



1542

Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estudio de repetibilidad y variación circadiana
del índice de alternancias de la onda T del
electrocardiograma en registros ambulatorios

Autor

Marcos Usón Borraz

Directora

Alba Pilar Martín Yebra

Ponente

Juan Pablo Martínez Cortés

Zaragoza, septiembre 2021



Escuela de
Ingeniería y Arquitectura
Universidad Zaragoza

RESUMEN

Una de las principales causas de mortalidad en nuestro país y en gran parte de los países industrializados son las enfermedades cardiovasculares. Gran parte de estas muertes son consecuencia de la aparición de arritmias ventriculares malignas que se manifiestan repentinamente, dando lugar a una Muerte Súbita Cardíaca (MSC).

Una gran cantidad de trabajos realizados en las últimas décadas, asocian la presencia de alternancias de la onda T (AOT) en el electrocardiograma (ECG) al riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas. Estas alternancias en la amplitud, duración o morfología de la onda T tienen un período de repetición de dos latidos y a día de hoy, representan uno de los índices clínicos no invasivos más esperanzadores en la predicción de MSC. En este trabajo se han aplicado técnicas avanzadas de procesamiento de la señal ECG para conseguir un índice representativo de dichas alternancias (index of average alternans, IAA de sus siglas en inglés).

Se poseen registros ECG Holter de una duración de 24 horas de 435 pacientes diferentes. Para cada paciente disponemos generalmente de tres registros Holter, correspondientes a la segunda, cuarta y sexta visita del paciente al hospital dentro del estudio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico).

Para cada señal, se ha aplicado un preprocesado previo al trabajo con dicha señal. Para el cálculo del IAA (uno por cada señal) se ha utilizado el Análisis de Componentes Periódicas junto al Test de Verosimilitudes Laplaciano. Así pues, para cada paciente, se obtiene un total de tres índices que miden las alternancias de la onda T, uno correspondiente a cada visita, y en primera instancia se ha estudiado la repetibilidad de dicho índice a lo largo de las visitas, así como la distribución de los datos. En base a los test estadísticos realizados, se ha llegado a la conclusión de que el índice IAA para cada visita sigue una distribución lognormal, y se ha observado una repetibilidad media-alta.

También se ha estudiado el efecto de los ritmos circadianos en el IAA, observándose un claro comportamiento sinusoidal. Mediante el método del cosinor, se ha ajustado la evolución del IAA a lo largo del día a un modelo sinusoidal, observando que los valores máximos de IAA suelen encontrarse en una franja muy concreta de las horas centrales del día.

Usando el método del cosinor, se obtiene un parámetro llamado MESOR, el cual representa en el valor medio de la senoide ajustada. Se ha clasificado a los pacientes en grupos de mayor o menor riesgo de sufrir MSC según su valor de IAA y de MESOR, y mediante el método de Kaplan–Meier, realizamos un análisis de supervivencia en el cual concluimos que, el MESOR posee una mayor robustez que el IAA a la hora de predecir el riesgo de padecer MSC en la base de datos analizada.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
LISTA DE ACRÓNIMOS	8
CAPÍTULO 1, INTRODUCCIÓN	9
1.1 MOTIVACIÓN	9
1.2 ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN Y ARRITMIAS CARDIACAS	10
1.3 ARRITMIAS VENTRICULARES E INSUFICIENCIA CARDIACA	11
1.4 EL ELECTROCARDIOGRAMA Y EL SISTEMA DE DERIVACIONES	12
1.5 ALTERNANCIAS DE LA ONDA T	14
1.6 OBJETIVOS	16
1.7 ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA	17
CAPÍTULO 2, MATERIALES Y MÉTODOS UTILIZADOS	18
2.1 BASE DE DATOS Y FORMATO DE LAS SEÑALES.....	19
2.2 PREPROCESADO.....	20
2.3 ESTIMACIÓN DE AOT EN REGISTROS HOLTER.....	22
2.3.1 Test de Verosimilitudes Laplaciano	22
2.3.2 Análisis de componentes periódicas	23
2.3.3 Selección de segmentos	25
2.3.4 Cálculo del IAA.....	25
2.4 ESTUDIO DE REPETIBILIDAD.....	26
2.5 ESTUDIO DE CIRCADIANIDAD	27
2.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	29
CAPÍTULO 3, RESULTADOS DEL IAA	30
3.1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DEL IAA EN LAS DIFERENTES VISITAS.....	30
3.2 CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES	32
3.3 CARACTERIZACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL IAA	35
3.4 TABLAS DE CONTINGENCIA	39
CAPÍTULO 4, ANÁLISIS CIRCADIANO DEL IAA	41
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL IAA.....	41
4.2. CORRELACIÓN DEL IAA CON EL RITMO CARDIACO	44
4.3 PRUEBA DEL COSINOR	46

4.3.1 Análisis del IAA	46
4.3.2 Registros individuales	49
4.4 CORRELACIONES DE INTERÉS	51
CAPÍTULO 5, ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	53
CAPÍTULO 6, CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	63
6.1 CONCLUSIONES.....	63
6.2 LÍNEAS FUTURAS.....	64
BIBLIOGRAFÍA	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Estructura del corazón y flujo sanguíneo a través de aurículas y ventrículos.Figura extraída de [2].....	10
Figura 1.2: (a) morfología de los potenciales de acción de las diferentes regiones del corazón, en orden cronológico. (b) definición de las principales ondas e intervalos de un latido del ECG. (figuras extraídas de [2])......	12
Figura 1.3 : (a) Configuración de tres electrodos utilizados para obtener las derivaciones bipolares. (b) Los mismos electrodos conforman el triángulo de Eithoven para obtener las derivaciones unipolares aumentadas. (c) Configuración de las posiciones de los electrodos para registrar las derivaciones precordiales. (las tres imágenes son extraídas de [2]).	14
Figura 1.4: ECG con alternancia de onda T (figura obtenida de [3]).	15
Figura 2.1: Fichero de texto con los logs de un registro Holter perteneciente a la base de datos.	20
Figura 2.2: Detección de QRS en la primera derivación de un registro Holter.	21
Figura 2.3: En (a) ocho derivaciones independientes de un ECG real con AOT imperceptibles al ojo humano. En (b), señal transformada mediante el método π CA, donde en Y_1 se observa claramente AOT y su periodicidad $m = 2$ latidos (figuras extraídas de [22])......	24
Figura 2.4: Esquema del preprocesado y proceso de estimación de AOT para un ECG multiderivacional.....	25
Figura 2.5: Dibujo de una senoide obtenida mediante el método cosinor y los parámetros que la definen (figura extraída de [29])......	28
Figura 3.1: En (a), diagrama de cajas de los valores de IAA, donde cada caja representa todos los índices pertenecientes a la misma visita. En (b), diferencia entre los índices de cada par de visitas sujeto a sujeto.....	31
Figura 3.2: Scatterplots enfrentando los índices de los diferentes Holter sin el outlier. En (a) IAA_1 - IAA_2 , en (b) IAA_1 - IAA_3 , en (c) IAA_2 - IAA_3	34
Figura 3.3: Gráficos de Bland-Altman comparando los índices de los diferentes Holter. En (a) IAA_1 - IAA_2 , en (b) IAA_1 - IAA_3 , en (c) IAA_2 - IAA_3	35
Figura 3.4: Función de distribución gaussiana (rojo), y función de distribución de los datos de los Holter estandarizados en media y varianza (Holter 1 en azul, Holter 2 en naranja y Holter 3 en amarillo).....	36
Figura 3.5: Función de distribución gaussiana, y función de distribución del logaritmo los datos de los Holter estandarizados en media y varianza.	37
Figura 3.6: Superposición del histograma de IAA_1 (a), IAA_2 (b), IAA_3 (c) con la distribución lognormal que más se ajusta a cada histograma.	38

Figura 4.1: Boxplot con la evolución del IAA a lo largo del día para diferentes números de bins en el Holter 3. En (a) día y noche, en (b) 4 bins, en (c) 6 bins, en (d) 8 bins, en (e) 12 bins.	44
Figura 4.2: Boxplot con la evolución hora a hora del IAA (a) y el ritmo cardiaco (b)....	45
Figura 4.3: En (a) función senoidal ajustada (rojo) a la mediana de los datos del Holter 3 (azul) mediante la prueba del cosinor. En (b) diagrama de reloj de la misma prueba. .	47
Figura 4.4: Diagrama de reloj para cada Holter. (a) Holter 1, (b) Holter 2, (c) Holter 3.	51
Figura 5.1: Gráfico de supervivencia para el IAA del Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo (IAA-), en rojo, la de los de mayor riesgo (IAA+). Número de pacientes n = 298.....	53
Figura 5.2: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 24 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 230.....	54
Figura 5.3: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 12 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 242.....	55
Figura 5.4: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 8 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 249.....	55
Figura 5.5: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 6 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 251.....	56
Figura 5.6: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 4 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 245.....	56
Figura 5.7: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 24 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE <30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes n = 230.....	57
Figura 5.8: Gráfico de supervivencia para el IAA en el Holter 2. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE <30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes n = 313.	59
Figura 5.9: Gráfico de supervivencia para el MESOR máximo de cada paciente. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes n = 292.....	60
Figura 5.10: Gráfico de supervivencia para el MESOR máximo de cada paciente. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE <30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes n = 261.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1 : Información del número de pacientes en función de su número de registros que se han podido procesar.	30
Tabla 3.2: Resultados del test de Wilcoxon, para cada par de Holters.....	31
Tabla 3.3: Valores promedio de las diferencias entre IAA de los diferentes Holters y desviación por Holters y por diferencia entre Holters (todos valores en μV)	32
Tabla 3.4: Correlaciones de Pearson y Spearman para cada par de conjunto de datos. En (a) con todas las medidas y en (b) eliminando un valor extremo observado en uno de los registros.	33
Tabla 3.5: Test de Kolmogorov-Smirnov para los IAA de cada Holter con media = 0 y varianza = 1.....	36
Tabla 3.6: Test de Kolmogorov-Smirnov para los logaritmos de los IAA de cada Holter con media = 0 y varianza = 1.	37
Tabla 3.7: Test de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras para cada par de datos de IAA de los diferentes Holter.....	37
Tabla 3.8: Tablas de contingencia de IAA+/IAA- entre pares de Holter. En (a) Holter 1 y 2, en (b) Holter 1 y 3, en (c) Holter 2 y 3.	39
Tabla 3.9: Resultados de la prueba exacta de Fisher para evaluar las asociaciones entre pares de Holter.	40
Tabla 4.1: Correlación de Spearman entre ritmo cardiaco e IAA.....	44
Tabla 4.2:Correlaciones intrapaciente entre IAA y ritmo cardiaco en media con desviación estándar (a), y en mediana con rango intercuartílico (b).....	46
Tabla 4.3: Resultados de la prueba del cosinor para los datos en mediana de cada visita y para cada fragmentación horaria.	48
Tabla 4.4: Comparación del número total de registros con el de descartados y aptos para cada Holter.	49
Tabla 4.5: Número de pruebas que han resultado significativas para cada uno de los Holter.....	49
Tabla 4.6: Correlación de Spearman entre IAA y amplitud (a), entre IAA y MESOR (b). 51	
Tabla 5.1: Resultados del análisis de supervivencia con el estimador de Kaplan-Meier para el MESOR de 24 bins diferenciando una EF mayor y menor del 30%.....	58
Tabla 5.2: Tabla de contingencia con tasas de mortalidad según valor de EF y riesgo respecto al MESOR.	58

LISTA DE ACRÓNIMOS

INE – Instituto Nacional de Estadística

ECV – Enfermedades Cardiovasculares

MSC – Muerte súbita cardiaca

DAI – Desfibrilador automático implantable

ECG – Electrocardiograma

Nodo SA – Nodo Sinoauricular

Nodo AV – Nodo Auriculoventricular

AOT – Alternancias de la onda T

SM – Método Espectral

MMAM – Método de la media móvil modificada

BSICoS – Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation

π CA – Análisis de componentes periódicas

IAA – Índice medio de alternancias

LLR –Laplacian likelihood ratio

GISSI – Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico

NYHA – New York Heart Association

MLE – Estimador de máxima verosimilitud

GLRT -Generalized likelihood ratio test

IC – Intervalo de confianza

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 MOTIVACIÓN

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de mortalidad en nuestro país, con un total de 120.859 defunciones en el último año del que se conocen datos (2018), y alrededor de 18 millones a nivel mundial [1]. En muchas de estas patologías, como pueden ser la cardiomiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca, cuando se manifiestan pueden causar arritmias, que si son ventriculares (taquicardia, fibrilación ventricular) son capaces provocar una muerte imprevisible e inesperada, lo cual se denomina Muerte Súbita Cardiaca (MSC).

En base a estos datos, la comunidad científica necesita encontrar métodos de prevención y diagnóstico eficientes, que puedan ayudar a los especialistas en la adopción de un adecuado posterior tratamiento, con el objetivo final de evitar este fatal desenlace.

Una terapia efectiva a día de hoy es la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI) mediante intervención quirúrgica, el cual envía rápidamente una descarga eléctrica al corazón en el caso de detección de arritmias. Sin embargo, el hecho de tratarse de un procedimiento invasivo con cierto riesgo para el paciente y la todavía baja relación coste-efectividad que supone para el sistema sanitario, hacen imposible la generalización de la implantación de un DAI a cualquier persona con patologías cardiacas. Es necesaria la implantación de 18 DAIs para salvar una vida [34].

Uno de los mayores retos en la práctica clínica a día de hoy es mejorar esta relación coste-efectividad, esto es, la identificación de aquellos pacientes con el riesgo más alto de padecer MSC y que obtendrían un mayor beneficio de su implantación.

Los métodos a utilizar deberían ser preferiblemente no invasivos. Por ello, una buena opción puede ser el análisis y procesado del electrocardiograma (ECG), que es una prueba no invasiva, sencilla y de bajo coste. Es por esto que el ECG se ha convertido en la principal alternativa para la predicción del riesgo de arritmias ventriculares malignas.

Para conseguir estos objetivos, resulta imprescindible una combinación de medicina e ingeniería, pues el procesado de señal está completamente ligado a esta última, y a su vez, se necesita de una visión médica para una interpretación correcta de los resultados obtenidos.

1.2 ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN Y ARRITMIAS CARDIACAS

El corazón es un órgano muscular cuya misión principal es el bombeo de sangre rica en oxígeno, repartiéndola por todo el cuerpo tras llegar de los pulmones.

Su anatomía se divide en dos partes aproximadamente simétricas, que pertenecen a sistemas circulatorios diferentes pero que se contraen de manera síncrona. Cada lado (izquierdo y derecho), está formado por dos cámaras. Las superiores, llamadas aurículas, y las inferiores, ventrículos. La separación entre ambos lados se denomina septo. Las aurículas son cámaras de recepción y envían la sangre que reciben a los ventrículos, mientras que estos últimos, mediante la contracción (fase de sístole), impulsan la sangre para ser distribuida por todo el cuerpo (ventrículo izquierdo) y a los pulmones (ventrículo derecho).

La arteria aorta distribuye por todo el organismo la sangre rica en oxígeno procedente del ventrículo izquierdo. Una vez que los órganos han captado el oxígeno, la sangre pobre en oxígeno vuelve al corazón mediante la vena cava superior a la aurícula derecha. Esta sangre es enviada a los pulmones a través de su expulsión por el ventrículo derecho y la arteria pulmonar y, una vez que los pulmones han vuelto a oxigenar la sangre, esta vuelve a la aurícula izquierda mediante las venas pulmonares para volver a comenzar el proceso. La figura 1.1 describe en detalle el proceso que se acaba de explicar.

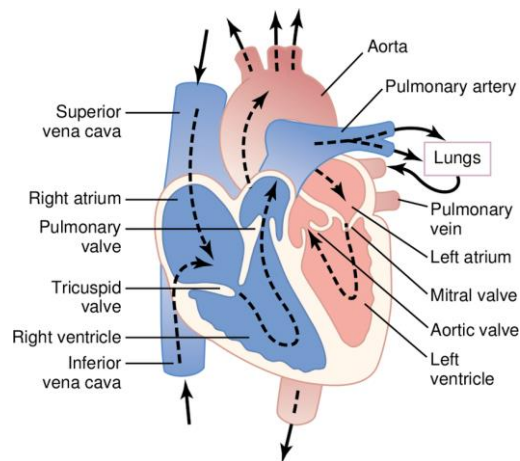


Figura 1.1: Estructura del corazón y flujo sanguíneo a través de aurículas y ventrículos. Figura extraída de [2].

La pared del corazón, denominada miocardio, está principalmente compuesta por células musculares que producen la fuerza mecánica durante el proceso de contracción del corazón. Además, el miocardio posee células musculares especializadas que están conectadas al sistema de conducción, lo que permite que el impulso eléctrico se extienda rápidamente por todo el corazón [2]. Dicho impulso desencadena la fuerza mecánica, y por tanto, también la contracción del corazón.

Cada ciclo cardiaco consta de dos fases, depolarización y repolarización, que se corresponden con la contracción y relajación del corazón, respectivamente. La depolarización es desencadenada por un rápido cambio en el potencial de la membrana de las células, (de -90 a 20mV en 1ms aproximadamente), lo que constituye la primera fase del denominado potencial de acción. La repolarización sucede a continuación, donde el potencial de las células recupera gradualmente su estado inicial [2].

Dicho ciclo comienza en un conjunto de células especializadas con la capacidad de generar espontáneamente un impulso eléctrico, y que tienen una función de marcapasos natural del corazón. Estas células son conocidas conjuntamente como nodo sinoauricular (nodo SA), y están situadas en la zona superior de la aurícula derecha. Después de la activación eléctrica de las aurículas derecha e izquierda, el impulso es transmitido al nodo auriculoventricular (nodo AV) y retardado por éste antes de llegar a los ventrículos. Este retardo permite que mediante la contracción auricular, se incremente el volumen de sangre en los ventrículos antes de la contracción ventricular. El impulso penetra en la pared entre los dos ventrículos por el haz de His, y se propaga rápidamente por las fibras de Purkinje hacia diferentes partes de los ventrículos, consiguiendo así una mayor sincronía en la activación de los mismos y por tanto, en la contracción ventricular [2].

Al cabo de un cierto tiempo de la activación, el potencial de acción de las células cardiacas vuelve a su estado original de reposo, lo que se conoce como repolarización. Dado que la repolarización de una célula afecta a la de las vecinas, se forma una onda de repolarización, cuyo reflejo en el ECG se denomina onda T.

1.3 ARRITMIAS VENTRICULARES E INSUFICIENCIA CARDIACA

En ocasiones, el impulso eléctrico generado en el nodo SA, puede propagarse de manera anómala, ya sea porque se interrumpe la conducción, porque existe un bloqueo de rama, o simplemente porque no se genera en el propio nodo SA, lo cuál origina una arritmia cardiaca.

Las arritmias pueden provocar una sensación de aleteo o palpitaciones en el pecho o de corazón acelerado. Aunque algunas pueden ser menos peligrosas, especialmente si se originan en la aurícula (como la fibrilación auricular), las originadas en los ventrículos, como la taquicardia y la fibrilación ventricular, presentan síntomas molestos y, a veces, resultan mortales si no se tratan en los minutos que siguen a su inicio.

En particular, la fibrilación ventricular está caracterizada por una frecuencia cardíaca muy rápida y por el hecho de que las fibras musculares se contraigan independientemente y de manera asíncrona, lo que provoca una ausencia total de contracciones eficaces de los ventrículos, haciendo que no llegue sangre a los órganos vitales. El paciente suele perder la conciencia y puede resultar en una muerte súbita si no se realiza una asistencia médica inmediata [3].

Una de las patologías más prevalentes y asociadas a la aparición de arritmias ventriculares es la denominada insuficiencia cardiaca, que aparece cuando el corazón no bombea la sangre tan bien como debería hacerlo, lo que hace incapaz de impulsar

tanta sangre oxigenada como el cuerpo le demanda. Algunas afecciones como pueden ser las arterias estrechadas en el corazón o una presión arterial alta, provocan debilidad o rigidez en el corazón, impidiéndole llenarse y bombear de una manera eficaz [4].

1.4 EL ELECTROCARDIOGRAMA Y EL SISTEMA DE DERIVACIONES

El electrocardiograma (ECG) representa la actividad eléctrica del corazón medida en la superficie del cuerpo. Representa, en el tiempo y en el espacio (a través de las diferentes derivaciones), los potenciales de acción simultáneos generados por el conjunto de células cardíacas que forman el miocardio medidos mediante una serie de electrodos colocados en la superficie del cuerpo [2].

La señal ECG sigue un comportamiento casi periódico, que se repite para cada latido, y en cada uno de ellos podemos diferenciar una serie de ondas: P, Q, R, S, T (en ese orden), las cuales representan las diferentes fases de un latido.

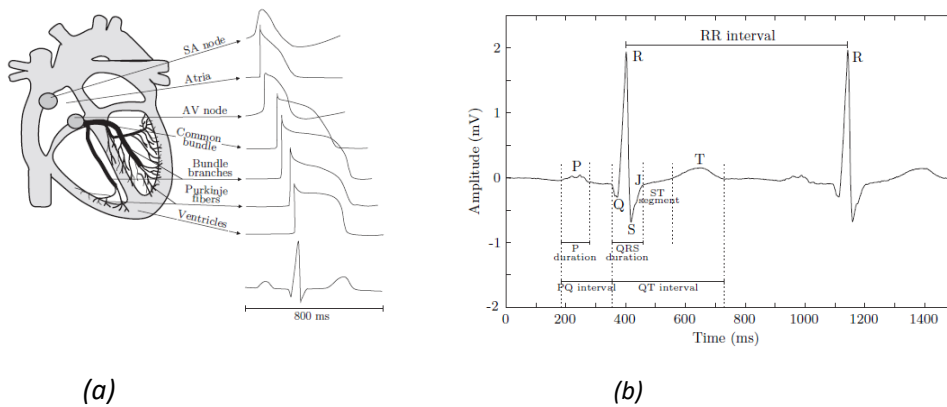


Figura 1.2: (a) morfología de los potenciales de acción de las diferentes regiones del corazón, en orden cronológico. (b) definición de las principales ondas e intervalos de un latido del ECG. (figuras extraídas de [2]).

La onda P es la primera en el ciclo cardíaco y representa la despolarización de las dos aurículas. El complejo QRS corresponde con la despolarización ventricular (contracción de los ventrículos), de mayor amplitud, simultánea a la repolarización auricular. Finalmente, la onda T representa la fase de repolarización ventricular. En este trabajo, nos centraremos en el estudio de esta última onda. En la figura 1.2b, se muestran dos latidos consecutivos y podemos ver las principales ondas e intervalos relevantes usados para estudio y diagnóstico de algunas patologías cardíacas. Los cambios o alteraciones en la morfología, duración o amplitud de cualquiera de estas ondas fuera de los rangos de normalidad pueden ser indicadores de patología.

Como ya hemos explicado anteriormente, la actividad eléctrica es medida en la superficie del cuerpo colocando una serie de electrodos en la piel, donde el voltaje medido se obtiene como la diferencia de potencial entre dos de ellos, y esto es lo que se conoce como derivación. El ECG se obtiene generalmente a partir de una configuración de varias derivaciones, entre las cuáles hay unipolares y bipolares. Las derivaciones unipolares reflejan la variación de voltaje de un único electrodo, pues se

mide en relación a un punto de referencia único. Las derivaciones bipolares, sin embargo, reflejan la diferencia entre dos electrodos [2].

Lógicamente, se ha establecido un criterio estándar de la posición de los electrodos de manera que sea posible comparar las medidas obtenidas en diferentes registros. Dos de los sistemas estándar más extendidos hoy en día son el ECG de 12 derivaciones y el sistema ortogonal de derivaciones, que produce un vectocardiograma.

Son necesarios un total de 10 electrodos para registrar un ECG de 12 derivaciones, que incluyen:

- **Derivaciones bipolares** : Son denominadas como I, II y III, y se obtienen midiendo la diferencia de voltaje entre brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y pierna izquierda (LL) de la siguiente manera (figura 1.3a) [2]:

$$I = V_{LA} - V_{RA}$$

$$II = V_{LL} - V_{RA}$$

$$III = V_{LL} - V_{LA}$$

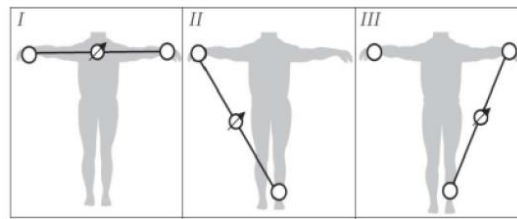
- **Derivaciones bipolares aumentadas**: Conocidas como aVF, aVL y aVR, se toman a partir de los tres electrodos anteriores. Mediante una red de resistencias, se obtiene la diferencia entre un vector (derivación) del triángulo de Eithoven (formado por las tres derivaciones) y el valor medio del potencial de los otros dos (figura 1.3b) [2].

$$aVF = V_{LL} - \frac{V_{LA} + V_{RA}}{2}$$

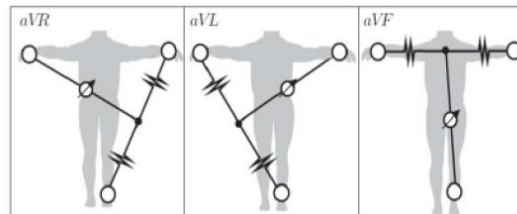
$$aVL = V_{LA} - \frac{V_{RA} + V_{LL}}{2}$$

$$aVR = V_{RA} - \frac{V_{LA} + V_{LL}}{2}$$

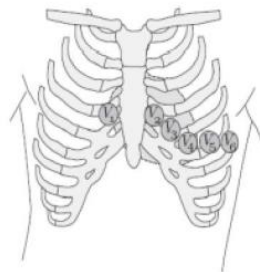
- **Derivaciones unipolares precordiales**: Llamadas V1, V2, V3, V4, V5 y V6, miden la actividad cardiaca en el plano transversal al torso, mediante 6 electrodos en la parte superior izquierda del torso, como se aprecia en la figura 1.3c [2].



(a)



(b)



(c)

Figura 1.3 : (a) Configuración de tres electrodos utilizados para obtener las derivaciones bipolares. (b) Los mismos electrodos conforman el triángulo de Eithoven para obtener las derivaciones unipolares aumentadas. (c) Configuración de las posiciones de los electrodos para registrar las derivaciones precordiales. (las tres imágenes son extraídas de [2]).

Únicamente ocho de estas doce derivaciones son independientes (I,II,V1-V6), el resto, como se ha visto, pueden calcularse a como combinación lineal de la I y la II.

1.5 ALTERNANCIAS DE LA ONDA T

Las alternancias de la onda T (AOT) son el principal objeto de estudio de este trabajo. Se trata de una variación en la morfología, amplitud o duración de la onda T con una periodicidad de dos latidos. Están asociadas con una dispersión en la repolarización ventricular, la cuál viene asociada a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita [5]. En la figura 1.4 se ilustra este fenómeno, donde se observa esta diferencia entre latidos pares e impares. Su magnitud de variación se mueve en el rango de los microvoltios, por lo que se hace obligatorio el uso de métodos de procesado de señal avanzados para una medición fiable.

Aunque la primera mención al fenómeno de las AOT data de 1911 [6], no es hasta principios de los 80 cuando se comenzaron a medir alternancias no visibles al ojo humano (del orden de los microvoltios) con ayuda de un ordenador [3].

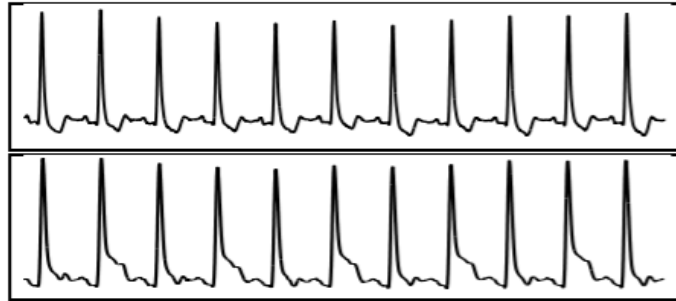


Figura 1.4: ECG con alternancia de onda T (figura obtenida de [3]).

Muchos trabajos realizados en las dos últimas décadas asocian la presencia de AOT con el riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas [7],[8],[9],[10] y esto ha establecido las AOT como un índice bastante prometedor, no invasivo, y capaz de clasificar a los pacientes según el riesgo de muerte súbita. Existen diversas metodologías para la estimación y detección de AOT, de entre los que destacamos el Método Espectral (SM, de las siglas en inglés), el cual se basa en la utilización de filtros lineales para analizar espectralmente la señal [11], y el Método de la Media Móvil Modificada (MMAM, de sus siglas en inglés), mediante filtros no lineales [12]. Aun así, como ya se ha mencionado, estas alternancias son del orden de los microvoltios, por lo que la detección se convierte en una tarea complicada ya que, en muchas ocasiones, se encuentran incluso por debajo del nivel del ruido, pudiendo estar enmascaradas por este.

Para la estimación de las AOT haremos uso del método “Laplacian likelihood ratio”, desarrollado y evaluado en el grupo BSICoS (Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation) de la Universidad de Zaragoza [13], [14], [15], [16]. Este método se aplica sobre una combinación de las derivaciones obtenidas utilizando el Análisis de Componentes Periódicas (Periodic Component Analysis, π CA) [14], una técnica basada en autovalores para analizar estructuras periódicas en señales multicanal [17]. Esta técnica trata de buscar la proyección que maximiza la estructura periódica de la señal a la frecuencia de las AOT (periodo dos latidos), a través de la redundancia espacial existente en todas las derivaciones de la señal ECG. La robustez de dicho método ha sido contrastada en varios proyectos por el grupo.

Previo a este análisis es necesario realizar un preprocesado de la señal para eliminar ruidos e interferencias. Aunque en el capítulo 2.2 se explicará con más detalle, podemos distinguir cuatro partes diferenciadas: **Detección de QRS** (detectamos cada latido mediante la parte que contiene más energía), **filtrado de línea de base** (cancelar actividades externas en el ECG de muy baja frecuencia y que pueden interferir), **filtrado**

paso bajo (eliminar componentes ruidosas fuera del espectro de AOT) y **diezmado** (eliminar redundancia de la señal filtrada).

La señal se dividirá en segmentos de 128 latidos, y para cada segmento, a través del π CA, tendremos una forma de onda estimada de la AOT que caracteriza el mismo. Si calculamos la onda promedio de todos los segmentos, obtendremos un índice medio de alternancias (IAA, de las siglas en inglés index average of alternans), que cuantifica la actividad media de las AOT durante un intervalo de tiempo deseado, registros de 24 horas en nuestro caso. En estudios previos, se ha demostrado que dicho índice tiene poder predictivo acerca del riesgo de MSC [13],[18].

1.6 OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es el estudio de las alternancias de onda T en la señal electrocardiográfica de registros Holter de 24 horas en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca a través del índice de alternancias (IAA) y evaluar su valor predictivo.

Dichos registros pertenecen a una base de datos, que describiremos más adelante en el capítulo 2, y registran la actividad cardíaca durante 24 horas de actividad normal del paciente. Nos centraremos en estos objetivos específicos:

- Estudio de repetibilidad: Para cada paciente, disponemos de 3 registros Holvers, pertenecientes a diferentes visitas de los pacientes al hospital (segunda, cuarta y sexta), con una diferencia temporal entre la segunda y la sexta de aproximadamente un año. Estudiaremos la repetibilidad de dicho índice en los distintos registros de un mismo paciente, comprobando la variación obtenida de este índice.
- Estudio de circadianidad: Dado que disponemos la hora a la que comienza la grabación del Holter en cada uno de los pacientes, podremos evaluar el IAA a lo largo de todo el día, comprobar si describe un patrón de variación circadiana, y comprobar si las medidas de AOT pueden ser más o menos predictivas en función de la hora en la que se midan.
- Análisis de supervivencia: En función del valor que tomen los distintos parámetros que miden las alternancias, se clasificará a los pacientes en dos grupos: mayor y menor riesgo de sufrir MSC, a priori. Con el análisis de supervivencia comprobaremos si la curva de supervivencia en los pacientes de menor riesgo tiene un nivel superior a la de los pacientes de mayor riesgo al final del seguimiento del estudio.

1.7 ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA

A partir de aquí, la memoria se organiza de la siguiente manera:

- En el segundo capítulo se procede a describir los métodos y materiales utilizados, tanto para la preparación previa para el estudio, como los propios métodos con los que se obtienen los resultados.
- A lo largo del tercer capítulo, se estudiará, mediante la ayuda de tests estadísticos descritos en el apartado anterior, la distribución del conjunto de índices de alternancias calculados, así como su repetibilidad a lo largo de las diferentes visitas.
- El capítulo cuarto está dedicado al estudio del comportamiento circadiano del índice de alternancias donde, mediante el método del cosinor, trataremos de ajustar este comportamiento a una senoide.
- En el capítulo quinto, clasificamos a la población en dos grupos: una con mayor y otra con menor riesgo a sufrir MSC, en función del valor del índice de alternancias, así como de un parámetro obtenido de la prueba del cosinor, el MESOR. Mediante el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, comprobaremos cuál de estos dos parámetros tienen una mayor capacidad predictiva de la MSC.
- Finalmente, en el sexto capítulo, describiremos las conclusiones de los resultados obtenidos y posibles líneas futuras de trabajo que pueden llevarse a cabo en relación a este trabajo.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS UTILIZADOS

Como ya se ha explicado en el capítulo anterior, las alternancias de la onda T se han postulado como un índice indicador de riesgo de sufrir MSC, así como un marcador de inestabilidad eléctrica en la repolarización ventricular, pudiendo ser de gran ayuda para la predicción de arritmias ventriculares malignas.

Se han propuesto diferentes técnicas para la detección de AOT, como son los métodos SM y MMAM, aunque su principal desventaja es que están limitados frente a la presencia de ruido.

Es por eso que el Grupo BSICoS de la Universidad de Zaragoza, han desarrollado nuevos métodos de estimación y detección de AOT, como es el Test de Verosimilitudes Laplaciano (Laplacian Likelihood Ratio, LLR), un método más robusto frente a la presencia de ruido y otros tipos de interferencias, combinado con el Análisis de Componentes Periódicas (Periodic Component Analysis, π CA), con el objetivo de mejorar la detección de las AOT cuando hay varias derivaciones disponibles. Este último se trata de un método de análisis multiderivacional que considera la redundancia espacial presente en todas las derivaciones de la señal ECG como una ventaja para transformar la señal, maximizando su periodicidad a la frecuencia de las AOT, que es de 0.5 ciclos por latido, o lo que es lo mismo, un período de dos latidos [14].

Con una combinación de ambos métodos, se ha demostrado que los resultados en cuanto a detección y estimación de la amplitud de las alternancias mejoran notablemente [19].

2.1 BASE DE DATOS Y FORMATO DE LAS SEÑALES

Los datos utilizados en este trabajo pertenecen a la base de datos **GISSI-HF** (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico). Esta base de datos se registra en el contexto de un estudio multicéntrico realizado en diferentes hospitales de toda Italia.

Los pacientes incluidos en el estudio están comprendidos entre las clases II y IV de la New York Heart Association (NYHA), un método para la clasificación funcional de insuficiencia cardíaca. Al contrario que los de clase I, los pacientes de las clases II, II (moderada) y IV (grave), tienen una limitación de la actividad física, en mayor o menor medida, dependiendo de la gravedad de los síntomas cardíacos.

El estudio lo componen 435 pacientes con insuficiencia cardíaca. Para cada uno de ellos, se tiene acceso a tres registros Holter diferentes, los cuáles se corresponden con la segunda, cuarta (tres meses después de la segunda) y sexta visita (un año después de la segunda) de los pacientes al hospital durante el estudio. A partir de ahora, nos referiremos a ellos como Holter 1, Holter 2 y Holter 3 respectivamente. Disponemos de un total de 435 Holter 1, 385 Holter 2 y 372 Holter 3, sumando un total de 1192 registros Holter.

Cada señal ECG tiene una duración aproximada de 24 horas (duración media de 22 horas y 48 minutos) están muestreados a una frecuencia de muestreo $f_s = 1000\text{Hz}$, con 12 derivaciones estándar disponibles, aunque únicamente se hará uso de las ocho linealmente independientes (I,II,V1-V6).

Pese a que la mayor diferencia de tiempo entre los registros Holter disponibles es de un año, cabe destacar que el seguimiento del ensayo tiene una duración en mediana de 3.9 años desde el inicio de dicho ensayo. El número de registros totales en la cuarta y en la sexta visita es menor al de la segunda, ya que para algunos pacientes no disponemos de los datos de estas dos últimas visitas.

Para cada registro, tenemos un fichero adicional con logs de los que obtenemos información fundamental para el estudio, como es la fecha en la que se grabó el Holter, de donde se ha comprobado que existe una diferencia media de aproximadamente tres meses entre el Holter 1 y el Holter 2, y de un año aproximadamente entre el Holter 1 y el Holter 3.

```

23.06.2003 11:39:48 Power up      Serial Number: 103103317160
23.06.2003 11:41:31 Mode 3
23.06.2003 11:44:11 Mode 1
23.06.2003 11:44:32 Impedance 24
Impedance 5
Impedance 10
Impedance 9
Impedance 13
Impedance 9
Impedance 10
Impedance 10
Impedance 15
23.06.2003 11:44:39 Mode 2
23.06.2003 11:44:49 Mode 2
23.06.2003 11:46:07 Mode 1
23.06.2003 11:46:12 Impedance 11
Impedance 20
Impedance 8
Impedance 10
Impedance 12
Impedance 4
Impedance 5
Impedance 7
Impedance 13
23.06.2003 11:46:15 Mode 2
23.06.2003 11:48:44 Mode 4
23.06.2003 11:48:48 Event
23.06.2003 12:09:01 Event
23.06.2003 12:19:02 Event

```

Figura 2.1: Fichero de texto con los logs de un registro Holter perteneciente a la base de datos.

El campo Mode 4 se corresponde con la hora exacta a la que se comenzó a grabar el Holter, información imprescindible para poder realizar un estudio de los ritmos circadianos.

2.2 PREPROCESADO

La señal ECG se registra en la mayoría de los casos contaminada de ruidos e interferencias, por lo que es necesario en primer lugar un tratamiento previo antes de comenzar a trabajar con ella, lo cual es conocido como preprocesado. Dado que se utiliza el ECG de 12 derivaciones y, como ya se ha comentado, únicamente las derivaciones I,II,V1-V6 son independientes entre sí, se trabajará con estas ocho derivaciones, descartando las cuatro que son combinación lineales de las anteriores.

Detección de QRS. En primer lugar, se debe determinar el instante de tiempo donde se produce cada latido. Como se ve en la Figura 1.2b, el complejo QRS es la parte del latido que más energía concentra, por lo tanto, resulta más sencillo de detectarlo. Para detectar los puntos fiduciales de cada QRS, utilizaremos el software ARISTOTLE [20], un detector de QRS multiderivacional el cuál proporciona anotaciones con la posición de los latidos y una clasificación del tipo de latido [20]. Dado que el ruido puede aparecer de manera intermitente en una derivación u otra, es preferible el uso de un detector multiderivacional. En la figura 2.2, se ilustra la detección de los complejos QRS en un registro Holter.

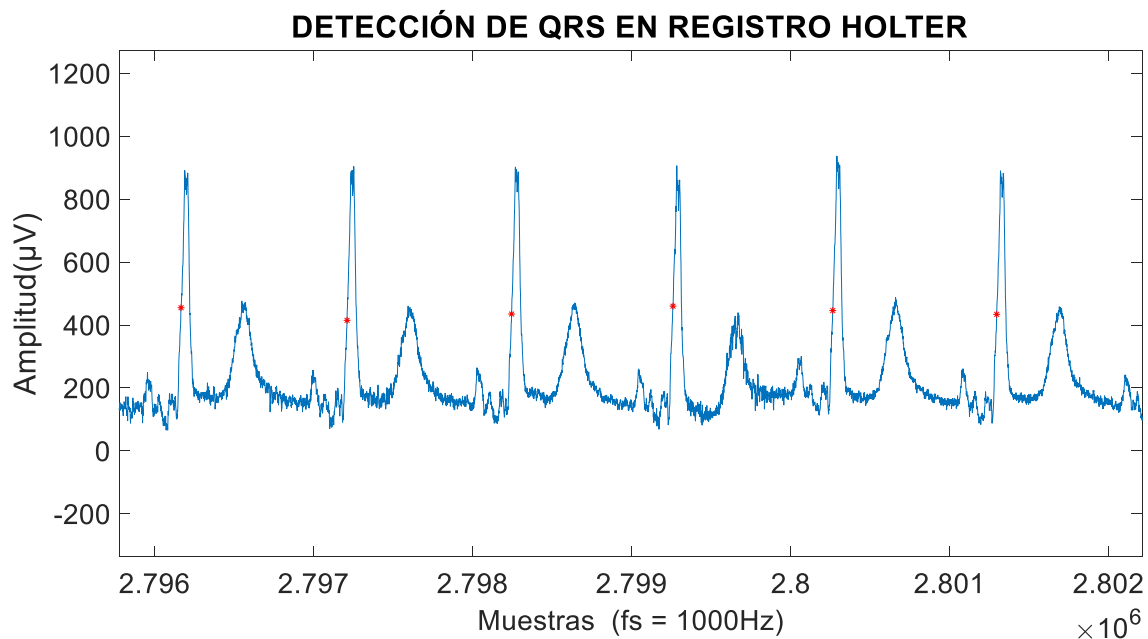


Figura 2.2: Detección de QRS en la primera derivación de un registro Holter.

Filtrado de línea de base. El siguiente paso consiste en cancelar las variaciones de línea de base, las cuáles consisten en una actividad externa de baja frecuencia en el ECG que pueden interferir en el análisis y suelen deberse a la respiración o a movimientos corporales lentos, pudiendo enmascarar las AOT y generar las falsas detecciones. Por tanto, resulta conveniente su cancelación en la etapa de preprocesado. Para llevarlo a cabo, en este trabajo se realiza la técnica de cancelación basada en interpolación mediante splines cúbicos [21]. Consiste en obtener una estimación de la variación de la línea de base y restársela a nuestra señal. La estimación se obtiene en este método mediante el ajuste de un polinomio a muestras representativas del ECG (nodos), elegidos en el intervalo PQ (pues en esa zona, el voltaje teóricamente debería ser cero). En este trabajo, dichas muestras se obtienen como el punto situado 80 ms antes de la posición de los QRS detectados. Una vez se ha obtenido el valor de cada nodo y su posición, se procede a la interpolación mediante el método de splines cúbicos. A continuación, la línea de base estimada se resta de la señal original cancelando así estas componentes no deseadas.

Filtrado paso bajo. Justo a continuación, se realiza un filtrado paso bajo para eliminar el ruido procedente de la interferencia de red, movimiento muscular o de los mismos electrodos, y otras componentes fuera de la banda de interés. La mayor parte del contenido frecuencial de la señal ECG se extiende hasta los 40Hz. Por tanto, para la mayor parte de procesados se suele aplicar un filtrado paso bajo con la frecuencia de corte entre los 50 Hz y los 360 Hz. La onda T en concreto, no tiene apenas contenido espectral a frecuencias mayores de los 15 Hz, por lo que el espectro de AOT se considera que está concentrado entre los 0.3 y los 15 Hz. En este trabajo se realiza un filtrado a 15 Hz para el análisis de las ondas T. Con ese filtrado, los complejos QRS pierden sus componentes de alta frecuencia, pero eso no es un problema, ya que una vez hemos

usado los complejos QRS para detectar los latidos, nos centraremos únicamente en las ondas T.

Diezmado. Seguidamente se realiza un diezmado de la señal para eliminar la redundancia en la señal ya pasada por el filtro y reducir la carga computacional del algoritmo. Para no perder información y cumplir el criterio de Nyquist, es suficiente con remuestrear a una $F_s > 30\text{Hz}$, pero lo haremos a 125Hz , esto es, con un factor de diezmado de 8.

Finalmente, considerando cada latido por separado, se selecciona una ventana correspondiente al complejo ST-T, y que tiene una duración de 320ms. Este intervalo comienza aproximadamente entre 60 y 80ms después del punto fiducial del QRS. En nuestro caso, tomaremos como inicio los 80 ms.

2.3 ESTIMACIÓN DE AOT EN REGISTROS HOLTER

Después de la fase de preprocesado, se aplica el estimador de AOT a cada derivación del ECG, y se estima el valor de AOT. Las señales se analizan con una ventana deslizante de 128 latidos y un solape del 50%.

2.3.1 Test de Verosimilitudes Laplaciano

Para cada segmento de ECG, el método LLR usa el estimador de máxima verosimilitud (MLE, de las siglas en inglés) para estimar la amplitud de las AOT, asumiendo un modelo de ruido laplaciano. Además, utiliza el test de cociente de verosimilitudes generalizado (GLRT) para decidir si la AOT está o no presente, en base a la definición de un umbral de detección. Presentamos el método en más detalle a continuación.

Si definimos K como el número de latidos, N el número de muestras de cada complejo ST-T y L el número de derivaciones, el complejo ST-T del latido k -ésimo de la derivación l -ésima se modela de la siguiente manera:

$$x_{k,l}(n) = s_l(n) + \frac{1}{2}a(n)(-1)^k + v_{k,l}(n) \quad n = 0, \dots, N - 1 \quad (2.1)$$

donde $s_l(n)$ es la componente repetitiva del segmento ST-T que se repite en todos los latidos, $a(n)$ es la forma de onda alternante latido a latido y $v_{k,l}(n)$ el ruido aditivo [19]. Usando notación vectorial, cada uno de estos complejos se denota como:

$$\mathbf{x}_{k,l} = [x_{k,l}(0) \dots x_{k,l}(N - 1)]^T. \quad (2.2)$$

El primer paso consiste en eliminar dicha componente repetitiva calculando la diferencia entre un latido y el anterior:

$$\mathbf{x}'_{k,l} = \mathbf{x}_{k,l} - \mathbf{x}_{k-1,l} \quad k = 2, \dots, K. \quad (2.3)$$

Asumiendo un modelo de ruido laplaciano, el MLE para estimar la forma de onda alternante del segmento, $a_l(n)$, para este modelo se define como:

$$\hat{a}_l(n) = \text{mediana} (\{x'_{k,l}(n)(-1)^k\}_{k=1}^{K-1}), \quad n = 0 \dots N - 1 \quad (2.4)$$

correspondiente a la mediana de las diferencias entre latidos consecutivos, cambiando el signo de los latidos impares.

Mediante el cálculo de la forma de onda de la AOT, a_l , conocemos cómo se distribuye la amplitud de las alternancias a lo largo del complejo ST-T.

Puesto que la amplitud de AOT calculada en un solo segmento puede ser debida al ruido, en trabajos previos se ha propuesto quedarse con la forma de onda de AOT de cada segmento y promediarla con las obtenidas en el resto de segmentos del registro Holter, como se describe en la sección 2.3.4. Mediante este promediado “a largo plazo” se pretende eliminar el efecto del ruido.

2.3.2 Análisis de componentes periódicas

El método anterior podría aplicarse a cada una de las derivaciones por separado. Pero como ya se ha indicado, se aplicará el método LLR a la derivación resultante de aplicar el Análisis de las Componentes Periódicas, que busca la combinación lineal óptima de las derivaciones que maximice el periodo de dos latidos. De esta manera, la componente periódica obtenida tendrá menos componentes no alternantes, maximizando la relación señal alternante a ruido en dicha componente.

Se ha demostrado que con dicho método se obtienen unos mejores resultados respecto la detección de la AOT y estimación de la onda alternante que usando cada derivación estándar individualmente [19].

Después del preprocesado explicado en el apartado 2.2, obtenemos la señal X (matriz $L \times N \times K$), que surge de la concatenación de latidos y derivaciones de $x_{k,l}$. La señal $x'_{k,l}$ de la forma de la ecuación 2.3, se utiliza para eliminar las componentes que no son de nuestro interés, escogiendo únicamente el intervalo STT de cada latido como se ha explicado en el preprocesado, y restando latidos pares e impares, para tener únicamente las alternancias. Es en esta señal en la queremos maximizar la periodicidad. El objetivo será transformar linealmente la señal multiderivacional X' , obteniéndose la señal transformada $Y = \Psi^T X'$. La matriz de transformación Ψ debe maximizar, en la primera componente de Y (denominada primera componente periódica), la periodicidad de la señal a la periodicidad de la AOT (periodo $m=2$). Para ello, se busca minimizar la siguiente ecuación:

$$\epsilon(w, m) = \frac{\sum_{k=0}^{K-1} \|y'_{k+m} - y'_k\|^2}{\sum_{k=0}^{K-1} \|y'_k\|^2} \quad (2.8)$$

De acuerdo teorema de Rayleigh, la ecuación 2.8 puede reescribirse como:

$$\in (w, m) = \frac{w^T A_{X'}(m) w}{w^T R_{X'} w} \quad (2.9)$$

donde w es el vector de coeficientes de transformación correspondiente a la primera componente periódica [14], o lo que es lo mismo, la primera columna de la matriz Ψ . Con $R_{X'}$ definida como matriz de correlación espacial de X' :

$$R_{X'} = \frac{1}{(K-1)N} X' X'^T \quad (2.10)$$

y $A_{X'}(m)$ como la correlación espacial de las componentes no periódicas ($X'^{(m)} - X'$):

$$A_{X'}(m) = \frac{1}{(K-1)N} (X'^{(m)} - X')(X'^{(m)} - X')^T \quad (2.11)$$

Con $X'^{(m)}$ como la matriz X' desfasada m latidos.

Puede demostrarse que la matriz de transformación Ψ , que minimiza la ecuación (2.9) es la matriz de vectores propios asociados a los valores propios generalizados del par $(A_{X'}(m), R_{X'})$. El vector w que minimiza $\in (w, m)$ se corresponde con el vector propio asociado al valor propio más pequeño del par de matrices $(A_{X'}(m), R_{X'})$, por lo que si la señal contiene AOT, estas componentes estarán proyectadas fundamentalmente en la primera derivación transformada de la matriz Y [14]. Por tanto, nos quedaremos únicamente con la primera derivación, que será la que usaremos posteriormente para estimar la AOT, tal y como se ha descrito en la sección 2.3.

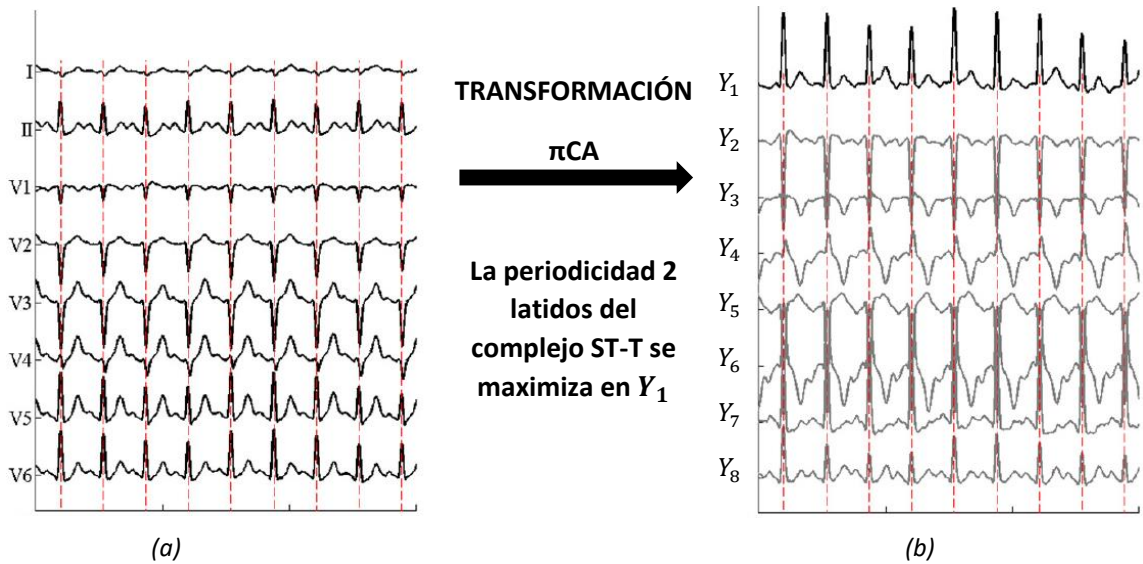


Figura 2.3: En (a) ocho derivaciones independientes de un ECG real con AOT imperceptibles al ojo humano. En (b), señal transformada mediante el método π CA, donde en Y_1 se observa claramente AOT y su periodicidad $m = 2$ latidos (figuras extraídas de [22]).

Una vez tenemos la nueva señal transformada con el método π CA (figura 2.3(b)) con los 128 latidos del segmento, seleccionamos el ST-T de todos ellos. Tal y como se ha descrito previamente, mediante la resta del ST-T de un latido con el anterior, obtenemos las diferencias entre los latidos pares e impares y haciendo uso del LLRM obtendremos una forma de onda estimada de la AOT del segmento ($\hat{a}_{V1}(n)$) de la manera explicada en la

ecuación 2.4, donde cada $x'_{k,l}$ se corresponderá con los complejos ST-T obtenidos en la derivación transformada Y_1 ($l = Y_1$ y $K = 128$, en este caso).

En la figura 2.4 se ilustra el proceso comentado de manera esquemática, completado con la posterior selección de fragmentos y cálculo del IAA.

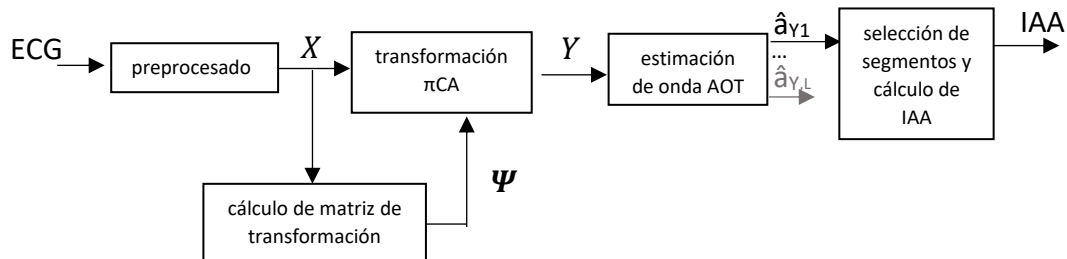


Figura 2.4: Esquema del preprocesado y proceso de estimación de AOT para un ECG multiderivacional.

2.3.3 Selección de segmentos

El procedimiento anterior permite obtener una forma de onda alternante para cada segmento de 128 latidos. Sin embargo, no todos los segmentos de ECG se consideran procesables o adecuados para el cálculo posterior del IAA de manera automática, por lo que se han definido una serie de requisitos a cumplir. Se considera que un segmento de ECG es procesable cuando al menos el 80% de sus latidos cumplen estas tres condiciones [19]

- El latido está etiquetado como ‘normal’ por el software de Aristotle
- La variación máxima del intervalo RR del latido respecto al RR del anterior es ≤ 150 ms.
- La diferencia entre el nivel de voltaje de la línea de base (medido en el segmento isopotencial PQ) del latido y el anterior, debe ser menor a $300 \mu\text{V}$

Además, cada latido tiene asociado un valor de frecuencia cardiaca instantánea, en función de la duración de su intervalo RR ($FC = 60/\text{RR}$ latidos/minuto). Se impone además que la diferencia entre la frecuencia cardiaca instantánea máxima y mínima a lo largo de todo el segmento no debe superar los 20 latidos por minuto. De lo contrario, el segmento se considera ‘no procesable’ y es descartado.

Mediante esta selección de segmentos buscamos quedarnos con segmentos de señal estables, formados por latidos normales, sin variaciones bruscas de línea de base ni de ritmo cardiaco, pues es en ellos donde las alternancias pueden estimarse de manera más fiable.

2.3.4 Cálculo del IAA

Una vez hemos descartado aquellos segmentos que no son procesables, procedemos al cálculo del Índice Medio de Alternancias (index of average alternans, IAA). Para ello,

disponemos de la onda alternante de los segmentos procesables ($\hat{a}_{p,Y1}$) donde $p = 1, \dots, P$ es el número total de segmentos procesables del registro.

El IAA del registro es el resultado de promediar todas sus $\hat{a}_{p,Y1}(n)$. Dicho índice representa la actividad media de las AOT durante las aproximadamente 24 horas en las que se registra la actividad cardiaca.

El índice se define como la media del valor absoluto del promedio de las formas de onda alineadas en fase.

$$IAA = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left| \frac{1}{P} \sum_{p=1}^P \hat{a}_{p,Y1}(n) \right| \quad (2.12)$$

El objetivo de este promediado “a largo plazo” es evitar definir un umbral de detección para evaluar si la AOT está presente segmento a segmento (como se aplica en el LLRM).

Se aplica un promediado a todas las formas de onda estimadas en todos los segmentos, y si realmente la alternancia está presente durante las 24 horas, se manifestará con un IAA más elevado. Si, por el contrario, un sujeto no presenta alternancias, el promedio estaría incluyendo esencialmente ruido, y obtendríamos un promedio cercano a cero. El IAA tiene en cuenta tanto la amplitud de los episodios como su duración, ya que si un registro Holter presenta AOT únicamente durante el 5% del tiempo con una amplitud de $60\mu V$, el IAA tomaría un valor de $3\mu V$ [19].

Como se comentará en el capítulo 4, donde se describe el análisis de circadianidad de las AOT, se fragmentará el ECG en intervalos horarios, obteniendo un IAA para cada franja horaria, y estudiar así su evolución durante las 24 horas.

2.4 ESTUDIO DE REPETIBILIDAD

Para evaluar la significación estadística de los resultados, se han utilizado diferentes pruebas o tests estadísticos.

Se ha calculado el IAA para todos los sujetos incluidos en el estudio, en tres registros Holter grabados en visitas diferentes (IAA_1 , IAA_2 e IAA_3).

Para comprobar si los índices obtenidos en los tres Holter realizados a cada paciente son repetibles (o están correlados entre sí), se ha calculado por pares de variables unas medidas de dependencia entre dos variables aleatorias cuantitativas como son tanto la correlación de Pearson [23] como la de Spearman [24]. La correlación de Pearson puede verse más afectada frente a la presencia de valores extremos, mientras que la de Spearman es más robusta respecto a ellos, ya que la correlación de Pearson asume que los datos son gaussianos, mientras que la de Spearman no lo hace, y por ello es más robusta ante outliers.

Estos coeficientes toman valores de -1 a 1, donde un valor de 0 indica que no hay correlación, un valor mayor a 0 indica asociación positiva (valores mayores de una variable corresponden con valores mayores de la otra), y un valor menor a 0, asociación negativa (valores mayores de una variable corresponden con valores menores de la otra).

En este estudio incluiremos únicamente los resultados de aquellos pacientes de los cuáles disponemos de los tres Holter (290). Partimos de la hipótesis de que los resultados obtenidos con estos dos métodos deberían ser repetibles/parecidos, y por tanto presentar un grado de correlación elevado.

Para comprobar si existen diferencias significativas entre cada par de visitas, se ha aplicado el test de Wilcoxon [25], una prueba no paramétrica alternativa a la prueba t de Student, que nos informa sobre la probabilidad de que ambos conjuntos de datos puedan pertenecer a distribuciones continuas con medianas iguales.

Todos los test que hemos descrito son de carácter no paramétrico, ya que no hemos asumido ningún tipo de distribución de los datos a priori.

Con el test de Kolmogorov-Smirnov [26] aplicado a cada una de las visitas, evaluamos la hipótesis nula de que los datos evaluados procedan de una distribución normal estándar. El mismo test de dos muestras nos devolverá la decisión de si dos grupos de datos pertenecen a la misma distribución continua.

El estudio de repetibilidad se completará con el análisis de Bland-Altman [27], que nos permite evaluar cuánto de reproducible es nuestro índice. De nuevo se han comparado los resultados de dos de las visitas, cuantificando la diferencia media entre ambos (sesgo) y un intervalo de confianza (IC) de las diferencias entre los índices de una visita y otra al 95%. A menor sesgo e IC, mayor reproducibilidad de la medida.

Para todos estos métodos, establecemos la significación estadística como $p < 0.05$. Todos estos métodos estadísticos se han llevado a cabo mediante el sistema de cómputo numérico Matlab, programa mediante el cuál se realizará todo el procesado y preprocesado necesario para obtener dichos índices y todo el análisis estadístico posterior. Los más de mil registros diferentes se procesarán en el clúster de computación del I3A con ayuda de Condor, un sistema de paralelización de tareas en sistemas multiprocesador.

2.5 ESTUDIO DE CIRCADIANIDAD

Finalmente se evaluará la existencia de un patrón circadiano del IAA. Se entienden como ritmos circadianos, aquellos cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo de 24 horas. Estos cambios principalmente responden a los ciclos de luz y oscuridad y afectan a la gran parte de seres vivos, incluido el ser humano [28].

Para ello se ha utilizado el análisis del cosinor. En los estudios de los ritmos circadianos, es posible suponer que el período es conocido (24 horas). Para cada registro se obtendrá un IAA por cada hora del día o para segmentos más largos (se explicará con más detalle en el capítulo 4). El método del cosinor utiliza el procedimiento de mínimos cuadrados, para ajustar los datos obtenidos durante el día a una función sinusoidal. De esta manera, se comprobará si realmente el comportamiento de las AOT se ajusta al comportamiento sinusoidal que se presupone [29].

El modelo de regresión de este método puede escribirse como:

$$y(t) = M + A \cos\left(\frac{2\pi t}{\tau} + \phi\right) + e(t) \quad (2.12)$$

Donde M es el MESOR (media ajustada al ritmo), A es la amplitud de la senoide, ϕ es la acrofase (fase para la cuál el valor de la senoide es máximo), τ es el período y $e(t)$ es el término de error, que buscamos minimizar. En la figura 2.5 se describe de manera visual.

El método nos calculará los parámetros de la senoide, y la decisión sobre si podemos o no descartar la hipótesis nula de que la amplitud de esta senoide ajustada sea cero (lo que sucedería en el caso de no existir variación durante el día).

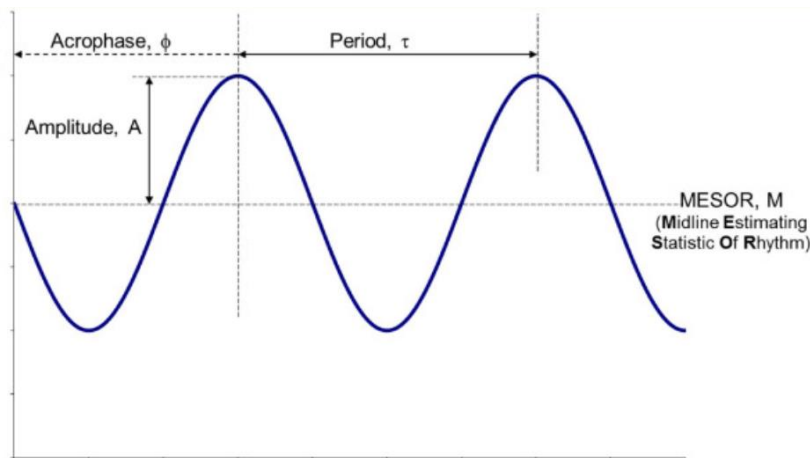


Figura 2.5: Dibujo de una senoide obtenida mediante el método cosinor y los parámetros que la definen (figura extraída de [29]).

Gracias a la acrofase, seremos capaces de comprobar en qué momento del día, las alternancias en el modelo ajustado son máximas.

2.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para evaluar el valor predictivo del IAA ante el riesgo de padecer MSC, clasificamos a los pacientes como pacientes de alto o bajo riesgo, según un umbral de riesgo que calcularemos como el 75 percentil de la distribución de todos valores de los índices de alternancias conjuntamente. Se clasificará como IAA+ (alto riesgo) a aquellos pacientes cuyos índices se encuentren por encima del umbral, y como IAA- (bajo riesgo) a los que se encuentren por debajo, puesto que generalmente, un mayor nivel de alternancias supone un mayor riesgo de sufrir MSC.

Una vez calculado el umbral, se calcularán las tablas de contingencia entre pares de visitas para comprobar cuántos pacientes pertenecen a cada grupo y cuántos de ellos han traspasado el umbral en el intervalo de tiempo entre las dos visitas.

Estas tablas de contingencia serán evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher [30], que se utiliza para examinar la significación de la asociación (de contingencia) entre los dos criterios de clasificación.

El análisis de supervivencia tiene como objetivo modelar el tiempo que transcurre hasta que ocurre un fallecimiento (o fin de seguimiento), dando como resultado la estimación de curvas de supervivencia respecto al tiempo transcurrido durante el seguimiento del estudio. Si dividimos nuestros pacientes en dos grupos (los que hemos clasificado como de mayor riesgo y de menor riesgo), y obtenemos una curva de supervivencia para cada grupo, estas nos permitirán obtener conclusiones. Si los resultados son favorables a la hipótesis, la curva de supervivencia de pacientes con menor riesgo, deberá presentar una supervivencia acumulada significativamente mayor a la de los pacientes con mayor riesgo durante todo el seguimiento del estudio.

En concreto se utilizará el método de Kaplan-Meier, el cuál tiene la capacidad de estimar en presencia de casos censurados (fallecimiento por cualquier otro motivo, abandono del estudio...). Se basa en la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal cuando tiene lugar un evento y en tomar el límite del producto de esas probabilidades para estimar la tasa de supervivencia en cada punto temporal [31]. El test log-rank nos devolverá la decisión de la hipótesis nula de que no hay diferencia en las distribuciones de supervivencia de ambos grupos.

Dicho análisis no se realizará únicamente en base al IAA, sino que también utilizaremos otros parámetros como puede ser el MESOR obtenido de la prueba del cosinor, pues en cierto modo, también nos da información sobre el valor promedio de alternancias que presenta un paciente, y podría ser un indicador más robusto que el IAA.

Los análisis de supervivencia se han realizado con el programa estadístico SPSS.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS DEL IAA

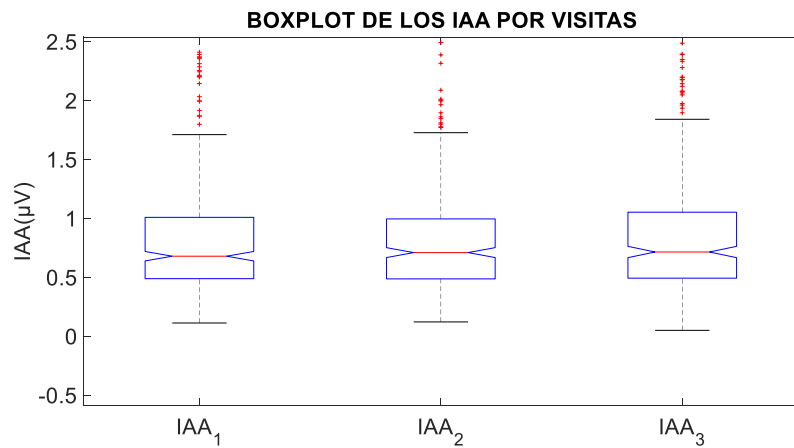
El número de segmentos de 128 latidos que han resultado procesables por registro ha sido en promedio de 539, representando el 31.12% de los segmentos totales, según los criterios de estabilidad anteriormente mencionados. En total, se han tenido que descartar 45 registros de los 1192 que forman la base de datos, por no tener ningún segmento procesable. La tabla 3.1 muestra el número de pacientes en función del número de registros disponibles y procesables.

PACIENTES CON 3 REGISTROS PROCESABLES	PACIENTES CON 2 REGISTROS PROCESABLES	PACIENTES CON 1 REGISTRO PROCESABLE	PACIENTES CON 0 REGISTROS PROCESABLES
290	87	51	7

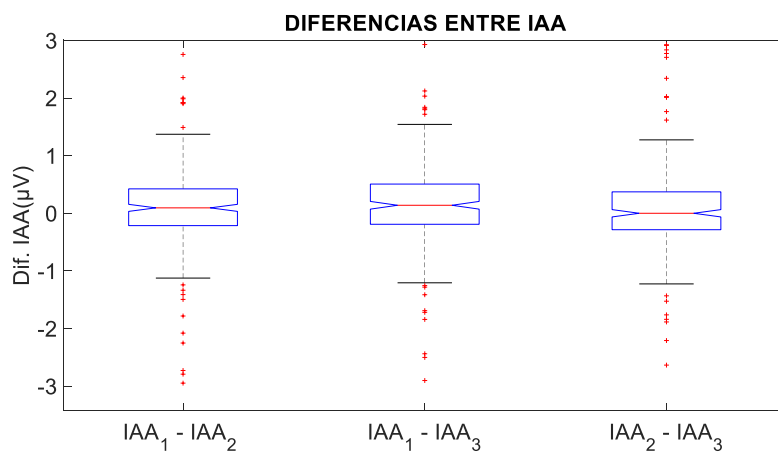
Tabla 3.1 : Información del número de pacientes en función de su número de registros que se han podido procesar.

3.1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DEL IAA EN LAS DIFERENTES VISITAS

En primer lugar, hemos dividido los resultados según el número de visita a la que corresponden (que hemos denominado Holter1, Holter2 y Holter3). La figura 3.1(a) nos muestra un diagrama de cajas del índice IAA obtenido para cada una de las visitas en el total de la población, donde se puede apreciar que las distribuciones son similares, con unas medianas de $IAA_1 = 0.68$, $IAA_2 = 0.71$, $IAA_3 = 0.71 \mu V$, lo que sería un indicio de repetibilidad, entendiendo por repetibilidad la consistencia entre medidas repetidas del índice IAA en un mismo paciente [32]. La figura 3.1(b) muestra los diagramas de cajas de las diferencias entre visitas para cada sujeto.



(a)



(b)

Figura 3.1: En (a), diagrama de cajas de los valores de IAA, donde cada caja representa todos los índices pertenecientes a la misma visita. En (b), diferencia entre los índices de cada par de visitas sujeto a sujeto.

Aplicamos el test de Wilcoxon para los datos pareados de cada par de visitas, y los p-valores obtenidos se recogen en la tabla 3.2.

	HOLTER 1 Y 2	HOLTER 1 Y 3	HOLTER 2 Y 3
p-valor	0.7100	0.7768	0.9420

Tabla 3.2: Resultados del test de Wilcoxon, para cada par de Holters.

Todos los valores son mucho mayores de 0.05. Esto no significa que las medianas de las distribuciones sean iguales, sino que, considerando el número de valores medidos, la diferencia de medianas y las desviaciones estándar de los datos, no podemos descartar la hipótesis de que sean iguales.

Se han calculado ciertos estadísticos descriptivos como los promedios de las diferencias entre pares de Holter sujeto a sujeto (\bar{IAA}), así como sus respectivas desviaciones estándar (σ). Estas medidas se recogen en la tabla 3.3.

σ_{IAA_1}	σ_{IAA_2}	σ_{IAA_3}	\overline{IAA}_{1-2}	\overline{IAA}_{1-3}	\overline{IAA}_{2-3}	$\sigma_{IAA_{1-2}}$	$\sigma_{IAA_{1-3}}$	$\sigma_{IAA_{2-3}}$	σ_{Intra}
0.738	0.728	0.564	-0.015	0.034	0.049	0.868	0.804	0.733	0.378

Tabla 3.3: Valores promedio de las diferencias entre IAA de los diferentes Holters y desviación por Holters y por diferencia entre Holters (todos valores en μV)

Las diferencias medias del índice entre pares de visitas son de $\overline{IAA}_{1-2} = -0.015 \mu V$, $\overline{IAA}_{1-3} = 0.034 \mu V$ y $\overline{IAA}_{2-3} = 0.049 \mu V$, respectivamente. Estos valores nos indican que la variación media entre visitas está un orden de magnitud por debajo de los valores medios medidos de IAA, lo cual sería otro indicio de repetibilidad. Sin embargo, también son bastante altos los valores de las desviaciones estándar de las diferencias ($\sigma_{IAA_{1-2}} = 0.868 \mu V$, $\sigma_{IAA_{1-3}} = 0.8043 \mu V$ y $\sigma_{IAA_{2-3}} = 0.7326 \mu V$, respectivamente). Esto indica que hay mucha variación entre visitas entre unos sujetos y otros, pero en el conjunto de la base de datos se produce una compensación en la media entre diferencias positivas y negativas.

Para cada paciente, se obtiene una desviación intrapaciente, es decir, la desviación estándar entre sus tres medidas. σ_{Intra} representa el promedio de todas estas desviaciones intrapaciente. Su valor es de $0.378 \mu V$, menor a las tres desviaciones interpaciente en cada una de las visitas (σ_{IAA_1} , σ_{IAA_2} , σ_{IAA_3}), lo cual refuerza la hipótesis de que las medidas son repetibles.

El valor medio del IAA teniendo en cuenta los resultados obtenidos en todos los registros, es de $0.9 \pm 0.46 \mu V$, y los percentiles del 25%, 50% y 75% toman unos valores de 0.51, 0.71 y $1.05 \mu V$ respectivamente.

3.2 CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES

A continuación, se han calculado las correlaciones entre los índices IAA obtenidos para las diferentes visitas (incluyendo sólo aquellos pacientes para los cuales teníamos los tres Holter disponibles) para comprobar si existe relación entre ellos, si se pueden explicar unos a partir de otros, o si su naturaleza es completamente incorrelada.

Para ello, obtendremos los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman entre cada par de visitas.

En la tabla 3.4 se muestran las correlaciones de Pearson y Spearman obtenidas. Se observa que la correlación de Spearman es mayor que la de Pearson. Esta diferencia puede deberse a la existencia de outliers o a la no normalidad de los datos. De hecho, en la tabla 3.4 (b) se puede ver que, si se elimina un valor extremo que llegaba a valer $39,27 \mu V$, ambas correlaciones tienen valores similares. Esto muestra que la correlación de Spearman es mucho más robusta frente a los outliers que la de Pearson. Esto también se ve en el p-valor que, salvo en un caso, es mayor incluyendo el outlier que sin él, indicando que cuando se incluye uno o más outliers, la correlación de Pearson resulta menos significativa.

En todos los casos, el valor de la correlación es bastante bajo-moderado aunque es significativamente distinto de cero, indicándonos que la relación entre las medidas no puede explicarse por el azar.

	HOLTER 1 Y 2		HOLTER 1 Y 3		HOLTER 2 Y 3	
	ρ	P-valor	ρ	P-valor	ρ	P-valor
Pearson	0.1533	0.0088	0.1471	0.0120	0.6024	3.97e-30
Spearman	0.3636	2.1607e-10	0.3756	4.83e-11	0.4162	1.21e-13

(a)

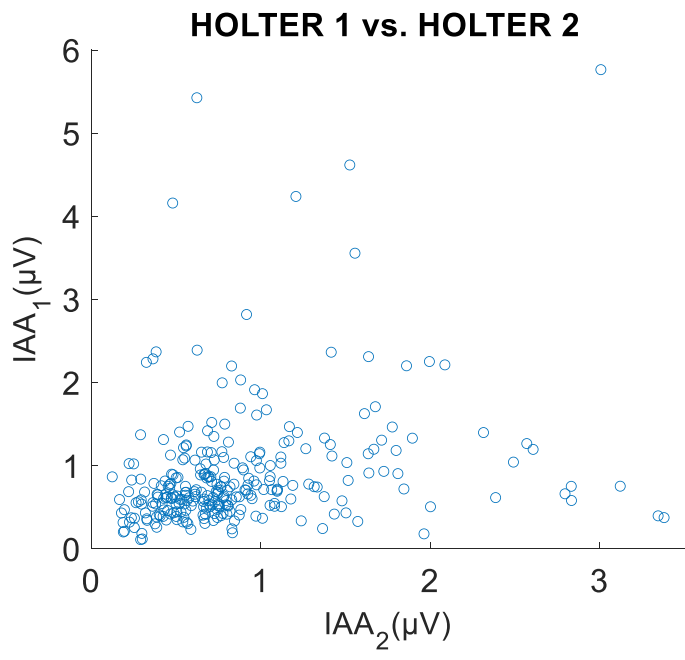
	HOLTER 1 Y 2		HOLTER 1 Y 3		HOLTER 2 Y 3	
	ρ	P-valor	ρ	P-valor	ρ	P-valor
Pearson	0.2986	2.3134e-7	0.2586	8.45e-6	0.3787	2.741e-11
Spearman	0.3532	8.445e-10	0.3661	1.837e-10	0.4077	6.649e-13

(b)

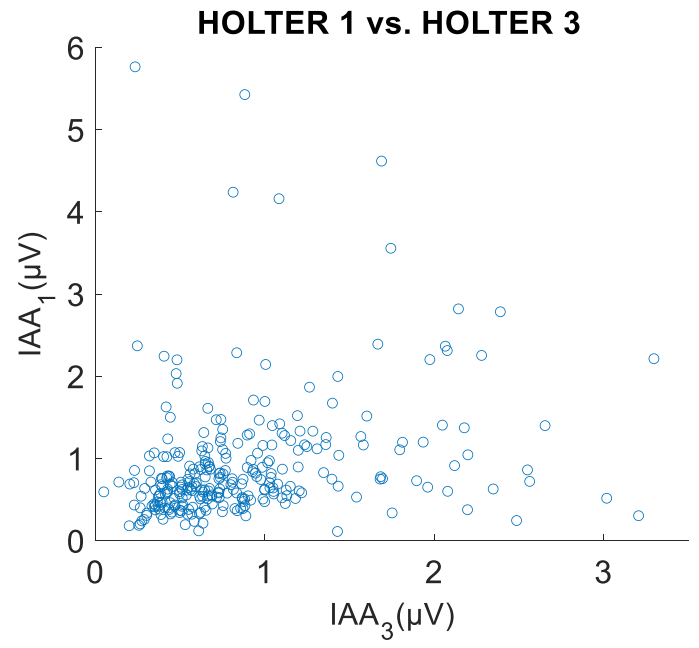
Tabla 3.4: Correlaciones de Pearson y Spearman para cada par de conjunto de datos. En (a) con todas las medidas y en (b) eliminando un valor extremo observado en uno de los registros.

En la figura 3.2 se presentan de manera gráfica las relaciones entre pares de datos de los tres Holter. No obstante, existe una gran nube de puntos alejada dicha recta, indicando un grupo de registros con una divergencia importante entre las medidas. Esto explica que la correlación no sea muy alta.

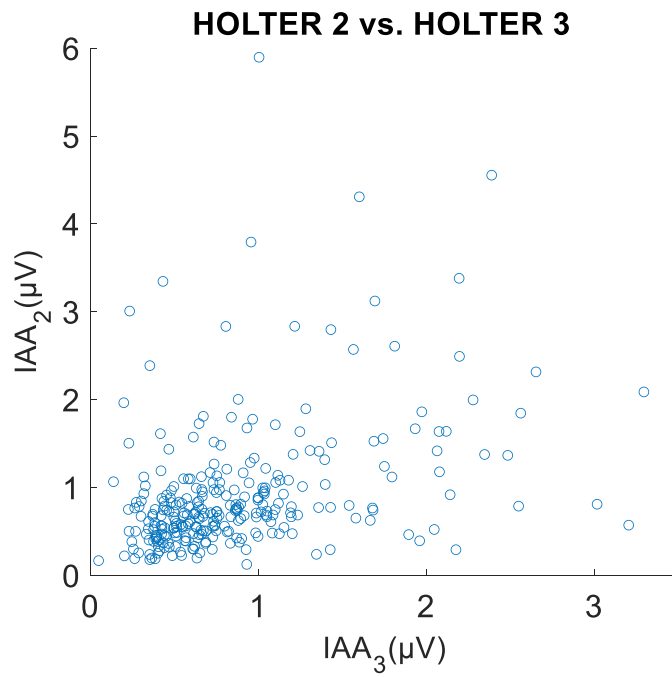
En la figura 3.3 se comparan los IAA entre pares de Holter mediante el gráfico de Bland-Altman. Su interpretación es la siguiente: en el eje de abscisas se muestra el promedio de cada par de IAA de cada sujeto, y en el eje de ordenadas, las diferencias entre ellos. Esto nos permite estudiar las desviaciones de una medida frente a la otra y hasta qué punto pueden ser reproducibles. De acuerdo con la figura 3.1(b), por ejemplo, vemos que la mayoría de las diferencias (eje ordenadas) están en el intervalo de -1 a $1 \mu\text{V}$. Vemos que el sesgo es $0.035\mu\text{V}$ y las dos líneas inferior y superior, que nos muestran los intervalos de confianza entre los cuáles se concentran el 95% de las diferencias, están por debajo de los $\pm 1.61\mu\text{V}$.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.2: Scatterplots enfrentando los índices de los diferentes Holter sin el outlier. En (a) IAA_1 - IAA_2 , en (b) IAA_1 - IAA_3 , en (c) IAA_2 - IAA_3 .

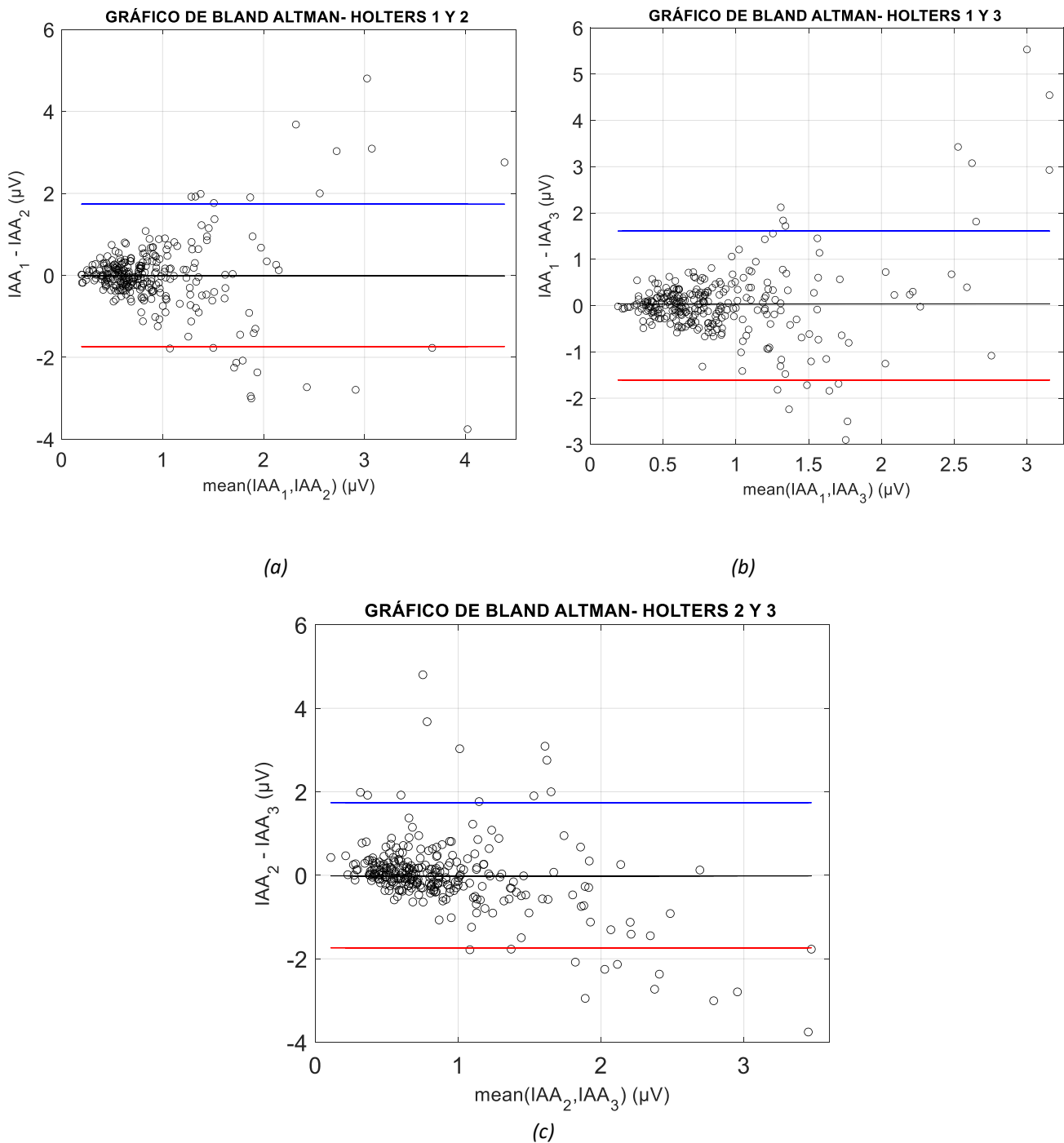


Figura 3.3: Gráficos de Bland-Altman comparando los índices de los diferentes Holter. En (a) IAA_1-IAA_2 , en (b) IAA_1-IAA_3 , en (c) IAA_2-IAA_3 .

3.3 CARACTERIZACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL IAA

Para comprobar si realmente los datos siguen la misma distribución en las tres visitas, se ha replicado el test de Kolmogorov-Smirnov, el cual tiene como hipótesis nula que los datos proceden de una distribución normal estándar. Este test es individual para cada grupo de datos. Debido a que se comparan con una distribución normal estandarizada

(media = 0, varianza = 1), los datos se estandarizan previamente restándoles su valor medio y dividiéndolos por su desviación estándar.

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
p-valor	9.785e-10	1.798e-09	1.586e-05

Tabla 3.5: Test de Kolmogorov-Smirnov para los IAA de cada Holter con media = 0 y varianza = 1.

En vista a los resultados de la tabla 3.5, rechazamos la hipótesis de que los datos provengan de una distribución normal, ya que se obtiene para las tres visitas un p-valor <0.0001.

Para cerciorarnos de que así es, se calcula la función de distribución acumulada de los tres Holter normalizados en media y varianza, y se compara con la función de distribución normal $N(0,1)$. En la figura 3.4 se observa como los datos de los tres Holter siguen unas distribuciones muy similares, las cuáles se diferencian claramente de la normal (línea roja), confirmando los resultados obtenidos en el test de Kolmogorov-Smirnov.

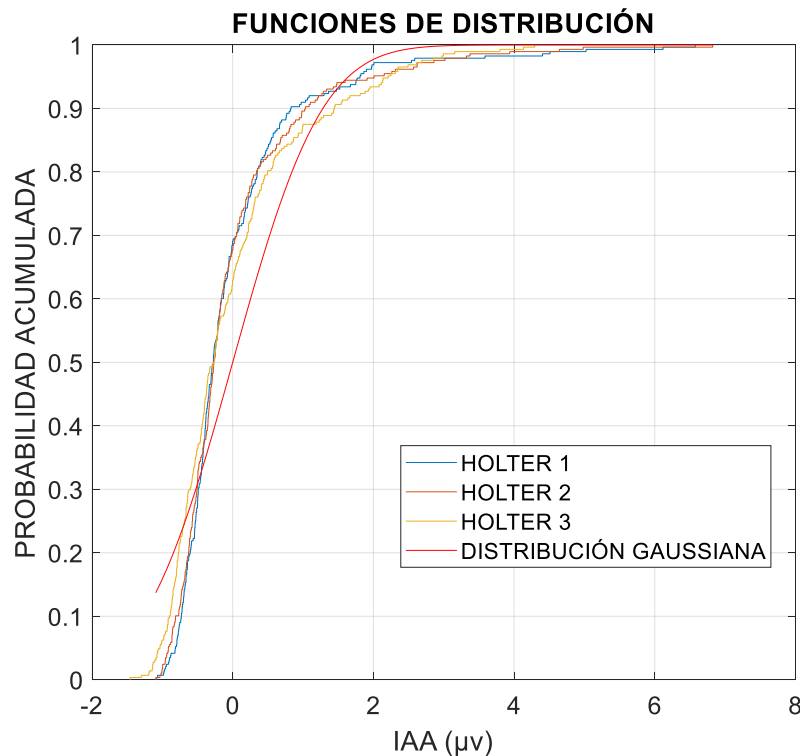


Figura 3.4: Función de distribución gaussiana (rojo), y función de distribución de los datos de los Holter estandarizados en media y varianza (Holter 1 en azul, Holter 2 en naranja y Holter 3 en amarillo).

Dado que la variable IAA solo toma valores positivos, se ha considerado la hipótesis de que los datos sigan una distribución lognormal. Para ello, se vuelve a realizar el test de Kolmogorov-Smirnov, pero aplicando logaritmos a los IAA medidos en los Holter previamente a la estandarización.

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
p-valor	0.2133	0.2518	0.8210

Tabla 3.6: Test de Kolmogorov-Smirnov para los logaritmos de los IAA de cada Holter con media = 0 y varianza = 1.

En este caso, todos los p-valores obtenidos son mayores que 0.05, indicando que no se puede descartar la hipótesis de que los datos sigan una distribución lognormal. La gráfica 3.5 muestra que hay un ajuste perfecto entre la distribución de los logaritmos de IAA estandarizados y la distribución gaussiana estandarizada.

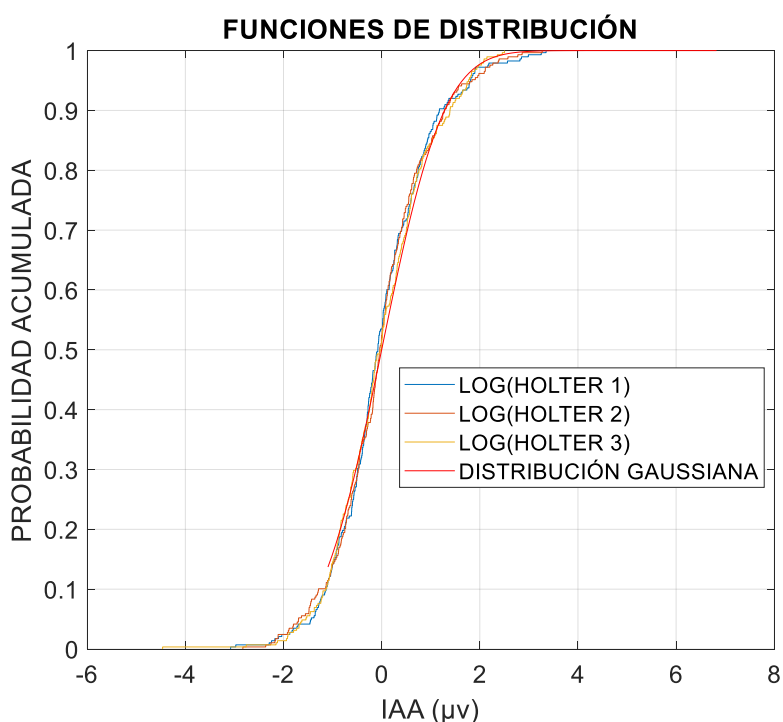


Figura 3.5: Función de distribución gaussiana, y función de distribución del logaritmo los datos de los Holter estandarizados en media y varianza.

A continuación, la prueba de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras nos devuelve una decisión sobre la hipótesis nula de que dos conjuntos de datos diferentes pertenecen a la misma distribución continua. Comparamos pues cada par de IAA obtenidos en los Holter 1, 2 y 3. Los resultados, incluidos en la tabla 3.7, nos indican que no podemos descartar la hipótesis de que provengan de una misma distribución ya que $p > 0.05$ en todos los casos.

	HOLTER 1 Y 2	HOLTER 1 Y 3	HOLTER 2 Y 3
p-valor	0.8197	0.4657	0.0821

Tabla 3.7: Test de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras para cada par de datos de IAA de los diferentes Holter.

Para finalizar, vemos en la figura 3.6, como los histogramas de los IAA de cada Holter, se ajustan bastante a una distribución lognormal. Al igual que en la figura 3.1(a), se puede comprobar que la mayor parte de los IAA se concentran en el intervalo de 0.4 a 1 μV .

En conclusión, tal y como se observa en la Figuras 3.5 y 3.6, las tres distribuciones de datos siguen una distribución lognormal, y mediante los dos test de Kolmogorov-Smirnov, reforzados con el de Wilcoxon, llegamos a la conclusión que las distribuciones y las medias de los datos de las tres diferentes visitas, son las equivalentes, y por tanto, el índice es reproducible.

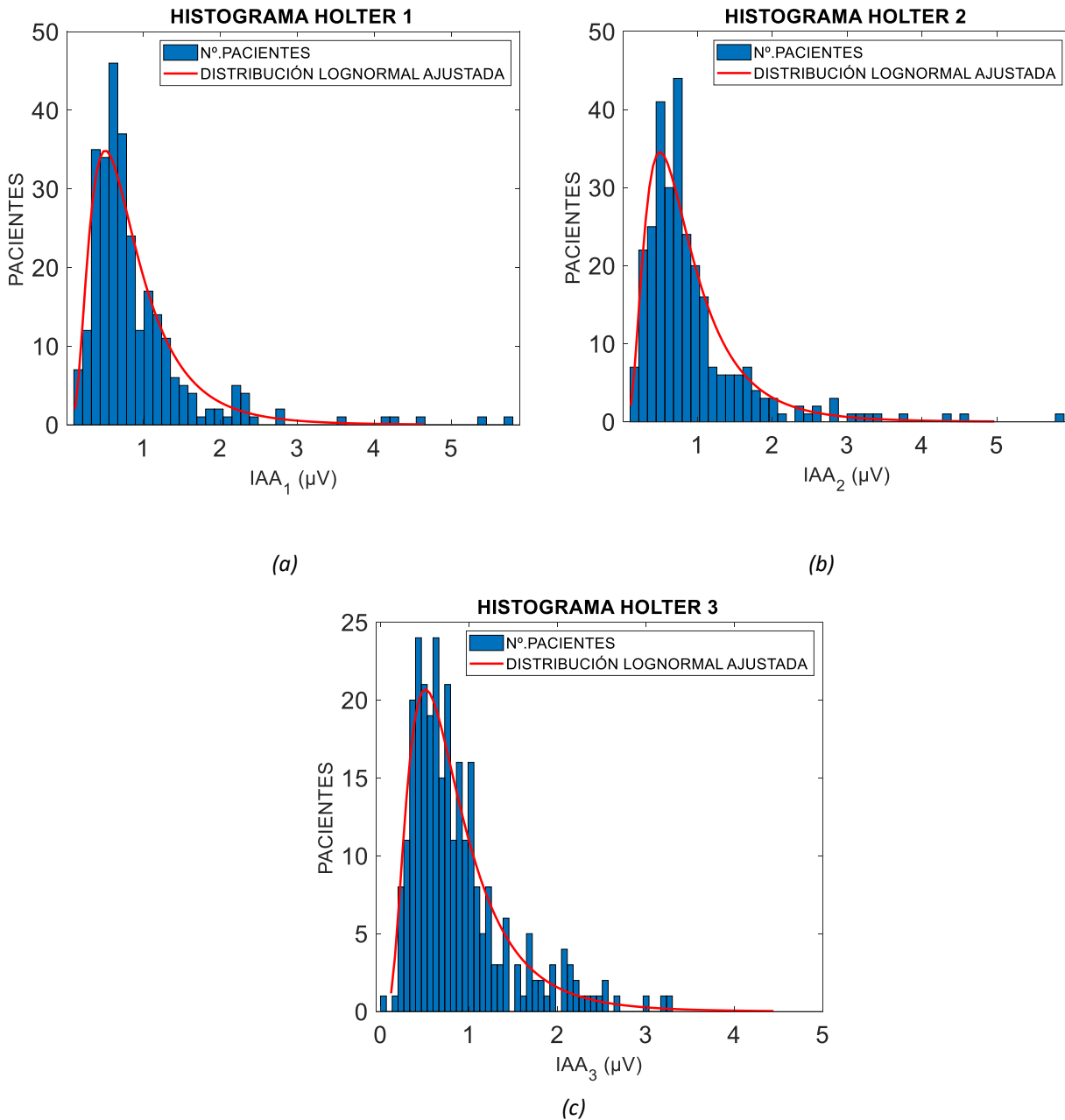


Figura 3.6: Superposición del histograma de IAA_1 (a), IAA_2 (b), IAA_3 (c) con la distribución lognormal que más se ajusta a cada histograma.

3.4 TABLAS DE CONTINGENCIA

Se decidió dividir a los pacientes en IAA positiva (IAA+) y IAA negativa (IAA-), estableciendo el umbral en el valor del 75 percentil de la distribución del total de IAA entre todos los Holter de todos los pacientes de los cuales dispusiéramos de su tres IAA ($IAA_{75} = 1.05 \mu V$). De esta manera estaríamos dividiendo la población en un grupo de alto riesgo de padecer una MSC (25% de pacientes con mayor IAA) y un grupo de bajo riesgo (75% con menor IAA). Aplicamos nuestro valor de IAA_{75} a los índices de cada Holter por separado, para evaluar así cuantas personas se encuentran por encima y por debajo del umbral en cada visita. Las tablas 3.8 representan las tablas de contingencia entre pares de visitas, cuantificando los casos de pacientes que han sido clasificados como de riesgo en ambos Holter, cuántos en cada uno de ellos por separado, y cuántos en ninguno.

	IAA ₂ TWA +	IAA ₂ TWA -	TOTAL
IAA ₁ TWA +	33	41	74
IAA ₁ TWA -	40	174	214
TOTAL	73	215	

(a)

	IAA ₃ TWA +	IAA ₃ TWA -	TOTAL
IAA ₁ TWA +	36	38	74
IAA ₁ TWA -	33	181	214
TOTAL	69	219	

(b)

	IAA ₃ TWA +	IAA ₃ TWA -	TOTAL
IAA ₂ TWA +	37	36	73
IAA ₂ TWA -	32	183	215
TOTAL	69	219	

(c)

Tabla 3.8: Tablas de contingencia de IAA+/IAA- entre pares de Holter. En (a) Holter 1 y 2, en (b) Holter 1 y 3, en (c) Holter 2 y 3.

Existen varios pacientes cuya clasificación de riesgo según el IAA cambia de una visita a otra, pero, aun así, existe un porcentaje importante (75%) que mantiene su clasificación.

Para descartar que estas conclusiones sean debidas al azar, se aplica la prueba exacta de Fisher, la cual nos devuelve la probabilidad de que las asociaciones entre los dos tipos de clasificación en la tabla sean fruto del azar. Es decir, estamos evaluando si una clasificación es independiente de la otra o no. La prueba es útil para los datos categóricos que resultan de clasificar los objetos en dos formas diferentes y se utiliza

para examinar la significación de la asociación (contingencia) entre los dos tipos de clasificación [30].

	HOLTER 1 Y 2	HOLTER 1 Y 3	HOLTER 2 Y 3
p-valor	2.247e-05	5.932e-08	5.752e-05

Tabla 3.9: Resultados de la prueba exacta de Fisher para evaluar las asociaciones entre pares de Holter.

En base a los resultados de la tabla 3.9, vemos que, para los tres pares de conjuntos de datos, los resultados son muy significativos ($p < 0.0001$ en todos los casos), debiendo rechazar la hipótesis nula. Esto nos está dando a entender que existe correlación en la tabla, y que la clasificación de un paciente en un Holter, hace que sea más probable que el mismo paciente sea clasificado igual en el otro Holter con el que estamos comparando.

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS CIRCADIANO DEL IAA

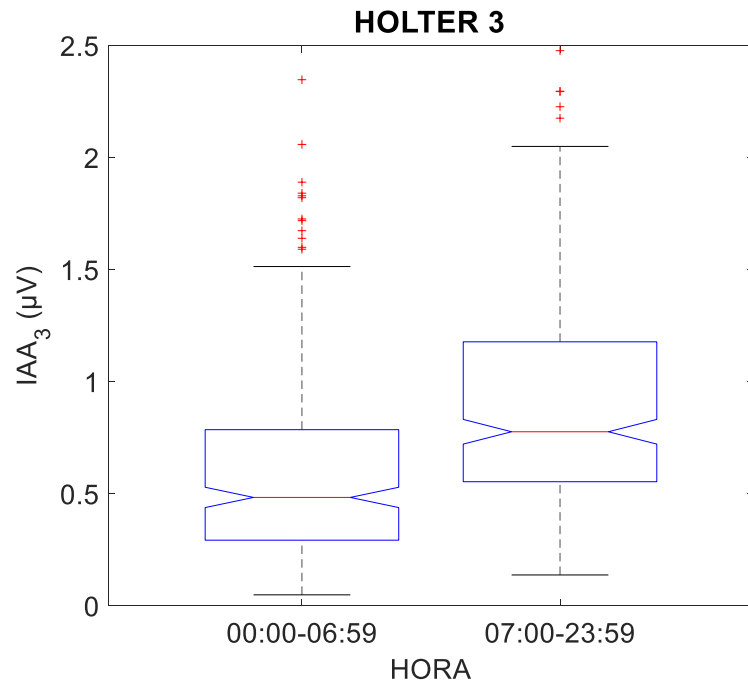
En este capítulo vamos a estudiar los cambios circadianos en las AOT, calculando el IAA en diferentes intervalos del día, y comprobar hasta qué punto esta fragmentación permite el modelado de los datos con una función senoidal. Para ello utilizaremos el método del cosinor, un método estadístico que, como se ha comentado en la sección 2.5, permite estudiar las variaciones circadianas a lo largo de las 24 horas.

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL IAA

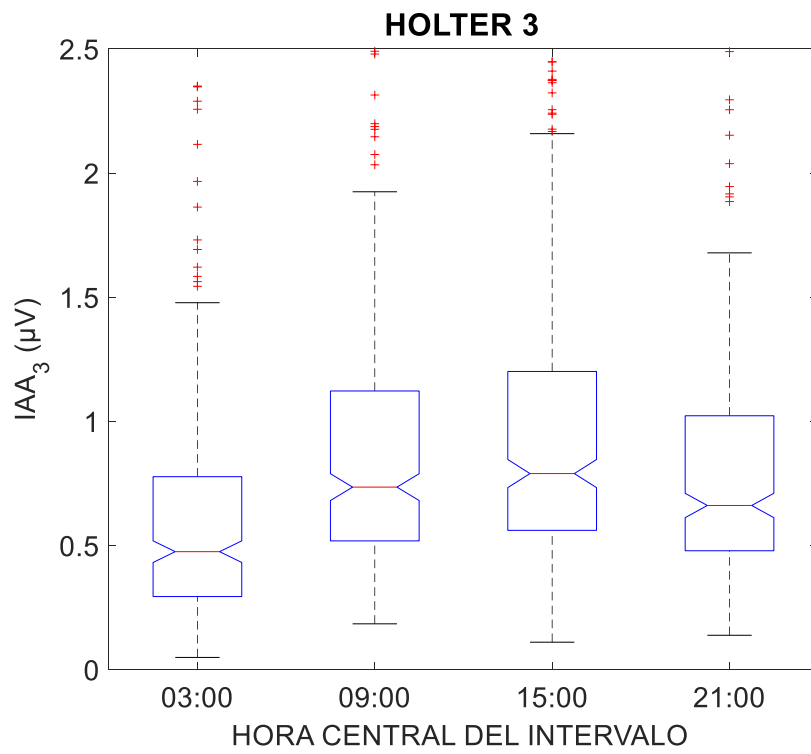
Se han considerado las siguientes fragmentaciones horarias:

- 2 bins: Noche (00.00h-07.00h) y día (07.00h-00.00h).
- 4 bins: Intervalos horarios de 6 horas: de las 00:00 a la 06:00h, de la 06:00h a las 12:00h...
- 6 bins: Intervalos horarios de 4 horas: de las 00:00 a la 04:00h, de la 04:00h a las 08:00h...
- 8 bins: Intervalos horarios de 3 horas: de las 00:00 a la 03:00h, de la 03:00h a las 06:00h...
- 12 bins: Intervalos horarios de 2 horas: de las 00:00 a la 02:00h, de la 02:00h a las 04:00h...
- 24 bins: Intervalos horarios de 1 hora: de las 00:00 a la 01:00h, de la 01:00h a las 02:00h...

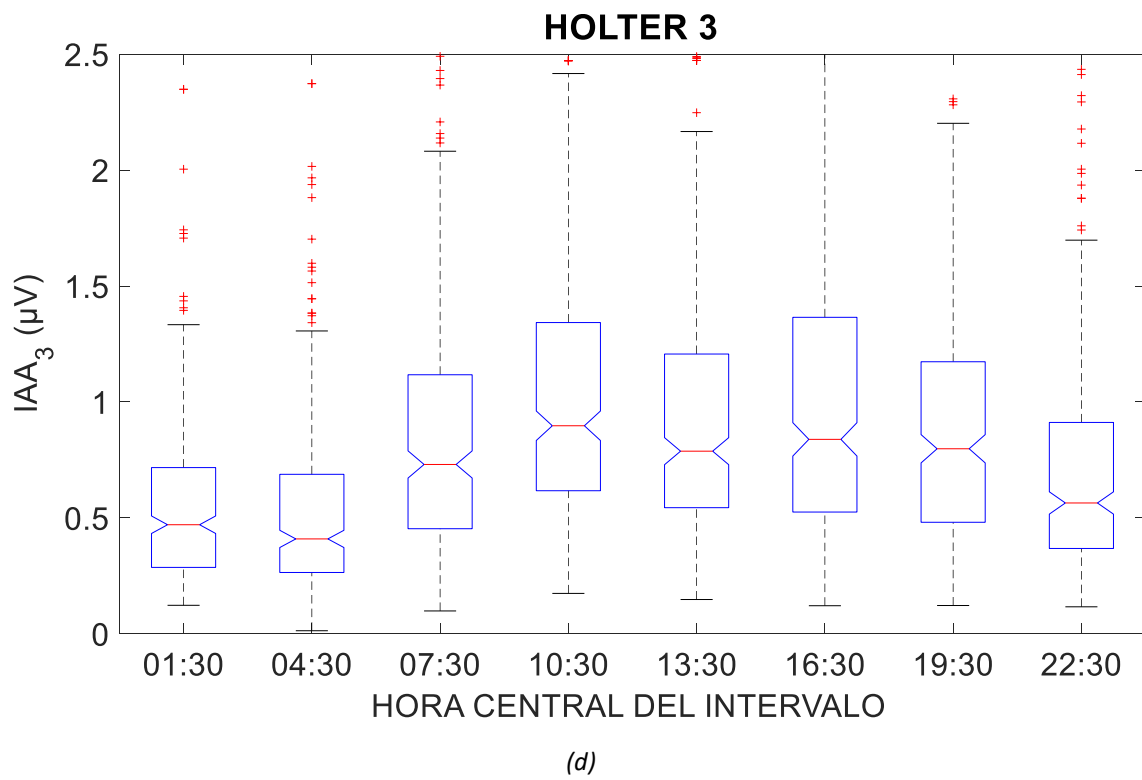
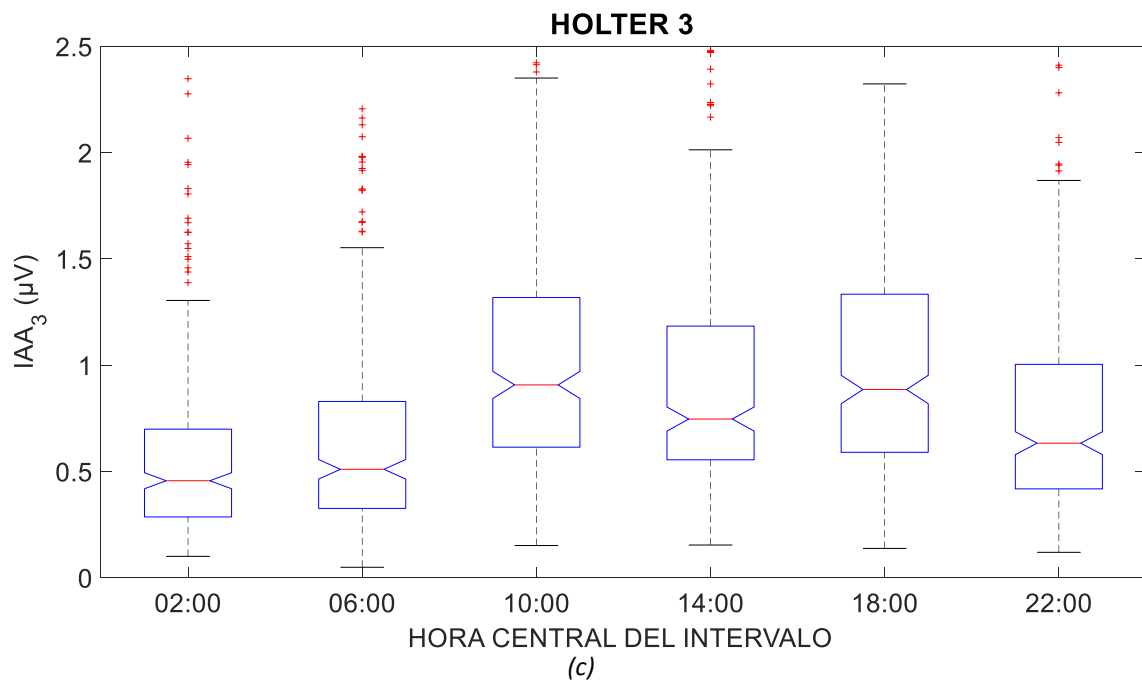
Para cada tipo de fragmentación, se ha calculado el IAA en cada uno de los bins para cada sujeto. De esta manera, para cada tipo de fragmentación horaria hemos podido comprobar el patrón que sigue el índice a lo largo del día. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.1.



(a)



(b)



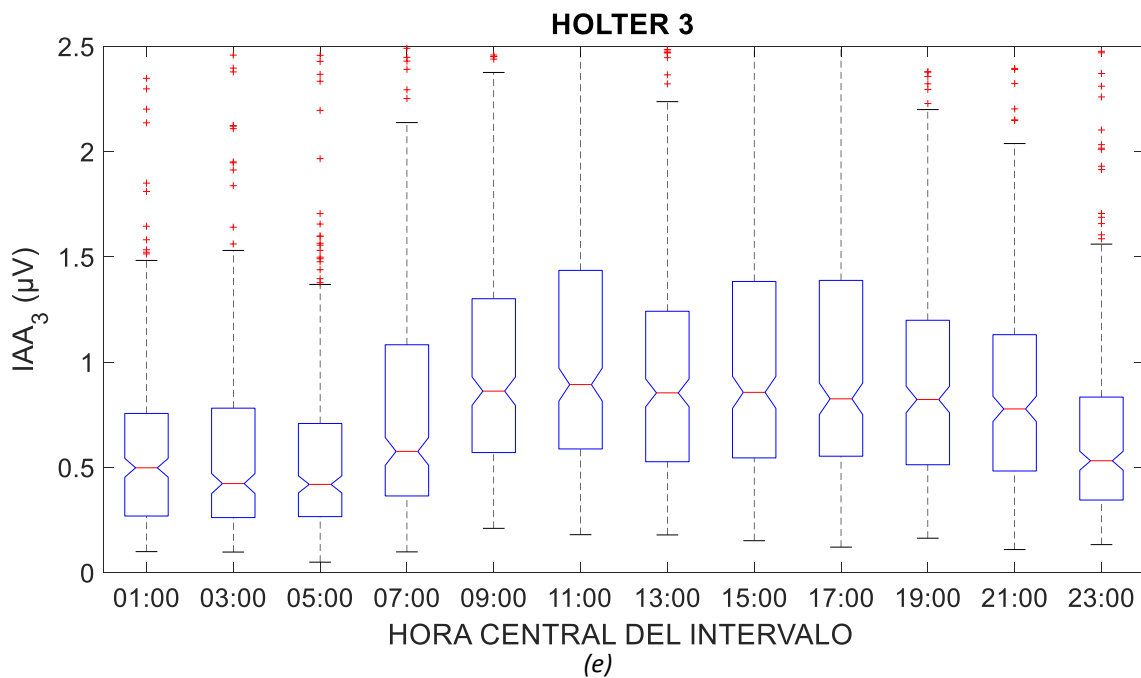


Figura 4.1: Boxplot con la evolución del IAA a lo largo del día para diferentes números de bins en el Holter 3. En (a) día y noche, en (b) 4 bins, en (c) 6 bins, en (d) 8 bins, en (e) 12 bins.

Como se puede comprobar en la figura 4.1(a), las AOT son mayores durante el día y, conforme el número de bins aumenta, podemos comprobar que concretamente, las alternancias se manifiestan en mayor medida durante las horas centrales del día (11.00h–15.00h). En la figura 4.1(e), correspondiente a la fragmentación en 12 bins de 2 horas, se observa que el comportamiento del IAA, en mediana, sigue un patrón aproximado a una función senoidal.

4.2. CORRELACIÓN DEL IAA CON EL RITMO CARDIACO

Se sabe que con ritmos cardíacos altos pueden aparecer alternancias, lo cuál no significa que se tenga un mayor riesgo. Cuando se trata de frecuencias cardíacas elevadas, puede que los potenciales de acción alternen en duración. Por ello, las alternancias que ocurren a frecuencias muy elevadas pierden relevancia clínica. Para asociar las AOT con riesgo arrítmico, varios estudios establecen un umbral máximo de 100-110 latidos por minuto.

Para cerciorarnos de si esto es así, se ha obtenido la correlación de Spearman entre el IAA sin fragmentación y el ritmo cardíaco medio para cada paciente en los tres Holter.

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
ρ	0.2307	0.0977	0.1518
p-valor	2.643e-05	0.0921	0.0168

Tabla 4.1: Correlación de Spearman entre ritmo cardíaco e IAA

En la tabla 4.1, se comprueba que los valores de correlación son bastante bajos, lo que nos da a entender que estos dos parámetros no están completamente incorrelados pero sí existen factores independientes del ritmo cardíaco determinantes de una mayor inestabilidad eléctrica en términos de IAA. Concluimos pues que un mayor índice de alternancias, en este caso, no es consecuencia de un ritmo cardíaco más alto

Conocemos a priori que el ritmo cardíaco es más alto durante el día que por la noche, debido a la actividad diaria. En la Figura 4.2 se representa la evolución del IAA y dicho ritmo, calculado hora a hora (24 bins).

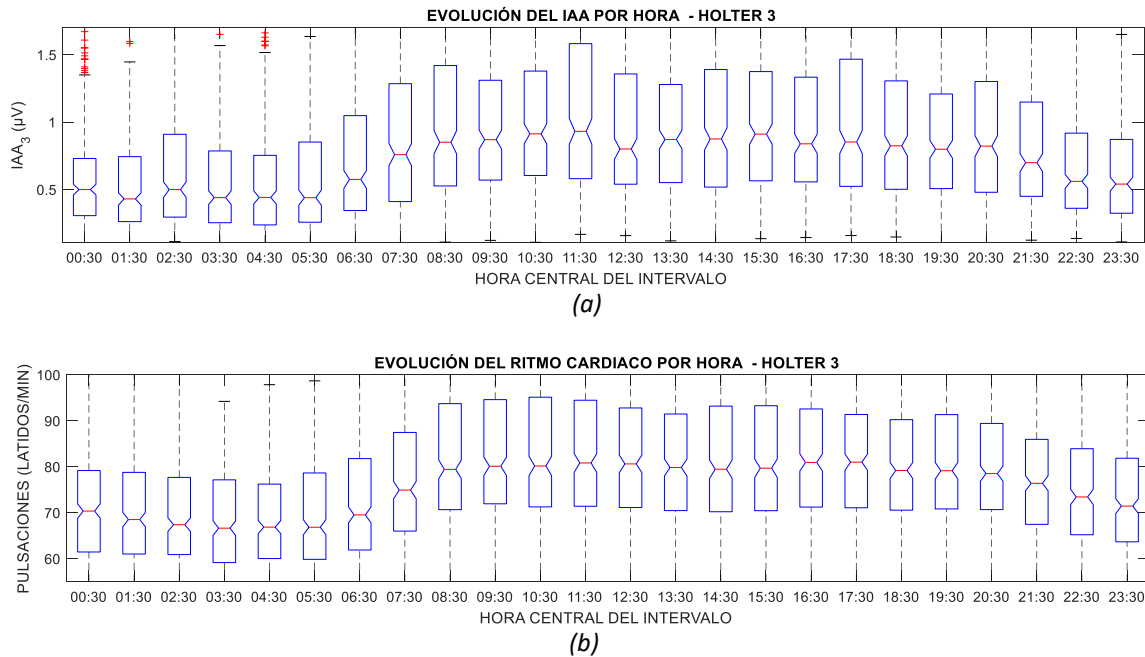


Figura 4.2: Boxplot con la evolución hora a hora del IAA (a) y el ritmo cardíaco (b).

En la figura 4.2(a), como ya se ha comentado, se observa este comportamiento sinusoidal del IAA a lo largo del día. La sinusoides no es perfecta y el máximo se encuentra en el intervalo entre 11:30 y 15:30. Dicho comportamiento se repite para el Holter 1 y 2, aproximadamente en los mismos intervalos horarios, siendo estos, aquellos donde se manifiestan las AOT de una manera más clara.

En la figura 4.2(b), se contempla que los ritmos cardíacos también se ven afectados por la circadianidad, de manera similar al IAA pero no igual, ya que el ritmo cardíaco se mantiene al alza durante más tiempo que el IAA, coincidiendo con aquellas horas en las que se presupone una mayor actividad física.

Dado que en la figura 4.2 se muestran la distribución de los datos correspondiente a todos pacientes, no podemos evaluar si para cada paciente, el IAA y el ritmo cardíaco siguen un comportamiento similar. Por tanto, pasamos a calcular la correlación para cada paciente con sus respectivos 24 valores de IAA y ritmo cardíaco (correlación intrapaciente), para después calcular la media ($\bar{\rho}$) y mediana ($\tilde{\rho}$) de dichas correlaciones junto a la desviación estándar σ y rango intercuartílico (IQR), respectivamente.

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
$\bar{\rho}$	0.361	0.294	0.296
σ	0.28	0.34	0.324

(a)

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
$\tilde{\rho}$	0.405	0.331	0.325
<i>IQR</i>	0.397	0.453	0.397

(b)

Tabla 4.2: Correlaciones intrapaciente entre IAA y ritmo cardíaco en media con desviación estándar (a), y en mediana con rango intercuartílico (b).

Como se puede ver en la Tabla 4.2, la correlación media y mediana son de valor medio-bajo. Esto puede deberse a que para cada paciente individual, el ritmo cardíaco no tiene unas variaciones tan grandes que sí podemos encontrar en el IAA calculado hora a hora. No obstante, la desviación estándar, toma valores muy similares al valor promedio, lo que nos sugiere que así como existen pacientes con una relación nula entre estos dos parámetros, hay otros que pueden presentar un grado de correlación más elevado.

A partir de aquí, se utilizará la mediana en lugar de la media para representar el comportamiento general en la base de datos.

4.3 PRUEBA DEL COSINOR

4.3.1 Análisis del IAA

Se ha realizado la prueba del cosinor para todas las fragmentaciones de la señal explicadas previamente, excepto para la de día y noche (4, 6, 8, 12 y 24 bins). A priori, la prueba debería ser más fiable cuanto mayor sea el número de puntos, pues la función senoidal se ajustará mejor a los datos, pero los datos serán más fiables cuanto mayor sea el intervalo en el que están calculados, al incluir mayor número de segmentos en el promediado.

Se ha calculado el IAA mediano a lo largo de las 24 horas incluyendo todos los registros de cada visita, para comprobar en una primera aproximación el comportamiento general.

En la figura 4.3(a) se muestra el resultado obtenido para el Holter 3 (azul). Se observa que los datos (azul) no siguen una función senoidal de manera perfecta (rojo), pero su comportamiento sí se asemeja.

En la figura 4.3(b) se muestra el resultado de aplicar el test del cosinor a la serie de datos del ejemplo. El vector de color negro que parte del centro del reloj, representa el valor de la amplitud, en módulo, y la acrofase, con la dirección. La acrofase, como ya se ha explicado, toma el valor de la fase donde la función ajustada por cosinor alcanza el máximo. En este caso, realizando la transformación a horas, vemos que en lo que sería

un comportamiento medio, para el IAA_3 , la función senoidal que se ajusta a dichos datos, toma su valor máximo sobre las 14:00.

La circunferencia azul y naranja representa el IC entre el que pueden variar la amplitud y la acrofase.

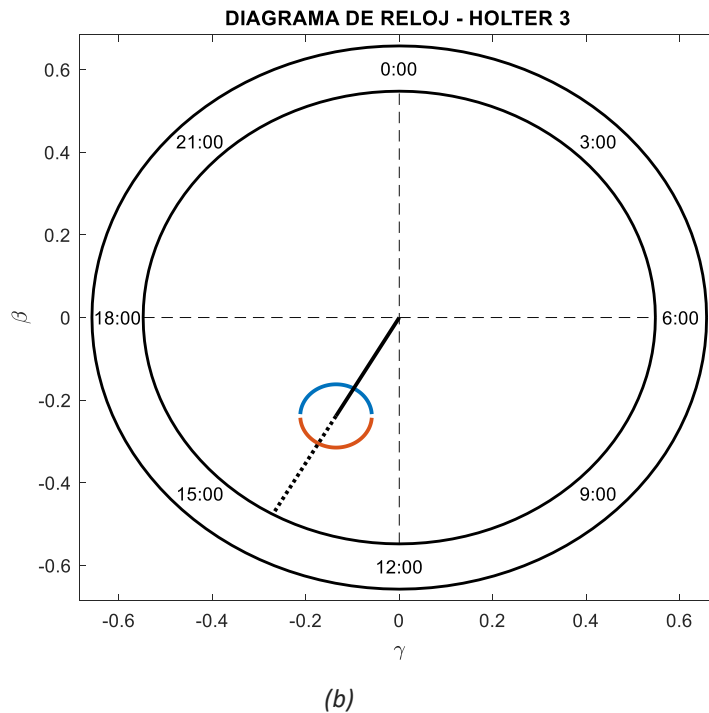
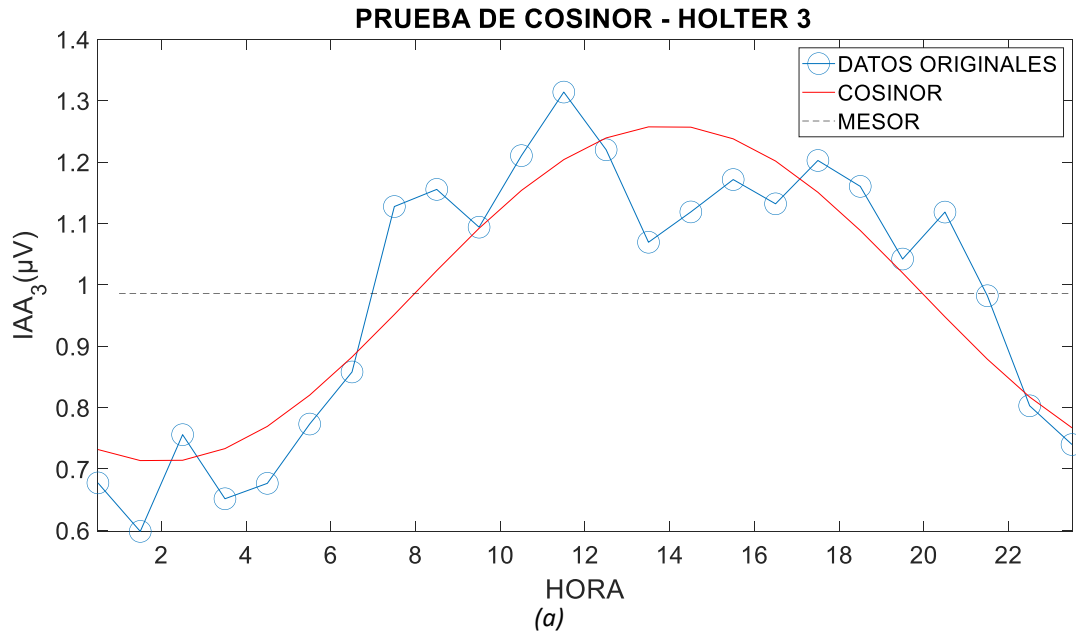


Figura 4.3: En (a) función senoidal ajustada (rojo) a la mediana de los datos del Holter 3 (azul) mediante la prueba del cosinor. En (b) diagrama de reloj de la misma prueba.

24 bins				
	MESOR	AMPLITUD	HORA MÁXIMO	P-VALOR
HOLTER 1	0.695	0.226	15:01	1.88e-10
HOLTER 2	0.698	0.233	14:43	3.55e-10
HOLTER 3	0.709	0.233	14:16	3.7e-10

(a)

12 bins				
	MESOR	AMPLITUD	HORA MÁXIMO	P-VALOR
HOLTER 1	0.689	0.238	14:36	7.48e-7
HOLTER 2	0.693	0.235	14:26	1.144e-6
HOLTER 3	0.694	0.234	14:34	3.039e-5

(b)

8 bins				
	MESOR	AMPLITUD	HORA MÁXIMO	P-VALOR
HOLTER 1	0.678	0.203	14:26	1.255e-4
HOLTER 2	0.687	0.236	14:19	9.765e-5
HOLTER 3	0.687	0.217	14:05	2.74e-3

(c)

6 bins				
	MESOR	AMPLITUD	HORA MÁXIMO	P-VALOR
HOLTER 1	0.696	0.215	14:16	2.18e-6
HOLTER 2	0.696	0.231	13:50	1.027e-4
HOLTER 3	0.69	0.207	14:32	0.0416

(d)

4 bins				
	MESOR	AMPLITUD	HORA MÁXIMO	P-VALOR
HOLTER 1	0.683	0.206	14:31	2.67e-3
HOLTER 2	0.682	0.215	14:28	5.861e-4
HOLTER 3	0.666	0.162	14:01	0.0211

(e)

Tabla 4.3: Resultados de la prueba del cosinor para los datos en mediana de cada visita y para cada fragmentación horaria.

En la tabla 4.3 se recopilan los resultados de la prueba del cosinor para cada visita Holter y cada fragmentación horaria. Se observa que en todos los casos el p-valor es significativo (<0.05), rechazando la hipótesis nula de que la amplitud pueda ser cero. El

máximo se encuentra en todos los casos entre las 13:50 y las 15:01, obteniendo una franja horaria bastante definida, lo cual es favorable también a la repetibilidad de la medida.

4.3.2 Registros individuales

Para la fragmentación en 24 bins, se ha aplicado también la prueba del cosinor para cada registro de manera individual y, mediante un diagrama de reloj para cada Holter, comprobaremos la hora en la que se produce el máximo en cada uno de ellos.

Dado que para cada registro necesitamos calcular 24 IAAs (uno por cada hora) tenemos que dividir el registro Holter en 24 bins, donde el número de segmentos de ECG procesables para calcular cada uno de los índices es menor, obteniendo unas medidas con una menor robustez. En concreto en algunos casos no es posible obtener un índice para cada intervalo horario debido a que no existe ningún segmento procesable para esa hora. Por tanto, se ha decidido que para esta prueba solo se evaluarán aquellos registros que cuenten con al menos 19 de los 24 índices necesarios. En la tabla 4.4 se detalla el número de registros aptos y descartados.

	TOTAL REGISTROS	DESCARTADOS	APTOS
HOLTER 1	412	76	336
HOLTER 2	375	85	290
HOLTER 3	323	58	265

Tabla 4.4: Comparación del número total de registros con el de descartados y aptos para cada Holter.

En la figura 4.4 observamos el diagrama de reloj para cada Holter. Se ha marcado con una cruz azul los registros para los cuáles obtenemos un p-valor significativo para rechazar la hipótesis nula, y con una cruz gris, aquellos para los que no. Para aquellos valores que son significativos, vemos que la mayoría de máximos se encuentran en el cuadrante entre las 12 de la mañana y las 6 de la tarde, y es en torno a las 3 de la tarde donde se acumulan la mayoría.

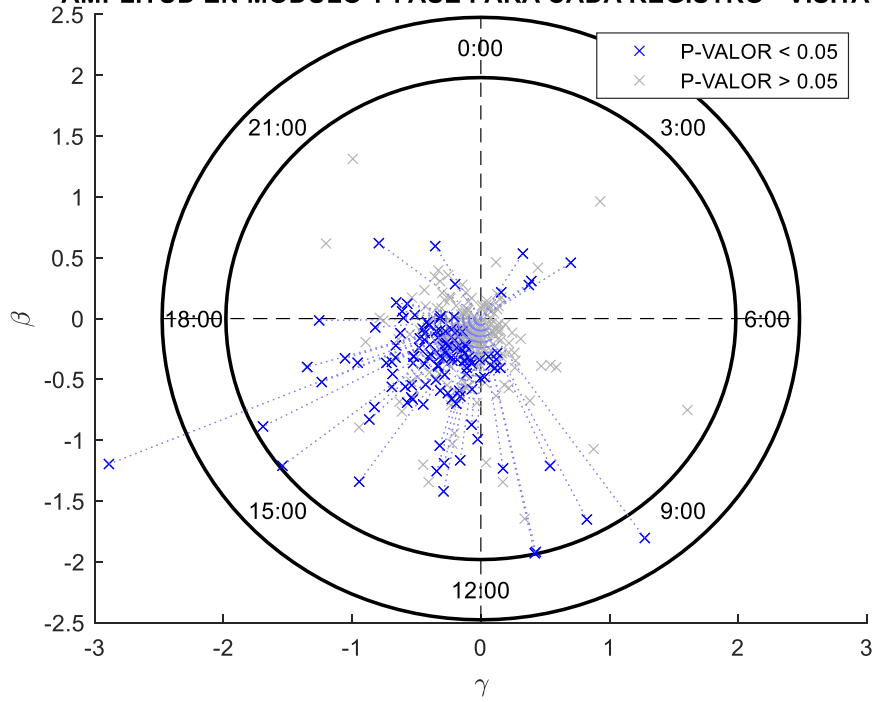
En la tabla 4.5 se recogen el número de pruebas que han resultado significativas.

	APTOS PARA LA PRUEBA	SIGNIFICATIVOS	NO SIGNIFICATIVOS
HOLTER 1	336	118	218
HOLTER 2	290	103	187
HOLTER 3	265	87	178

Tabla 4.5: Número de pruebas que han resultado significativas para cada uno de los Holter.

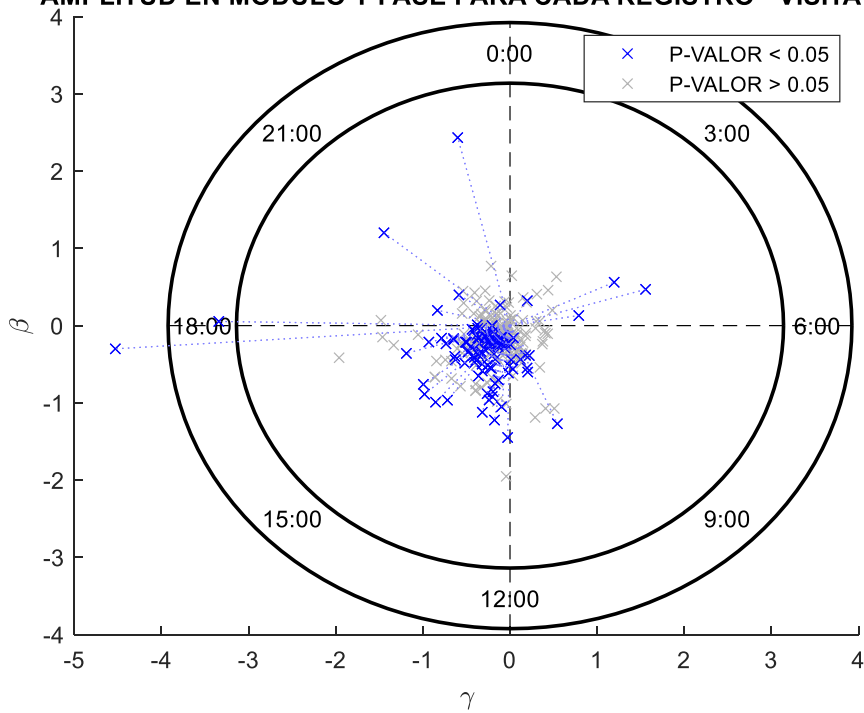
Aquellas pruebas que no resultan significativas no son descartadas, sino que, pese a obtener un valor para la amplitud para la aproximación, no podemos descartar que esta sea igual a 0.

AMPLITUD EN MÓDULO Y FASE PARA CADA REGISTRO - VISITA 2



(a)

AMPLITUD EN MÓDULO Y FASE PARA CADA REGISTRO - VISITA 4



(b)

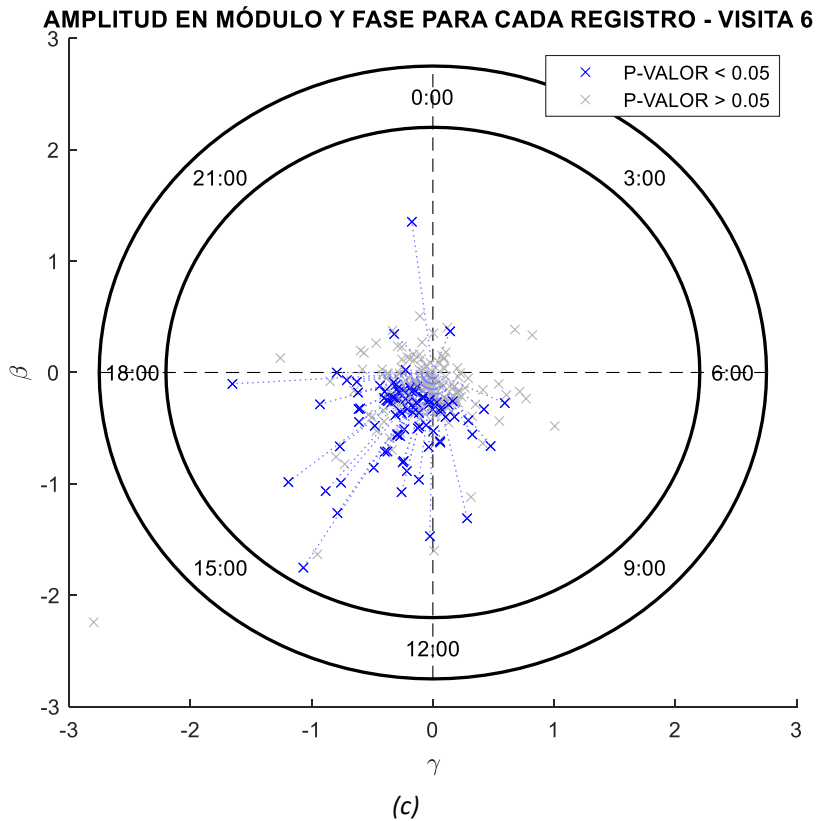


Figura 4.4: Diagrama de reloj para cada Holter. (a) Holter 1, (b) Holter 2, (c) Holter 3.

4.4 CORRELACIONES DE INTERÉS

Finalmente se ha estudiado la correlación de Spearman entre la amplitud de la senoide y el IAA y entre el MESOR y el IAA. En ambos casos, el IAA que se usa es el calculado para el total de 24 horas, es decir, el promedio a lo largo de todo el registro.

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
$\rho_{IAA-Amp}$	0.353	0.3672	0.454
p-valor	5.106e-11	2.01e-10	7.654-12

(a)

	HOLTER 1	HOLTER 2	HOLTER 3
$\rho_{IAA-Amp}$	0.6067	0.6926	0.7516
p-valor	8.674e-14	9.584e-16	2.152e-12

(b)

Tabla 4.6: Correlación de Spearman entre IAA y amplitud (a), entre IAA y MESOR (b).

Como era de esperar, se obtiene una alta correlación entre el IAA y el MESOR, mayor que entre el IAA y la amplitud. El MESOR mide el valor medio de la senoide, que nos devolvería una estimación robusta del valor medio de la alternancia medida por horas.

Por lo tanto, es lógico que ambos valores estén correlados en un grado medio-alto. Sin embargo, la correlación con la amplitud de la senoide es menor, ya que está referenciada frente al valor del MESOR, y representa el valor de amplitud del máximo de la función ajustada. Aunque ni mucho menos, ambos parámetros están completamente incorrelados (correlación leve-moderada), su comportamiento no está tan relacionado como pueden estarlo el IAA y el MESOR.

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En primer lugar, se decidió realizar el análisis de supervivencia con el IAA total, promedio de las 24 horas. Se dividieron los pacientes, en dos grupos, IAA+ e IAA-, de acuerdo al umbral de riesgo definido (IAA_{75}), para comprobar si el número de supervivientes es significativamente mayor en el grupo denominado de bajo riesgo (IAA-).

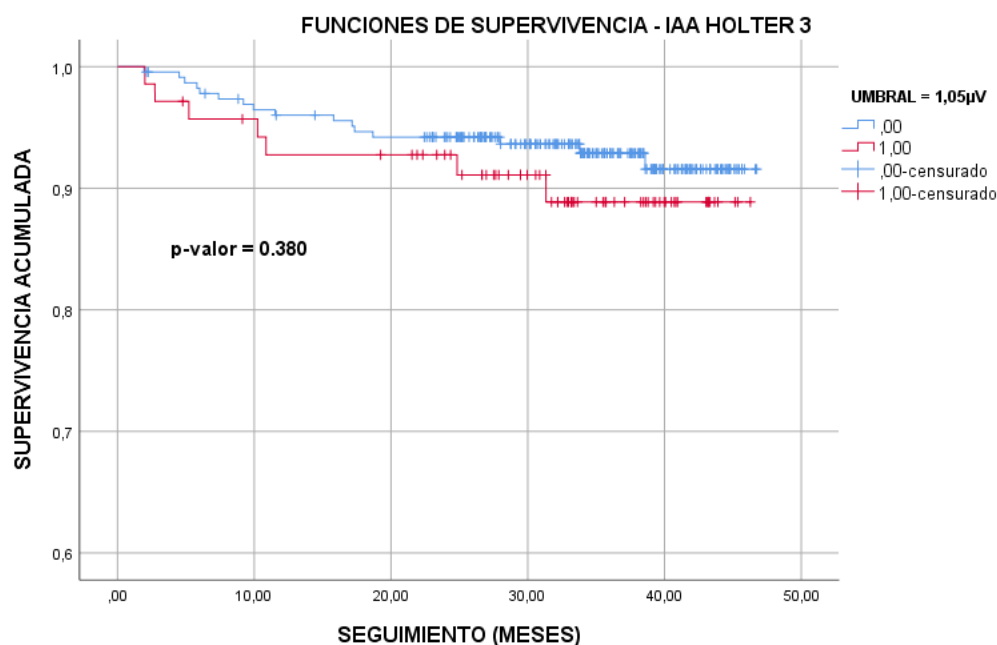


Figura 5.1: Gráfico de supervivencia para el IAA del Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo (IAA-), en rojo, la de los de mayor riesgo (IAA+). Número de pacientes $n = 298$.

En la figura 5.1, se muestran las curvas de supervivencia para el grupo de pacientes del Holter 3. Se contempla que la curva de supervivencia de los pacientes de mayor riesgo (roja) desciende ligeramente más rápido que la del grupo de menor riesgo (azul), aunque la tendencia de ambas curvas es muy parecida, y la diferencia de supervivencia acumulada entre ambas curvas al final de periodo de seguimiento no es suficientemente grande como para ser significativa ($p=0.38$). Para los Holter 1 y 2 las curvas de los grupos de riesgo alto y bajo se superponen, no observándose una menor supervivencia acumulada en los pacientes de riesgo.

A la vista está que, en este estudio, el IAA no posee un valor predictivo como se habría deseado. Se decide utilizar como alternativa el MESOR obtenido en la prueba del cosinor. Tenemos un valor de MESOR por registro y, dado que la prueba del cosinor se realizó para todos casos de fragmentaciones horarias explicadas anteriormente, se han obtenido curvas de supervivencia para cada una de ellas, calculando un nuevo umbral de riesgo fijado en el percentil de 75 en cada tipo de fragmentación.

En la figura 5.2 se contempla que para el grupo de pacientes del Holter 3, somos capaces de discriminar los pacientes con riesgo, obteniendo una curva de supervivencia acumulada a un nivel considerablemente más bajo que la de los pacientes sin riesgo al final del periodo de seguimiento.

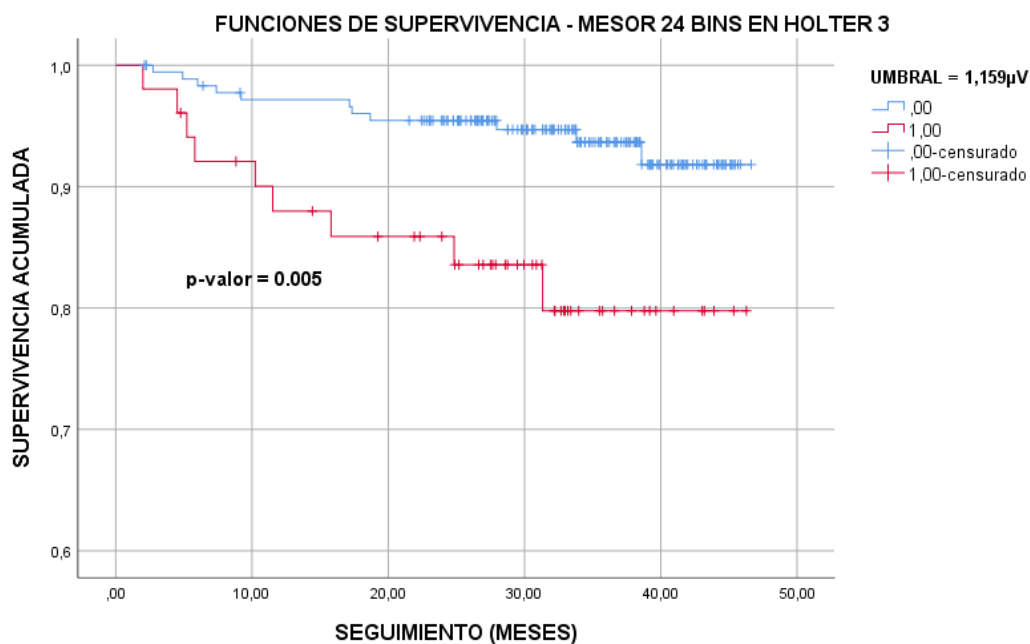


Figura 5.2: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 24 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 230$.

En este tercer Holter, fallecen 11 de los 179 pacientes (**6,15%**) del grupo de menor riesgo y 9 de los 51 pacientes (**17,65%**) de mayor riesgo según este índice. Para los otros dos Holter, las diferencias de supervivencia no han resultado significativas.

Si tomamos el MESOR calculado con un número de bins diferente, los resultados son bastantes similares, lo cual es un claro indicio de la robustez del comportamiento del análisis Cosinor frente a las diferentes divisiones horarias de los registros.

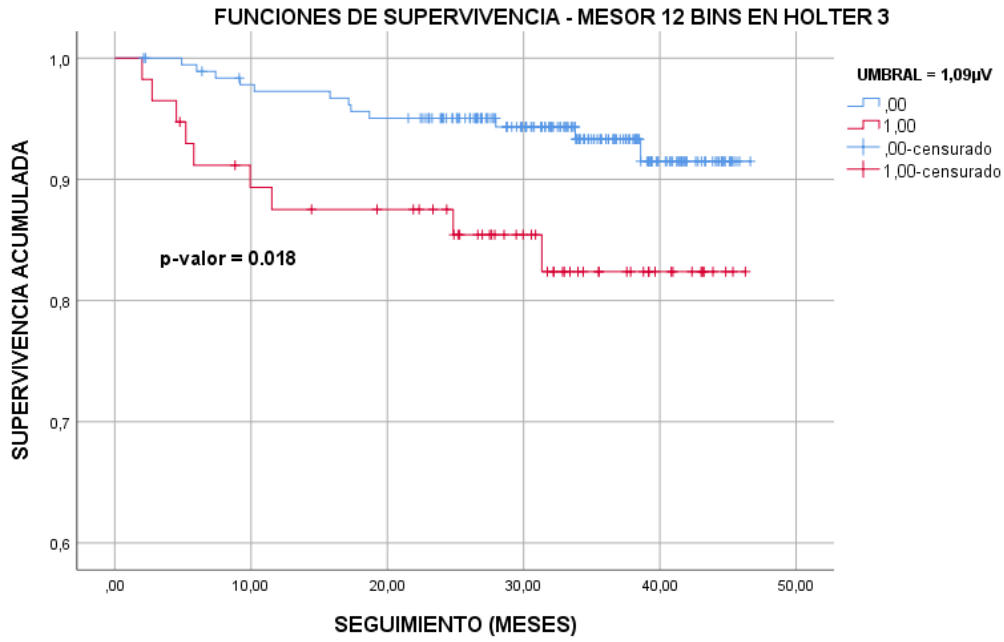


Figura 5.3: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 12 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 242$.

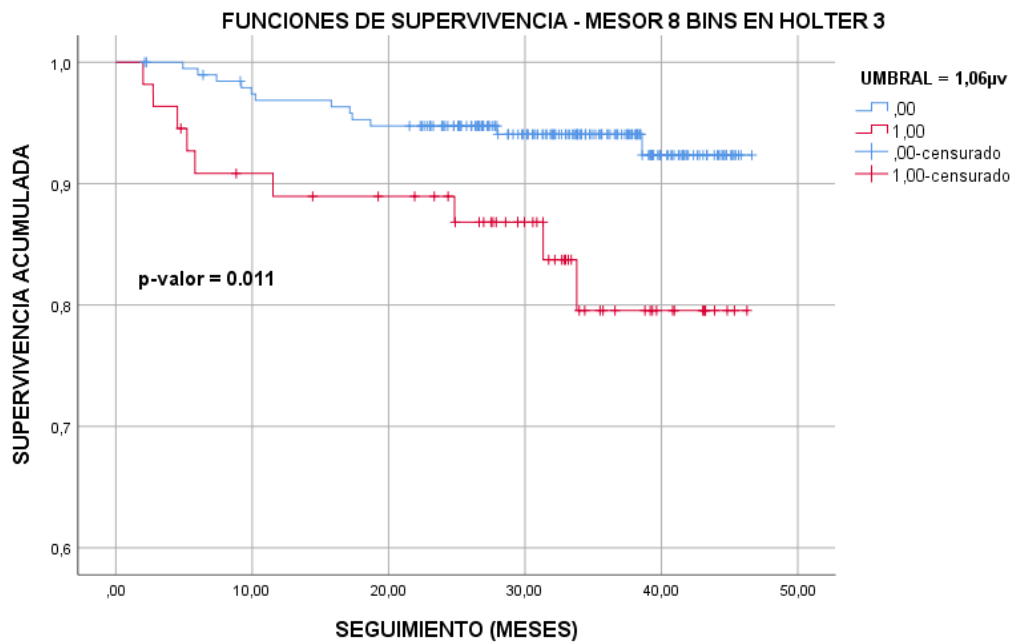


Figura 5.4: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 8 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 249$.

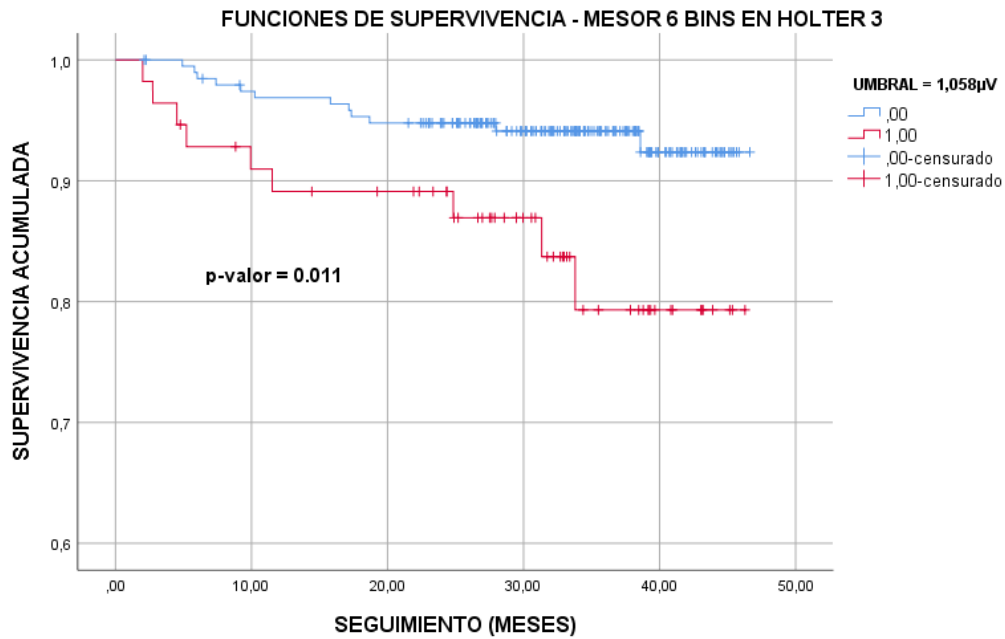


Figura 5.5: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 6 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 251$.

Como se ha visto en la figura 5.5 y anteriores, los resultados han sido significativos en todos los casos para el Holter 3, aunque no para el resto de Holters. Sin embargo, como vemos en la figura 5.6, con 4 bins los resultados dejan de ser favorables. Hay que tener en cuenta que con el método del cosinor, es mucho más sencillo ajustar una senoide conforme mayor sea el número de puntos y, por tanto, el MESOR de la senoide ajustada será más fiable a mayor número de puntos o de bins (cuatro puntos no son suficientes para un análisis robusto).

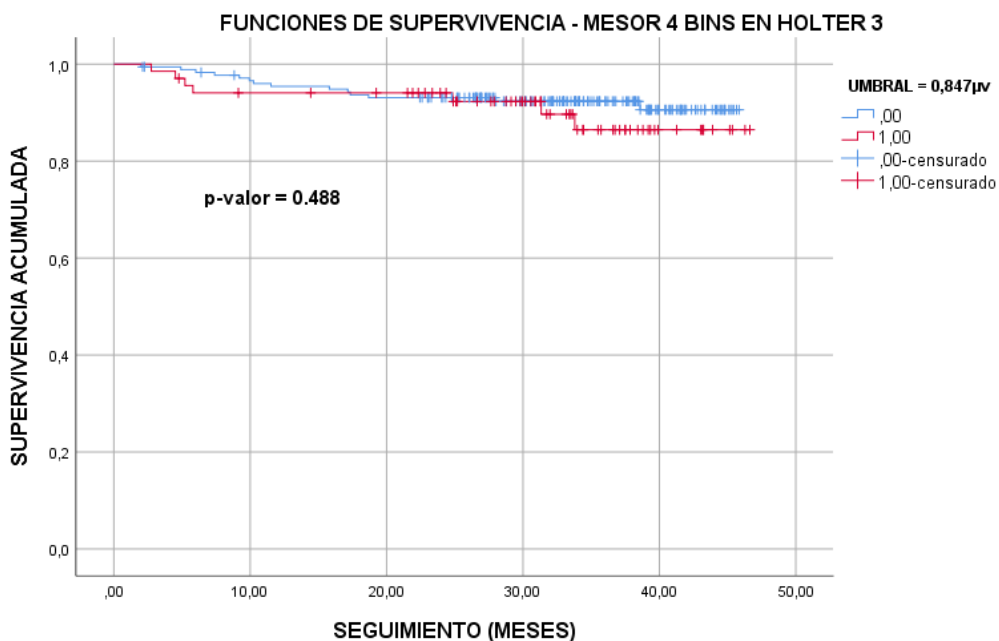
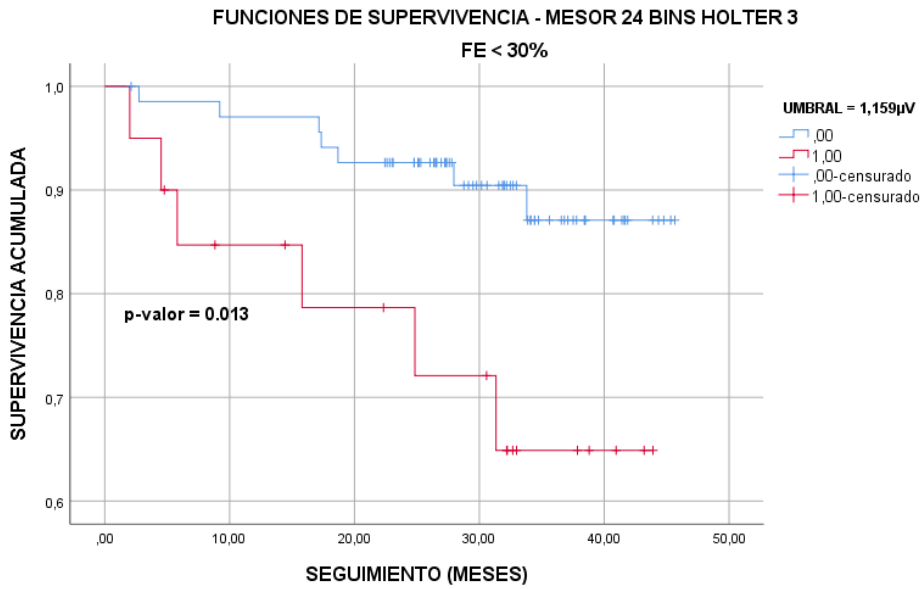
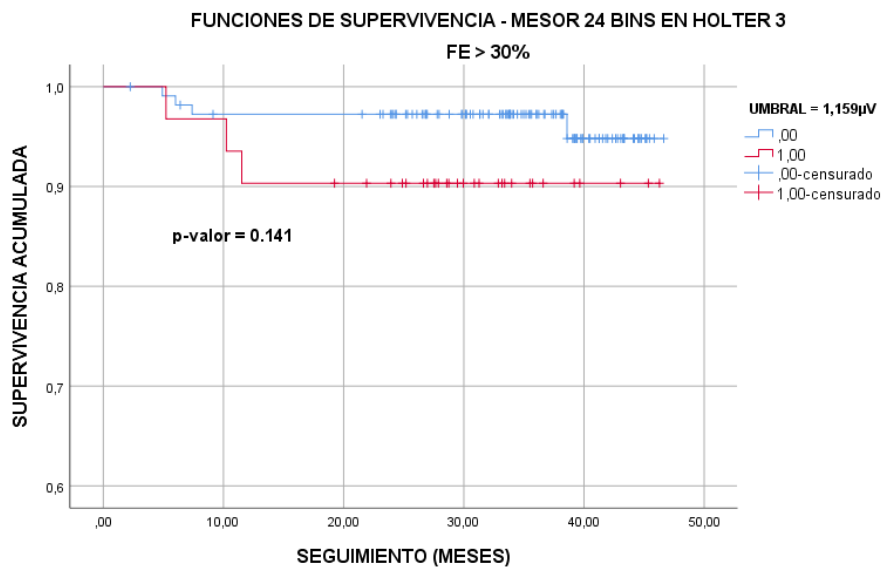


Figura 5.6: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 4 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 245$.

Se poseen, además, los datos de fracción de eyección (FE) para cada paciente. Dicho parámetro se mide mediante un ecocardiograma, y representa el porcentaje de la sangre que el ventrículo izquierdo es capaz de expulsar a la arteria aorta y al resto del cuerpo, respecto al total de sangre que en él se encuentra en el momento del bombeo. Se considera normal una FE entre el 50 y el 75%. Se presupone un mayor riesgo a sufrir MSC cuanto menor sea la FE. Se ha dividido a los pacientes en dos grupos: FE mayor y menor al 30% y se ha repetido el análisis de supervivencia en cada uno de los grupos o estratos.



(a)



(b)

Figura 5.7: Gráfico de supervivencia para el MESOR de 24 bins en el Holter 3. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE < 30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes $n = 230$.

	HOLTER 1		HOLTER 2		HOLTER 3	
	EF<30%	EF>30%	EF<30%	EF>30%	EF<30%	EF>30%
p-valor	0.013	0.141	0.003	0.573	0.390	0.353

Tabla 5.1: Resultados del análisis de supervivencia con el estimador de Kaplan-Meier para el MESOR de 24 bins diferenciando una EF mayor y menor del 30%.

En la figura 5.7 y en la tabla 5.1 se comprueba que los resultados únicamente son significativos para el caso de FE < 30% para los Holter 1 y 2. Esto nos indica que entre los pacientes con FE < 30%, que ya de por sí tienen un riesgo mayor, el MESOR del análisis circadiano del IAA permite discriminar entre los que tienen un riesgo aún mayor y los que tienen un riesgo más reducido. La Tabla 5.2 muestra que el mayor porcentaje de fallecidos por MSC se produce en el grupo con EF < 30% y MESOR mayor que el umbral.

	MESOR>umbral	MESOR<umbral
EF > 30%	4.8%	9.3%
EF < 30%	18.7%	13.5%

Tabla 5.2: Tabla de contingencia con tasas de mortalidad según valor de EF y riesgo respecto al MESOR.

Respecto a los resultados obtenidos hasta ahora, hemos podido comprobar que el IAA es menos robusto que el MESOR frente a valores atípicos y el análisis predictivo no es nada concluyente. Sin embargo, hemos comprobado que el MESOR sí lo es en muchos casos. Esto puede deberse a que, como ya hemos comentado, la presencia de valores extremos puede modificar y desvirtuar de manera perjudicial la primera medida. Sin embargo, con el método del cosinor tratamos de ajustarnos a un conjunto de puntos asumiendo una distribución sinusoidal, y, por tanto, aunque exista algún outlier, éste tendrá un menor efecto en la estimación del valor medio de la senoide, es decir, en el MESOR.

Por tanto, dado que con el MESOR se ha conseguido estratificar de manera exitosa en dos grupos de FE, se procede a realizar el mismo análisis, pero de nuevo con el IAA. Los resultados para el Holter 1 y 3, no han resultado ser significativos, sin embargo, para el 2, sí.

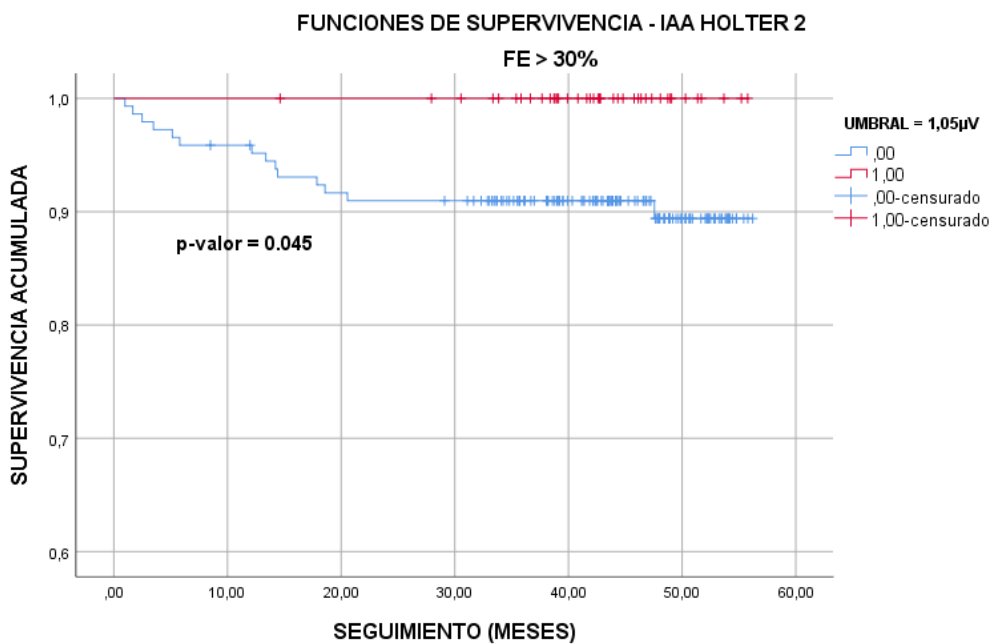
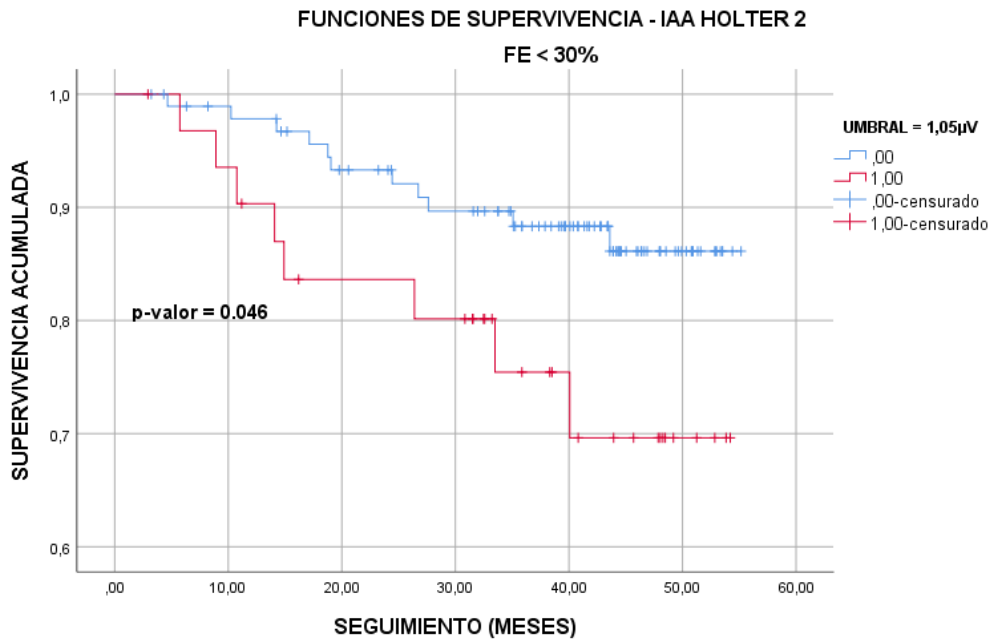


Figura 5.8: Gráfico de supervivencia para el IAA en el Holter 2. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE <30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes n = 313.

Como se observa en la Figura 5.8, de la misma manera que ha sucedido con el MESOR, para el grupo de FE<30%, todo es según lo previsto. Sin embargo, para el grupo de FE>30%, los resultados son también significativos, pero el comportamiento es el contrario al esperado, por lo que la utilidad residiría principalmente en la estratificación de los pacientes con menor fracción de eyección.

Por último, se decidió agrupar los valores de los tres Holter, de manera que, si al menos uno de los tres valores superaba el umbral, se clasificaría al paciente en cuestión como de riesgo. Es decir, estamos clasificando a los pacientes en función de su valor de IAA o MESOR máximo en las tres visitas o Holter realizados.

Con el IAA, se observa una separación de las curvas, aunque no lo suficientemente clara como para ser significativa. Sin embargo, como se observa en la Figura 5.9, utilizando el MESOR, sí que somos capaces de distinguir ambos grupos de manera significativa, lo cual confirma la observación de que el MESOR, calculado a partir de los datos, “hora a hora” es más robusto que el IAA como parámetro predictivo de la MSC.

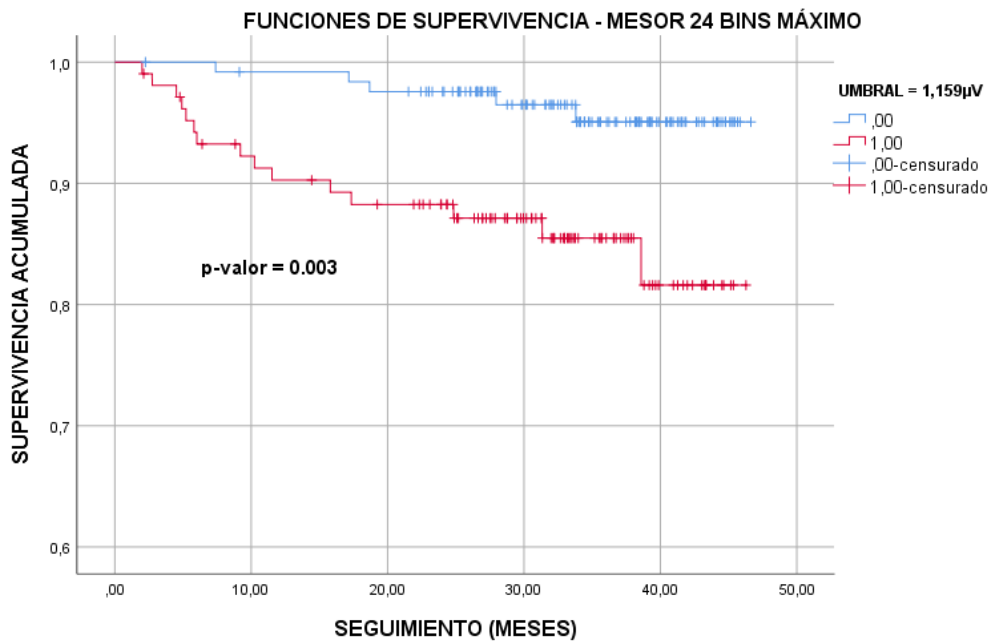


Figura 5.9: Gráfico de supervivencia para el MESOR máximo de cada paciente. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. Número de pacientes $n = 292$.

En la Figura 5.10, se observa que incluso estratificando en los dos grupos con FE mayor y menor al 30%, somos capaces de predecir la muerte de manera significativa. En ninguno de los casos anteriores habíamos podido diferenciar los grupos de riesgo y no riesgo para aquellos pacientes con FE > 30%. En la Figura 5.10 (b), vemos como en este caso sí que lo hemos conseguido, lo cual posee un gran interés, pues el grupo de FE < 30% es considerado alto riesgo de por sí, mientras que, en un grupo en el cual se presupone un menor riesgo en términos de fracción de eyección (FE > 30%), estamos consiguiendo diferenciar un subgrupo de pacientes que puede estar expuesto a un riesgo mayor.

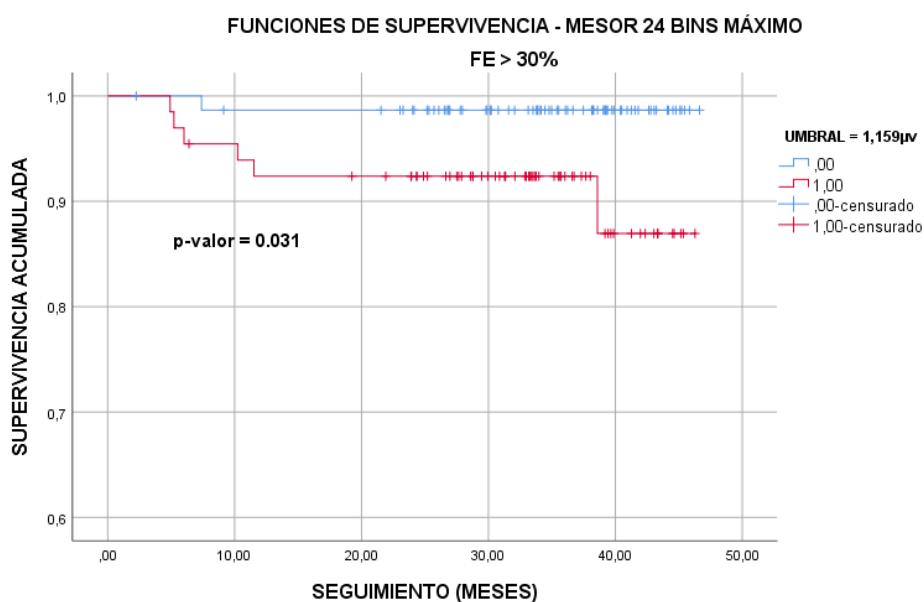
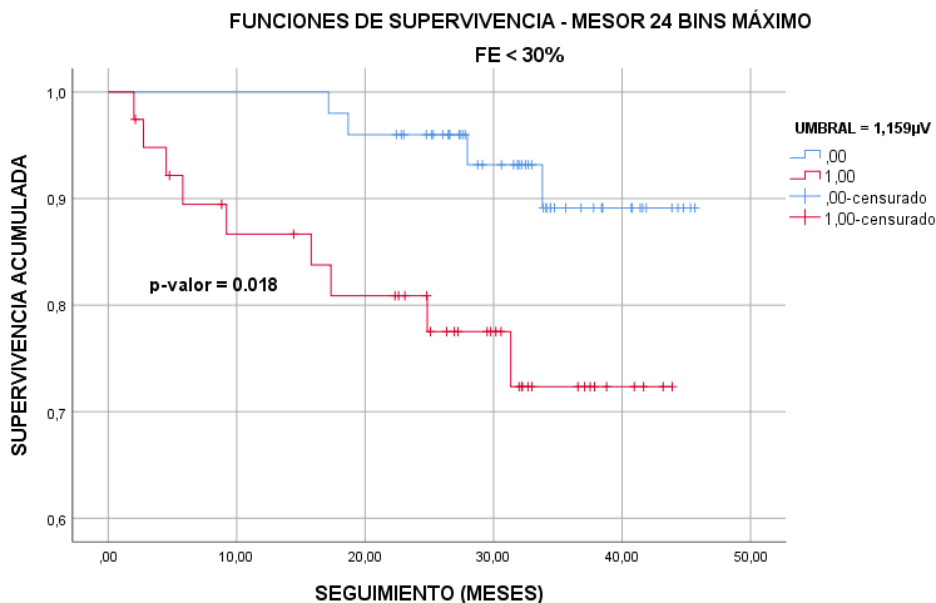


Figura 5.10: Gráfico de supervivencia para el MESOR máximo de cada paciente. En azul, curva de pacientes con menor riesgo, en rojo, la de los de mayor riesgo. En (a), FE < 30%, en (b), FE > 30%. Número de pacientes $n = 261$.

De esta última parte podemos extraer la conclusión de que, utilizando exclusivamente los datos de un único Holter, en muchos casos no podemos identificar la población de riesgo, pero si tomamos el valor más alto de entre tres registros, sí que somos capaces. Esto nos muestra que la medida de un Holter resulta específica, pero poco sensible al riesgo, mientras que combinando las medidas de varios Holter se puede mejorar la sensibilidad y robustez del índice.

El estudio de supervivencia del IAA total de 24 horas en el Holter 3, se ha podido realizar en el 68,5 % de pacientes totales, en el 52,9 % para el del MESOR de 24 horas en el Holter 3 y en el 60 % para el que se selecciona el MESOR máximo de las tres visitas. Como se ve, en los estudios del MESOR, el número de pacientes evaluados es menor, pues descartamos aquellas medidas menos fiables. Este hecho también justifica la mayor fiabilidad de los resultados del MESOR, ya que mientras que en el método del cosinor, exigimos para cada paciente un mínimo de segmentos horarios con índice de alternancias procesable para poder ser incluido en el estudio (por ejemplo, en el de 24 horas se exigen al menos 19 horas con índice procesable). Sin embargo, en el cálculo del IAA en 24 horas, no se exigen un mínimo de bins procesable, y por ello, puede que existan pacientes cuyo IAA está calculado a partir de un único bin procesable, siendo una medida poco fiable, y seguramente esté compuesta prácticamente por ruido, afectando de manera negativa al estudio.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

6.1 CONCLUSIONES

En este trabajo fin de grado se ha procedido al estudio de la caracterización de un índice representativo de las alternancias de la onda T (IAA) en pacientes con insuficiencia cardíaca, comprendidos entre las clases II y IV de New York Heart Association (NYHA), de riesgo medio-moderado

Dicho IAA se ha obtenido mediante el Análisis de Componentes Periódicas (periodic component analysis, π CA) junto con el test de verosimilitudes laplaciano (Laplacian likelihood ratio, LLR), desarrollado y evaluado en el grupo BSICoS. La base de datos de la cual hemos partido, perteneciente al estudio multi-centro italiano GISSI, consta de electrocardiogramas de 24 horas de duración, de 435 pacientes diferentes.

Dado que para cada paciente contábamos con tres registros ECG (segundo y tercero, nueve y doce meses después del primero respectivamente), hemos podido analizar la repetibilidad del IAA a lo largo de las diferentes visitas. El hecho de que la desviación intrapaciente sea considerablemente menor a la interpaciente, favorece a la repetibilidad.

Mediante el test de Wilcoxon y el de Kolmogorov-Smirnov, hemos sido capaces de comprobar, no solo que las distribuciones de los diferentes Holter son iguales, sino que además dichas distribuciones son lognormales. Por tanto, llegamos a la conclusión que las distribuciones y las medias de los datos de los tres Holter son equivalentes, y el índice, bastante reproducible.

El test de Fisher aplicado a las tablas de contingencia refuerza esta conclusión, pues demuestra de que existe correlación entre la clasificación de un paciente entre los distintos Holter.

En el cuarto capítulo se ha comprobado que la circadianidad afecta al IAA, pues sigue una distribución aproximadamente sinusoidal a lo largo del día. Además, mediante la prueba del cosinor ajustamos de manera exitosa el comportamiento del IAA a una función sinusoidal, comprobando que el máximo del modelo ajustado se encuentra en

todos casos entre las 13:50 y las 14:31, una franja horaria claramente definida, lo cual, a su vez, favorece a la repetibilidad de la medida.

Se comprueba que el valor medio de la senoide ajustada, denominada MESOR, está altamente correlado con el IAA, por lo que decidimos utilizar ambos parámetros en el análisis de supervivencia.

Tras aplicar el estimador de Kaplan-Meier, se obtiene que “hora a hora” el MESOR presenta una mayor robustez que el IAA como índice de riesgo, pues somos capaces de identificar de una mejor forma a los pacientes de riesgo, aquellos que posteriormente han fallecido de muerte súbita cardiaca.

Sin embargo, como se ha visto en la última parte del análisis de supervivencia, la medida en un único Holter resulta específica pero poco sensible, ya que se ha comprobado que en muchos casos no se permite identificar a la población de riesgo completa. Sin embargo, tomando el valor más alto de los tres Holter, sí que se consigue identificar la población de riesgo, incluso en los grupos estratificados en función de la FE.

En conclusión, los resultados de este trabajo postulan la utilización de una medida como es el MESOR obtenido a partir del análisis circadiano ante el valor IAA, y sugieren que la sensibilidad puede aumentarse combinando los resultados de varios registros Holter.

6.2 LÍNEAS FUTURAS

Este trabajo pertenece a una investigación de mayor amplitud como es el estudio de alternancias en la onda T. La falta de tiempo y la necesidad de concluir el trabajo dejan en el aire algunos estudios que podrían llevarse a cabo en el futuro:

- La elevada desviación estándar de la correlación entre el ritmo cardíaco y el IAA nos sugiere que existen pacientes con una relación nula entre ambos parámetros, y otros que presentan un grado de correlación más elevado. Un posible estudio futuro podría ser comprobar quién tiene más riesgo, sí los que presentan una mayor correlación entre ritmo cardíaco e IAA, o los que menos.
- En algunos casos, en las evoluciones de AOT y ritmo cardíaco, parecía que hubiese dos picos en las horas centrales del día, por lo que un modelo con una senoide adicional a frecuencia doble, quizás podría caracterizar todavía mejor la circadianidad.
- Se ha observado que los valores de IAA van cambiando a lo largo del día. En un futuro trabajo se podría estudiar si el valor predictivo del índice ante el riesgo de muerte súbita cardiaca también cambia durante el día.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sociedad Española de Cardiología - *Por cada muerte por COVID-19 se producen al menos tres o cuatro por enfermedad cardiovascular* <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/11920-por-cada-muerte-por-covid-19-se-producen-al-menos-tres-o-cuatro-por-enfermedad-cardiovascular>
- [2] Leif Sörnmo, Pablo Laguna - *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*
- [3] J.P.Martínez Cortés - *Análisis de alternancias de Onda T en la señal electrocardiográfica* , 2005
- [4] *Insuficiencia cardíaca - Síntomas y causas* - Mayo Clinic.<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>
- [5] V. F. Alcalde Martínez, M. Jiménez Fernández, y N. Herrera Gómez - *Alternancia de la Onda T como marcador de riesgo en la miocardiopatía hipertrófica: Una revisión sistemática de la literatura*, 1.ª ed. Editorial Científica 3Ciencias, 2018
- [6] T. Lewis - *Notes upon alternation of the heart*, *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 4, n.º 2, pp. 141-144, ene. 1911
- [7] K Adachi, Y Ohnishi, T Shima, K Yamashiro, A Takei, N Tamura, and M Yokoyama - *Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999.
- [8] A A Armoundas, M Osaka, T Mela, D S Rosenbaum, J N Ruskin, H Garan, and R J Cohen - *T-wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias*. *The American Journal of Cardiology*.
- [9] A Armoundas, D Rosenbaum, J Ruskin, H Garan, and R Cohen - *Prognostic significance of electrical alternans versus signal averaged electrocardiography in predicting the outcome of electrophysiological testing and arrhythmia-free survival*. *Heart British Cardiac Society*, 1998.
- [10] N A Estes, G Michaud, D P Zipes, N El-Sherif, F J Venditti, D S Rosenbaum, P Albrecht, P J Wang, and R J Cohen - *Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias*. Technical Report 10, Department of Medicine, New England Medical Center Hospital, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02111, USA, 1997.
- [11] J. M. Smith, E. A. Clancy, C. R. Valeri, J. N. Ruskin, y R. J. Cohen - *Electrical alternans and cardiac electrical instability*, *Circulation*, vol. 77, n.º 1, pp. 110-121, ene. 1988.
- [12] B. D. Nearing y R. L. Verrier - *Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy*, *J Appl Physiol* (1985), vol. 92, n.º 2, pp. 541-549, feb. 2002.
- [13] V. Monasterio et al - *Average T-wave alternans activity in ambulatory ECG records predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure*, *Heart Rhythm*, vol. 9, n.º 3, pp. 383-389, mar. 2012.

- [14] V. Monasterio, G. D. Clifford, P. Laguna, y J. P. Martínez - *A Multilead Scheme Based on Periodic Component Analysis for T-Wave Alternans Analysis in the ECG*, *Ann Biomed Eng*, vol. 38, n.º 8, pp. 2532-2541, ago. 2010.
- [15] F. Palmieri *et al* - *ECG-based monitoring of blood potassium concentration: Periodic versus principal component as lead transformation for biomarker robustness*, *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68, p. 102719, jul. 2021.
- [16] F. Palmieri *et al* - *Potassium Monitoring from Multilead T-wave Morphology Changes during Hemodialysis: Periodic versus Principal Component Analysis*, presentado en 2020 Computing in Cardiology Conference, dic. 2020.
- [17] Sameni R, Jutten C, Shamsollahi MB - Multichannel electrocardiogram decomposition using periodic component analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008 Aug;55(8):1935-40. doi: 10.1109/TBME.2008.919714. PMID: 18632355.
- [18] A. Martin-Yebra *et al*- *Post-Ventricular Premature Contraction Phase Correction Improves the Predictive Value of Average T-Wave Alternans in Ambulatory ECG Recordings*, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 65, n.º 3, pp. 635-644, mar. 2018.
- [19] Monasterio Bazán, Violeta - *Multilead analysis of T-wave alternans in the electrocardiogram*, p. 156.
- [20] G. Moody and R. Mark- *Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program*.
- [21] L. Sörnmo - *Time-varying digital filtering of ECG baseline wander*, *Med Biol Eng Comput*, vol. 31, n.º 5, pp. 503-508, sep. 1993.
- [22] A. Martin Yebra - *Assessment of ventricular repolarization instability and cardiac risk stratification in different pathological and abnormal conditions*.
- [23] *Coeficiente de correlación de Pearson*, *Wikipedia, la enciclopedia libre*. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coeficiente_de_correlaci%C3%B3n_de_Pearson&oldid=132967855
- [24] *Coeficiente de correlación de Spearman* - *Wikipedia, la enciclopedia libre*. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coeficiente_de_correlaci%C3%B3n_de_Spearman&oldid=134597646
- [25] *Test de Wilcoxon Mann Whitney como alternativa al t-test*. https://www.cienciadedatos.net/documentos/17_mann%E2%80%93whitney_u_test.
- [26] *Kolmogorov–Smirnov test*, *Wikipedia*. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Kolmogorov%E2%80%93Smirnov_test&oldid=1028097865
- [27] *RPubs - Análisis gráfico de Bland-Altman*. https://rpubs.com/Cristina_Gil/B-A_analysis .
- [28] *Ritmos circadianos*. <https://www.nigms.nih.gov/education/factsheets/Pages/circadian-rhythms-spanish.aspx> .
- [29] G. Cornelissen - *Cosinor-based rhythmometry*, *Theor Biol Med Model*, vol. 11, p. 16, abr. 2014.
- [30] *Prueba exacta de Fisher* - *Wikipedia, la enciclopedia libre*. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Prueba_exacta_de_Fisher&oldid=133268356
- [31] *Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier* - Documentación de IBM. <https://www.ibm.com/docs/es/spss-statistics/SaaS?topic=statistics-kaplan-meier-survival-analysis>

- [32] J. C. Senar - *La Medición de la Repetibilidad y el Error de Medida*, p. 12.
- [33] M. M. Moreno, V. C. Payá, L. C. Jiménez, E. F. Rey, y J. M. Elvira, «6009-3 - IMPORTANCIA DE LA ALTERNANCIA DE LA ONDA T EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA», p. 1.
- [34] D. M. Bloomfield, R. C. Steinman, P. B. Namerow, M. Parides, J. Davidenko, E. S. Kaufman, T. Shinn, A. Curtis, J. Fontaine, D. Holmes, A. Russo, C. Tang, and J. T. Bigger - *Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum*.

