parámetros que se solicitan regularmente para el seguimiento de estos padecimientos, entendiendo a estos sistemas como herramientas que lo apoyan en la toma de decisiones.

GENERALIDADES EN DIAGNÓSTICO

La aterosclerosis es una enfermedad crónica y degenerativa, caracterizada por el engrosamiento focal de la capa íntima vascular, formando depósitos de grasa y tejido conjuntivo además de atrofia de la capa media de los vasos sanguíneos. Este fenómeno se mantiene asintomático por muchos años hasta que ocasiona una obstrucción vascular, que se manifiesta en entidades clínicas como infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral, gangrena o embolia, con consecuencias irreversibles en la mayoría de los casos. Con base en estudios observacionales y epidemiológicos se han establecido pautas generalmente aceptadas para evaluar el riesgo de aterogénesis, en los que se consideran los llamados *factores de riesgo* que se evidencian mediante historia clínica, exploración física, electrocardiograma y telerradiografía de tórax. Otra herramienta indispensable para obtener un diagnóstico adecuado es la determinación del perfil de lípidos, consistente en mediciones en plasma de Colesterol Total (CT), Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL), Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL), Triacilglicérols (Tg) e Índice Aterogénico (IA=CT/HDL). La Tabla 1 muestra los intervalos que la comunidad médica internacional ha convenido para la clasificación de diferentes niveles de esas variables asociándolas con el riesgo que implican para un paciente al que se le han realizado los análisis respectivos [9]. Esta información integra un volumen de datos que el médico debe tomar en cuenta para establecer diagnósticos y dar prescripciones. Sin embargo, no existe una relación clara entre muchos de los parámetros considerados factores de riesgo. Por ello, sólo se puede hablar de una “elevada sospecha clínica de riesgo de aterosclerosis». Es necesario entonces proponer nuevos métodos que incrementen la confiabilidad del diagnóstico. Uno de ellos es la determinación de los niveles de Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol (CETP por sus siglas en inglés) plasmática. CETP tiene un papel importante en el balance lipoproteico y en el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular (ECV), ya que induce altos niveles de LDL asociados a la progresión de la aterosclerosis [10], por lo cual en este trabajo se ha incluido esta variable. La Tabla 2 es una propuesta de niveles de riesgo elaborada bajo criterios similares a los que se han realizado para las variables de la Tabla 1 a partir de resultados de investigación del Instituto de Fisiología de la UNAM [1, 15].

Tabla 2
CATEGORÍAS DE RIESGO DE ATEROGÉNESIS PARA CETP [$\mu\text{g/ml}$]

<i>Deseable</i>	<i>Límitrofe</i>	<i>Alto riesgo</i>	<i>Sobre expresión</i>
< 0.8	0.8 – 1.8	1.8 – 6.0	> 6.0

Tabla 3
INTERVALOS DE GLUCOSA OBTENIDOS EN SANGRE DE USO REGULAR EN CLÍNICA [mg/dl]

	<i>Normal</i>	<i>Intolerancia</i>	<i>Diabetes</i>
Ayunas	70 - 90	90 - 135	> 135
Posprandial	< 200		> 200
CTOG	< 140	140-200	> 200

En cuanto a la evaluación de pacientes candidatos o ya diagnosticados con *Diabetes Mellitus No Insulinodependientes* (DMNID), de acuerdo con las clasificaciones más aceptadas por el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (GNDD) y del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [9], se puede afirmar en forma general que su diagnóstico se establece en presencia de las siguientes condiciones:

1. Síntomas como poliuria, polidipsia, pérdida rápida de peso, junto con glucosa plasmática mayor que 200mg/dl .
2. Glucemia de ayuno mayor que 125mg/dl en sangre venosa en más de una ocasión.
3. Glucemia mayor que 200mg/dl después de dos horas de la ingesta de 75g de glucosa en una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en más de una ocasión.

Es posible llevar a cabo una clasificación del estado que un individuo guarda con respecto a su estado de glucemia como lo marca la Tabla 3.

DISEÑO DE LOS SISTEMAS DE INFERENCIAS BORROSAS

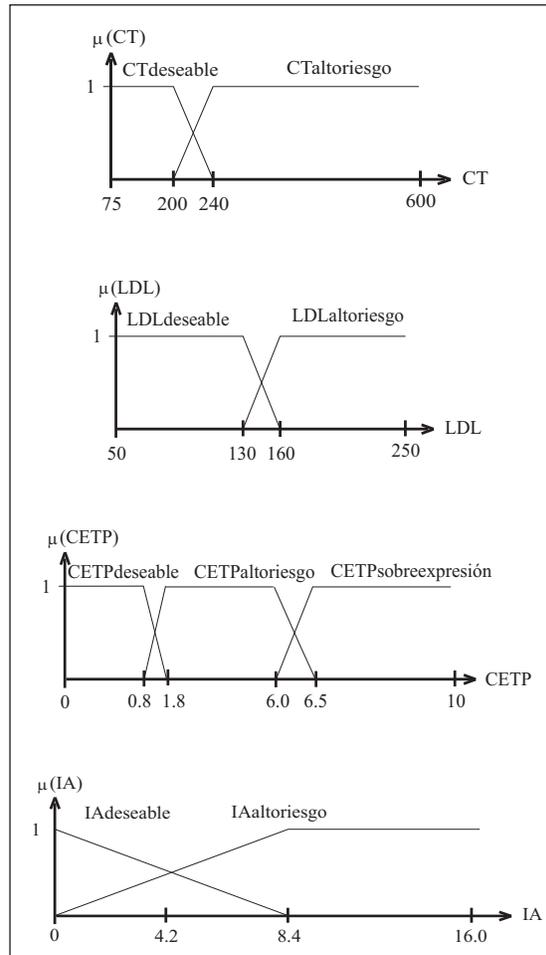
Aunque en muchos aspectos la aterogénesis y la diabetes mellitus están estrechamente relacionadas, las variables clínicas que permiten su diagnóstico y seguimiento se agrupan en forma conveniente para el médico. Siguiendo este razonamiento, se muestra a continuación el diseño de dos sistemas encargados cada uno del diagnóstico de la posible situación clínica en la que un paciente puede estar. Las variables que proporcionan información medible se *desvanecen*¹, para lo cual se eligen conjuntos borrosos con sus respectivas funciones de pertenencia que resulten convenientes, lo que significa que se toma en cuenta el consenso médico en cuanto a intervalos de valores de tales variables según se muestra en las Tablas 1 a 3. Las respectivas gráficas de tales funciones de pertenencia se muestran en las Figuras 1 y 2.

Por otro lado, la parte consecuente de cada uno de estos sistemas dará una calificación al estado de riesgo de aterogénesis y a la categorización por glucemia del paciente, respectivamente. Cada uno de los consecuentes es una calificación de 0 a 100, aunque los enfoques seguidos para cada uno de estos consecuentes son diferentes. Para el caso del diagnóstico de aterogénesis se define la variable *Riesgo*, la que se desvanece a través de cuatro funciones de pertenencia que no se traslapan (Figura 3). Puede verse que los nombres otorgados a las funciones explican por sí mismos el resultado que se busca como consecuente.

¹ Se usa la palabra *desvanecer*, o sus derivadas, para indicar la conversión de una cantidad real en una borrosa.

Figura 1

FUNCIONES DE PERTENENCIA DEFINIDAS PARA CT (COLESTEROL TOTAL),
 LDL (LDL), $CETP$ (CETP) E IA (ÍNDICE ATEROGÉNICO)



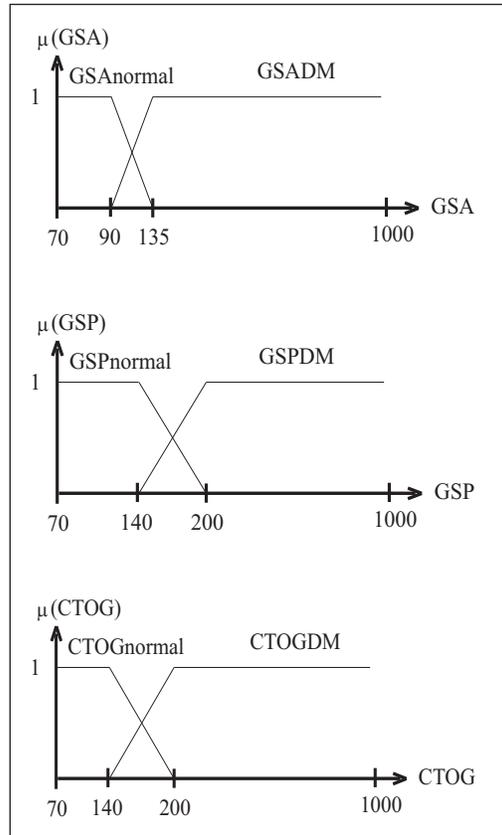
Para relacionar las partes antecedente y consecuente se hace uso de un conjunto de *reglas de inferencia*, las que en este caso se han diseñado siguiendo un modelo como en (1).

$$\begin{aligned}
 &\text{si } CT \text{ es } CT_{deseable} \text{ y } LDL \text{ es } LDL_{deseable} \text{ y} \\
 &\quad IA \text{ es } IA_{deseable} \text{ y} \\
 &\quad CETP \text{ es } CETP_{deseable} \text{ entonces} \\
 &\quad RIESGO \text{ es } SinRiesgo
 \end{aligned} \tag{1}$$

Nuestro sistema tiene 24 reglas en total, al combinar todas las posibilidades que tiene cada categorización de las variables CT , LDL , IA y $CETP$. Este conjunto de reglas da otra idea de cómo se intenta emular la forma de razonar que un médico tiene ante cada posible conjunto de valores que un análisis clínico puede mostrarle. Debido a que ciertas combinaciones de las variables antecedentes corresponden a situaciones contradictorias en la vida real (no es posible, por ejemplo, que un sujeto exhiba al mismo tiempo CT muy alto junto a cifras de LDL muy bajas) fue necesario definir el valor

borroso *NoObservado*, el cual dirige al riesgo a un valor de $R = -2$ para indicar que tales situaciones no corresponden con lo observado en clínica.

Figura 2
FUNCIONES DE PERTENENCIA DEFINIDAS PARA GSA, GSP Y CTOG



40

Desvanecimientos similares se realizan para las variables correspondientes al estado de glucemia: Glucosa en Sangre en Ayunas *GSA*, Glucosa en Sangre Posprandial *GSP* y el valor correspondiente a la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa *CTOG*. La parte consecuente en este caso se da a través de tres variables. Dadas las características de la diabetes, se pensó que era conveniente determinar el grado de pertenencia que un individuo podía tener a dos de tres conjuntos: *sano*, *intolerante* a la insulina o *diabético* declarado. Cada variable está diseñada de tal manera que es complementaria a 100 con otra de las dos restantes, esto es, que la situación en la que una persona será incluida hace que pertenezca con un cierto valor entre 0 y 100 a una o dos de tales variables, siendo la suma de tales valores 100. Nótese que se ha incluido en cada una de ellas una *función* cuyo valor es invariablemente 0. Las reglas de este sistema son similares a

$$\begin{aligned}
 &\text{si } GSA \text{ es } GSA_{normal} \text{ y } GSP \text{ es } GSP_{normal} \text{ y} \\
 &\quad CTOG \text{ es } CTOG_{normal} \text{ entonces} \\
 &\quad\quad SANO \text{ es } SiSano; \\
 &\quad\quad INTOLERANTE \text{ es } NoIntolerante; \\
 &\quad\quad DIABETICO \text{ es } NoAplica
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Dependiendo de los valores de GSA , GSP y $CTOG$, dos de los consecuentes tendrán valores que sumarán 100 y el tercero siempre 0. Nótese que así se logra la idea de progresión dentro de una escala que abarca diferentes niveles de *salud* en un individuo, en cuanto a glucemia se refiere. La expresión que determina el valor obtenido por una inferencia, como (1), se escribe

$$\mu_m [(CT, LDL; CET P, IA); R] = \min [(\mu_i(CT) \wedge \mu_j(LDL) \wedge \mu_k(CET P) \wedge \mu_b(IA)), \mu_p(R)] \quad (3)$$

Figura 3

FUNCIONES DE PERTENENCIA DEFINIDAS PARA EL ESTADO DE RIESGO R DE ATEROGENÉISIS

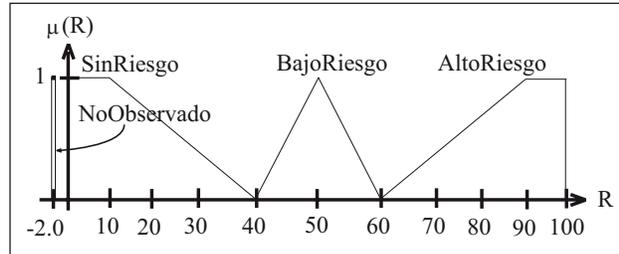
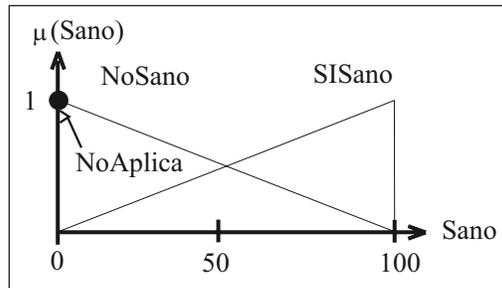


Figura 4

FUNCIONES DE PERTENENCIA DEFINIDAS PARA EL ESTADO DE GLUCEMIA $SANO$, $INTOLERANTE$ Y $DIABÉTICO$ SE DEFINEN EN FORMA SIMILAR.



Dependiendo de los valores de cada una de las variables antecedentes, una o varias de las reglas se *dispararán* en diversos niveles de pertenencia que ocasionarían la *agregación* de porciones de área en los consecuentes. Para extraer de esta agregación la información de interés se requiere de una operación que obtenga un valor puntual, *concreto*, de la misma. En el caso del sistema para la evaluación de riesgo de aterogénesis, se utiliza un *método concretizador* que hemos denominado *punto medio del máximo absoluto*

$$\bar{R} = \frac{\min\{u \in N^+(A_i)\} + \max\{u \in N^+(A_i)\}}{2} \quad (4)$$

siendo

$$N^+(A_i) = \max\{\mu(N(A_i))\} \quad (5)$$

donde

$$N(A_i) = \{x \in X \mid \mu^*(x) = \max \{\mu_{A_i}(x)\}\} \quad (6)$$

Para conjuntos borrosos A_i , La Figura 5 muestra en forma gráfica esta operación.

Figura 5
MÉTODO CONCRETIZADOR “PUNTO MEDIO DEL MÁXIMO ABSOLUTO”

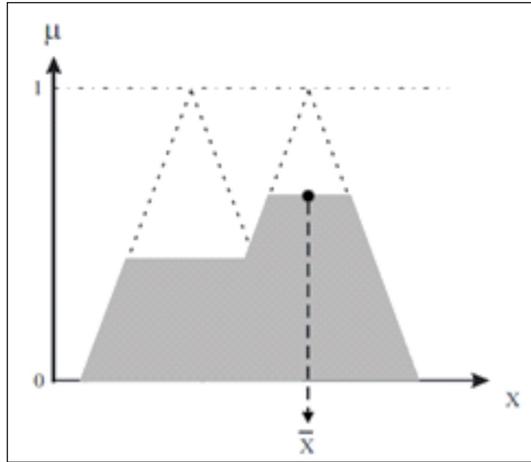


Tabla 4

VALORES DE CT [$\frac{mg}{dl}$], LDL [$\frac{mg}{ml}$], $CETP$ [$\frac{ug}{dl}$], IA Y $RIESGO$ DE ATEROGÉNESIS ASOCIADO, PARA CASOS REALES

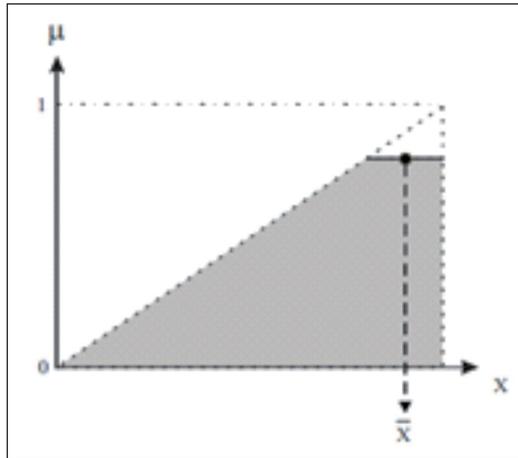
CT	LDL	$CETP$	IA	$Riesgo$
200	101.2	1.1	4.4	45.7
245	140.6	1.9	5.2	88.8
187	107.2	0.5	4.5	34.9
322	116.0	5.7	7.9	94.4
140	55.6	0.2	2.0	22.2

En el caso de los consecuentes del sistema dedicado a la evaluación de glucemia, el método concretizador es el conocido como *punto medio del máximo*

$$C = \frac{\min\{u \in n(A)\} + \max\{u \in n(A)\}}{2} \quad (7)$$

donde $n(A) = \{x \in X \mid \mu^*(x) = \max \{\mu_A(x)\}\}$ siendo A el (único) conjunto borroso en el consecuente. La Figura 6 representa a este método de concretización.

Figura 6
MÉTODO CONCRETIZADOR “PUNTO MEDIO DEL MÁXIMO”



Para mayores detalles sobre los procesos y cálculos, en especial del sistema dedicado al diagnóstico de aterogénesis, véanse [14, 15].

RESULTADOS

Para probar los sistemas, se les alimentó con conjuntos de valores de casos hipotéticos y reales. Si el paciente potencial aporta cifras de lípidos, se podrá estimar el riesgo que tiene de estar en proceso de formar ateromas. La Tabla 4 muestra las cuatro variables involucradas y el resultado obtenido para cinco ejemplos de pacientes reales para cada una de ellas. De esta forma, con valores de *Riesgo* tendientes a 0 se considera al sujeto como sano, mientras que valores cercanos a 100 indican una tendencia proporcional a la formación de ateromas en dicho sujeto.

Por otra parte, la Tabla 5 muestra cinco ejemplos de conjuntos hipotéticos, propuestos por médicos, de valores útiles para determinar el estado glucémico, así como los tres consecuentes que se obtienen. Esta Tabla ilustra que dos de esos consecuentes son complementarios a 100, mientras que un tercero invariablemente se mantiene en 0, lo que tiene congruencia con la idea de que un individuo puede estar evolucionando del estado *Sano* al *Intolerante* o del *Intolerante* al *Diabético*. Por ejemplo, un sujeto con un grado de pertenencia de 92 al conjunto *Sano*, y por lo tanto un 8 de pertenencia a *Intolerante*, no puede ser declarado diabético, y su grado de pertenencia a este conjunto es 0.

En este momento se está probando con una colección mayor de casos reales. Se cuenta entre las perspectivas la validación de estos sistemas retándolos con un grupo de médicos especialistas en estos padecimientos.

Tabla 5

VALORES HIPOTÉTICOS DE *GSA*, *GSP*, *CTOG*
(TODOS ELLOS EN $\frac{mg}{dl}$) Y CALIFICACIÓN DE CATEGORÍAS DE SALUD SEGÚN GLUCEMIA.

<i>GSA</i>	<i>GSP</i>	<i>CTOG</i>	<i>Sano</i>	<i>Intol.</i>	<i>Diab.</i>
110	140	230	22.0	78.0	0.0
120	180	205	0.0	16.5	83.5
120	80	310	0.0	83.5	16.5
210	415	280	0.0	0.0	100.0
112	160	156	76.0	24.0	0.0

CONCLUSIONES

La estrategia actual para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades isquémicas cuyo mecanismo de producción depende de la aterogénesis, se enfoca a la evaluación clínica del daño cardiovascular, difícil por su carácter asintomático. Sin embargo, son necesarios su prevención y diagnóstico temprano. Útil para la evaluación de estos padecimientos es el perfil de lípidos que cuantifica los niveles de *CT*, *CETP*, *LDL* e *IA*, resultados que en este trabajo se complementan con el diseño de un Sistema Experto, cuya característica más importante es apegarse a lo que la comunidad médica ha determinado para diagnóstico de aterogénesis.

Similarmente, se usan valores de *GSA*, *GSP* y de *CTOG* para obtener grados de pertenencia a clasificaciones de estado de salud basadas en glucemia. Estos sistemas pueden ser un apoyo en consultorios médicos, al servir como primer acercamiento a un cuadro más general de diagnóstico, o como segunda opinión.

REFERENCIAS

- [1] Alonso, A. L., Zentella-Dehesa, A., and Mas-Oliva, J. Characterization of a naturally occurring new version of the cholesterol ester transfer protein (CETP) from small intestine. En *Molecular and Cellular Biochemistry* (2003), K. A. Publishers, Ed., vol. 245, pp. 173-182.
- [2] Campos-Delgado, D. U. y Hernández-Ordoñez, M. Modelado matemático del ejercicio en pacientes diabéticos. En *Memorias del Congreso Anual de la AMCA* (octubre 2004), pp. 275-280.
- [3] Choi, Y., and Krishnapuram, R. A fuzzy-rule-based image enhancement method for medical applications. In *Proceedings of the 8th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems* (9-10 June 1995), pp. 75-80.
- [4] Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Jr., S. S., and Fuster, V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100 (1999).
- [5] Hanss, M., and Nehls, O. Simulation of the human glucose metabolism using fuzzy arithmetic. In *19th International Conference of the North American Fuzzy Information Processing Society, NAFIPS* (2000).

- [6] Hsu, C. C., and Ho, C. S. A hybrid case-based medical diagnosis system. In *Proceedings of the Tenth IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence* (1998).
- [7] INEGI. Sistemas nacionales estadístico y de información geográfica. Mortandad. En <http://www.inegi.gob.mx/est/default.asp?c=2346> (Mayo 2005).
- [8] Innis, M. D. Clinical problem solving: the role of expert laboratory systems. *Med Inform* 22, 3 (July-September 1997), pp. 251-261.
- [9] Lerman, G. I. *Atención integral del paciente diabético en diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias*. Editorial Interamericana-McGraw Hill, 1996, pp. 223-232.
- [10] Marotti, K. R., Castle, C. K., Boyle, T. P., Lin, A. H., Murray, R. W., and Melchior, G. W. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesterol ester transfer protein. *Nature* 364 (1993).
- [11] Otto, E., Semotok, C., Andrysek, J., and Basir, O. An intelligent diabetes software prototype: Predicting blood glucose levels and recommending regimen changes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2, 4 (2000), pp. 569-576.
- [12] Parvis, M., and Vallan, A. Medical measurements and uncertainties. *IEEE Instrumentation & Measurement Magazine* (June 2002), pp. 12-17.
- [13] Quiroz, G., y Femat, R. Un estudio sobre la dinámica del sistema glucosa-insulina en humanos. En *Memorias del Congreso Anual de la AMCA* (octubre 2004), pp. 293-298.
- [14] Rosas-Jaimes, O., Alonso, A. L., Suárez-Cuenca, J. A., Rosas-Jaimes, P. y Álvarez-Icaza, L. Riesgo de aterogénesis y evaluación glucémica asistidos por lógica borrosa. En *Primer Congreso de Control Aplicado a Ciencias Biomédicas* (2005).
- [15] Rosas-Jaimes, O., Alonso, A. L., Mas, J., y Álvarez-Icaza, L. Diagnóstico de riesgo de aterogénesis asistido por lógica borrosa. *Ingeniería Investigación y Tecnología* 7, 4 (12 2006), pp. 191-202.
- [16] Udupa, J. K., Wei, L., Samarasekera, S., Miki, Y., van Buchem, M. A., and Grossman, R. I. Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16, 5 (october 1997), pp. 598-609.