

PROYECTO FIN DE CARRERA

**CARACTERIZACIÓN DE LAS
ALTERNANCIAS DE ONDA T EN LA SEÑAL
ELECTROCARDIOGRÁFICA DURANTE
ISQUEMIA PROLONGADA DE MIOCARDIO
EN MODELO ANIMAL.**

Autora: ALBA PILAR MARTÍN YEBRA.

Director: DR. JUAN PABLO MARTÍNEZ CORTÉS.

Ingeniería de Telecomunicaciones.

Departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones.

Zaragoza, Septiembre de 2011.



**Centro
Politécnico Superior
Universidad Zaragoza**

Agradecimientos

Quiero decir que son muchas las personas que, directa o indirectamente, han aportado su granito de arena para que yo llegase hasta aquí y, desde aquí también, me gustaría darles un cariñoso agradecimiento. Es difícil nombrar a todos y cada uno de vosotros pues, afortunadamente, creo que habéis sido muchos. Gracias.

Especialmente sí quiero agradecer a Juan Pablo Martínez su paciencia, el tiempo y la dedicación que ha invertido en dirigir este proyecto. Sus consejos, su apoyo y, sobre todo, todo lo que he podido aprender de él y con él a lo largo de este año. Quiero acordarme también de Violeta Monasterio, quien me ayudó a dar los primeros pasos en este trabajo.

Llegar hasta aquí tampoco hubiera sido posible sin el cariño y apoyo incondicional de mi familia más cercana, especialmente de mis padres. Ellos han confiado en mí desde el primer día (más que yo) y siempre apostaron porque llegaría hasta aquí. Gracias.

Y por último, no quiero olvidarme de mis amigos, quienes han compartido conmigo los buenos y no tan buenos ratos pasados a lo largo de estos años. Siempre han conseguido que las alegrías fuesen dobles y las penas, la mitad.

Gracias por todo, de verdad.

CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERNANCIAS DE ONDA T EN LA SEÑAL ELECTROCARDIOGRÁFICA DURANTE ISQUEMIA PROLONGADA DE MIOCARDIO EN MODELO ANIMAL

RESUMEN

Una de las principales causas de mortalidad, sobre todo en países industrializados, la constituyen las afecciones cardiovasculares. Buena parte de estas muertes se deben a paros cardiacos inducidos por arritmias ventriculares malignas que aparecen de manera repentina, dando lugar a la comúnmente conocida como Muerte Súbita Cardiaca.

En este proyecto se han aplicado técnicas de procesado de la señal electrocardiográfica para el análisis y estimación de las alternancias de la onda T (AOT), asociadas a la isquemia aguda de miocardio. Estas alternancias se definen como una fluctuación consistente latido a latido de la amplitud, duración o morfología de la repolarización con un período de repetición de dos latidos y, a día de hoy, son consideradas como uno de los índices clínicos no invasivos más prometedores en la predicción de Muerte Súbita Cardiaca.

Este tipo de alternancia ha sido ya caracterizada en estudios con pacientes durante la oclusión de una de las arterias coronarias principales mediante PTCA, modelando así los primeros minutos de isquemia aguda en la zona ocluída. Nuestro objetivo en este proyecto ha sido estudiar y caracterizar las alternancias de la onda T durante oclusiones de mayor duración en un modelo animal, contando para ello con dos bases de datos diferentes. En la primera de ellas, se ha practicado a 29 cerdos durante 40 minutos una PTCA, ocluyendo la arteria descendente anterior izquierda (LAD). Disponemos de los registros en reposo, oclusión y reperfusión. La segunda de ellas cuenta con los registros de base y oclusión de 10 cerdos, monitorizando en este caso derivaciones de electrogramas intracavitarios tomados directamente en el seno coronario, los ventrículos izquierdo y derecho y el epicardio. En ambos casos, tanto los registros de control como los de oclusión han sido procesados utilizando un detector multiderivacional de alternancias, basado en el Análisis de las Componentes Periódicas (π CA) junto con el Método de Verosimilitud Laplaciano.

Así pues, hemos estudiado en ambas bases de datos la presencia, evolución temporal así como la distribución espacial de la AOT. Ambos resultados han resultado muy coherentes, así como con estudios anteriores. Además hemos podido caracterizar este fenómeno desde el interior del músculo cardiaco. Adicionalmente, se ha estudiado la relación de esta AOT con la presencia de arritmias durante la oclusión.

Índice general

1	Introducción y alcance del proyecto.	1
1.1	Antecedentes y motivación.	1
1.2	La señal electrocardiográfica.	2
1.3	Alternancias de onda T.	5
1.4	Objetivos y alcance del proyecto.	7
1.5	Organización de la memoria.	8
2	Métodos y bases de datos para el estudio.	9
2.1	Detector de Alternancias de Onda T utilizado.	9
2.1.1	Método Laplacian Likelihood Ratio.	10
2.1.2	Proceso de detección y estimación de las AOT.	11
2.2	Métodos estadísticos.	14
2.3	Bases de datos para el estudio.	15
2.3.1	Base de datos de la Universidad de Lund.	15
2.3.2	Base de datos del MGH.	15
3	Caracterización y análisis de las AOT en la primera base de datos de Lund.	17
3.1	Introducción.	17
3.2	Caracterización de la AOT en isquemia prolongada de miocardio.	18
3.2.1	Prevalencia de la AOT.	18
3.2.2	Evolución temporal de la AOT durante la oclusión.	18
3.2.3	Estudio del ritmo cardiaco.	21
3.2.4	Distribución espacial de la AOT.	23
3.2.5	Forma de onda de la AOT.	24
3.3	Estudio de los episodios de arritmia y posible relación con las AOT.	25
3.3.1	Introducción.	25
3.3.2	Evolución de las arritmias.	26

3.3.3	Estudio y relación con otros parámetros.	27
3.3.4	Relación con la presencia de alternancias.	28
4	Caracterización y análisis de las AOT en electrogramas intracavitarios.	31
4.1	Introducción.	31
4.2	Estudio Multiderivacional por grupos de derivaciones.	32
4.2.1	Grupo de derivaciones ECG de superficie.	32
4.2.2	Grupo de derivaciones CS.	33
4.2.3	Grupo de derivaciones EPI.	33
4.2.4	Grupo de derivaciones RV.	33
4.2.5	Grupo de derivaciones LV.	34
4.2.6	Evolución temporal de la AOT a lo largo de la oclusión. . .	36
4.2.7	Estudio del ritmo cardiaco.	38
4.2.8	Forma de onda de la AOT.	39
4.3	Estudio de sensibilidad de derivaciones individuales.	39
5	Conclusiones y líneas futuras.	43
5.1	Líneas futuras de trabajo.	45
Bibliografía		47
A	Anatomía del corazón.	51
B	Umbrales de detección utilizados.	55
B.1	Base de datos de Lund.	55
B.2	Estudio multiderivacional en la base de datos del MGH.	55
B.3	Estudio monoderivacional de las derivaciones unipolares en la base de datos del MGH.	56
B.4	Estudio monoderivacional bipolar de campo lejano en la base de datos del MGH.	56
B.5	Estudio monoderivacional bipolar de campo cercano en la base de datos del MGH.	56
B.6	Estudio multiderivacional combinando los grupos de derivaciones CS y RV.	57
C	Resultados de caracterizaciones previas hechas en humanos.	59

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	iii
D Distribución de la alternancia en cada registro y para cada grupo de derivaciones.	63
E Representación de las AOT en el resto de grupos.	85

Índice de figuras

1.1	Señal ECG con ondas e intervalos principales	3
1.2	Posición de los electrodos en el plano frontal y red de resistencias para la toma de derivaciones bipolares y aumentadas. Los electrodos R, L y F forman el triángulo de Einthoven	4
1.3	Posición de los electrodos en el plano transversal para la toma de derivaciones precordiales	4
1.4	(a) Señal ECG con AOT. (b) Superposición de dos latidos consecutivos. (c) Forma de onda de la AOT: diferencia entre los latidos pares e impares.	6
2.1	(a) Ocho derivaciones independientes de un ECG real, con $200 \mu\text{V}$ de AOT añadidos artificialmente, y que no resultan visibles al ojo humano debido al ruido. (b) Señal (a) transformada aplicando el método PCA (Principal Component Analysis). Puesto que en este caso la amplitud de AOT es elevada, es posible diferenciarla en T2, pero no en T1. (c) Señal (a) tras el proceso de transformación con el método π CA. La alternancia es claramente visible en T1	12
2.2	Esquema del proceso de detección de AOT	12
3.1	Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión	20
3.2	Perfil de AOT de dos registros a lo largo de los 40 minutos de oclusión. En rojo, la alternancia válida	20
3.3	Número de registros totales (línea continua) y número de registros con AOT (barras) a lo largo del tiempo de oclusión	21
3.4	Comportamiento promedio del intervalo RR a lo largo de la oclusión coronaria (media \pm desviación estándar)	23
3.5	Perfil de la amplitud de la alternancia media normalizada en los registros de oclusión por derivaciones (media \pm desviación estándar)	24

3.6	Promedio del eje eléctrico normalizado de la AOT en oclusión proyectado en los tres planos: frontal, transversal y sagital. El punto representa el vector medio y el sector circular representa ± 1 desviación estándar en el ángulo y el radio	25
3.7	Distribución de la AOT promedio normalizada de todos los registros de oclusión a partir del punto fiducial del QRS (valor medio \pm desviación estándar)	26
3.8	Correlación entre la amplitud máxima de AOT y la zona infartada (ratio IS), así como el área de riesgo (ratio AAR).	28
3.9	Infarct Size ratio en función de la AOT máxima para cada sujeto .	29
4.1	Representación de la amplitud de AOT promedio normalizada en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones LV . .	37
4.2	Número de registros con AOT en oclusión (barras) respecto del número total de registros (línea continua) para el grupo de derivaciones LV	37
4.3	Comportamiento medio del intervalo RR a lo largo de la oclusión coronaria (media \pm desviación estándar)	38
4.4	Promedio de la forma de onda alternante normalizada a partir del punto fiducial del QRS para el grupo RV. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar de la forma de onda alternante	39
4.5	Tasas de detección para cada uno de los grupos de análisis teniendo en cuenta todos los registros de oclusión, y definida como el porcentaje total de latidos detectados con AOT respecto al total de latidos en oclusión	41
4.6	Valor medio de la amplitud de AOT del total de registros de oclusión y para cada uno de los grupos de estudio (<i>media \pm std</i>)	42
A.1	Anatomía coronaria del corazón	52
A.2	Sección del corazón que muestra el sistema de conducción del impulso eléctrico	53
C.1	Distribución normalizada por derivaciones de la amplitud de AOT promediada en cada subgrupo según la arteria ocluída. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar	60

C.2	Promedio del eje eléctrico normalizado de la AOT en función de la arteria ocluída. Se representan las proyecciones en los planos fronta, transversal y sagital. Los sectores circulares cubren 2 desviaciones estándar de la magnitud y ángulo del eje eléctrico en cada plano	61
C.3	Promedio de las formas de onda alternantes normalizadas, para cada arteria ocluída. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar de las formas de onda alternantes	61
E.1	Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones de ECG de superficie a partir del punto fiducial del QRS	85
E.2	Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones ECG de superficie	86
E.3	Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones CS a partir del punto fiducial del QRS	86
E.4	Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones CS	87
E.5	Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones EPI a partir del punto fiducial del QRS	87
E.6	Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones EPI	88
E.7	Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones LV a partir del punto fiducial del QRS	88
E.8	Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones RV	89

Indice de tablas

4.1	Valores RMS máximos de amplitud de AOT para cada registro y según el grupo dederivaciones	35
4.2	Tasa de detección y sensibilidad de cada uno de los grupos definidos a partir del gold standard	36
B.1	Umbrales GLRT utilizado en la base de datos de Lund	55
B.2	Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio multiderivacional	55
B.3	Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional unipolar	56
B.4	Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional bipolar de campo lejano	56
B.5	Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional bipolar de campo cercano	56
B.6	Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH para el estudio de combinación de derivaciones de los grupos CS y RV	57

Capítulo 1

Introducción y alcance del proyecto.

1.1 Antecedentes y motivación.

Una de las principales causas de mortalidad, sobre todo en países industrializados, la constituyen las afecciones cardiovasculares. Según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en su informe “Defunciones según la Causa de Muerte 2008”, en España este tipo de afecciones está a la cabeza como principal causa de mortalidad, representando un 31.7 % del total de defunciones.

Buena parte de estas muertes se deben a paros cardiacos inducidos por arritmias ventriculares malignas, que provocan la muerte de manera repentina al poco tiempo de manifestarse los primeros síntomas, lo que se conoce como Muerte Súbita Cardiaca (MSC). Su origen se debe a diversas patologías, principalmente la enfermedad coronaria, siendo el infarto de miocardio o la isquemia sus principales consecuencias.

Es notable el impacto, tanto social como económico, que tienen este tipo de afecciones e, inevitablemente, despiertan la preocupación por reducir la prevalencia de las mismas. Es por esto que cualquier aporte en su pronta detección y diagnóstico cuenta con un gran interés social.

A día de hoy, son varios los métodos usados, tanto para el diagnóstico como su tratamiento, pero no todos ellos tienen justificado su uso e implantación de manera generalizada, por los riesgos y costes que pueden llegar a occasionar. Entre ellos se encuentran el desfibrilador automático implantable (DAI), muy eficaz por un lado,

pero se trata de un método invasivo y de elevados costes. Como paso previo a su implantación, suele realizarse un Estudio Electrofisiológico (EEF), con el que se comprueba si se pueden inducir arritmias estimulando de manera controlada el corazón, pero sigue tratándose de un método invasivo y con coste elevado, lo que hace imposible su generalización.

Podemos deducir que existe una gran necesidad de desarrollar nuevas técnicas de detección no invasivas, y a partir de éstas poder ir estratificando pacientes según el grado de riesgo de arritmia que presenten. De esta manera, los métodos antes mencionados sólo se llevarían a cabo en casos exclusivamente necesarios, ahorrando en riesgos y costes.

En los últimos años hemos podido observar importantes avances en uno de los principales campos de investigación centrado en la colaboración entre medicina e ingeniería (ingeniería biomédica), en el que se desarrollan técnicas y aplicaciones con excelentes resultados, principalmente en temas relacionados con el procesado de la señales biomédicas y, entre ellas, la señal electrocardiográfica (ECG). A partir de ésta se han definido varios índices no invasivos de arritmia, como son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la frecuencia de latidos ventriculares prematuros (PVC) en registros Holter, la presencia de potenciales tardíos en ECG, la duración del QRS, la dispersión del intervalo QT, parámetros relacionados con la variabilidad del ritmo cardíaco [7] [20] y, es en estos últimos años, que está cobrando gran importancia el estudio de las Alternancias de Onda T (AOT) como un índice prometedor de riesgo de MSC, que será el tema central de nuestro proyecto.

1.2 La señal electrocardiográfica.

La señal electrocardiográfica o electrocardiograma (ECG) es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón medida sobre la superficie del cuerpo (en el Apéndice A se puede encontrar una breve descripción del corazón y del funcionamiento del sistema de conducción eléctrico). Se trata de una prueba no invasiva y sencilla, de bajo coste y gran utilidad. En sus diferentes versiones, como pueden ser el ECG de 12 derivaciones, la prueba de esfuerzo o el registro Holter, es la exploración más común en el estudio y diagnóstico de patologías cardíacas.

La señal ECG presenta un comportamiento repetitivo sincronizado con los latidos del corazón. En cada uno de estos ciclos se suceden una serie de ondas, denotadas con letras (P, Q, R, S, T), siguiendo un orden temporal de aparición y que representan las distintas fases del latido.

En la Figura 1.1 podemos ver un fragmento de señal ECG correspondiente a dos latidos normales donde se definen las ondas e intervalos importantes para el estudio y diagnóstico. Cualquier cambio en la morfología de alguna de estas ondas puede ser indicador de la presencia de una patología, aunque debemos indicar también que resulta insensible a otras muchas y un ECG normal no excluye de la presencia de alguna de ellas. En este proyecto nos interesaremos principalmente en la morfología y periodicidad de la Onda T.

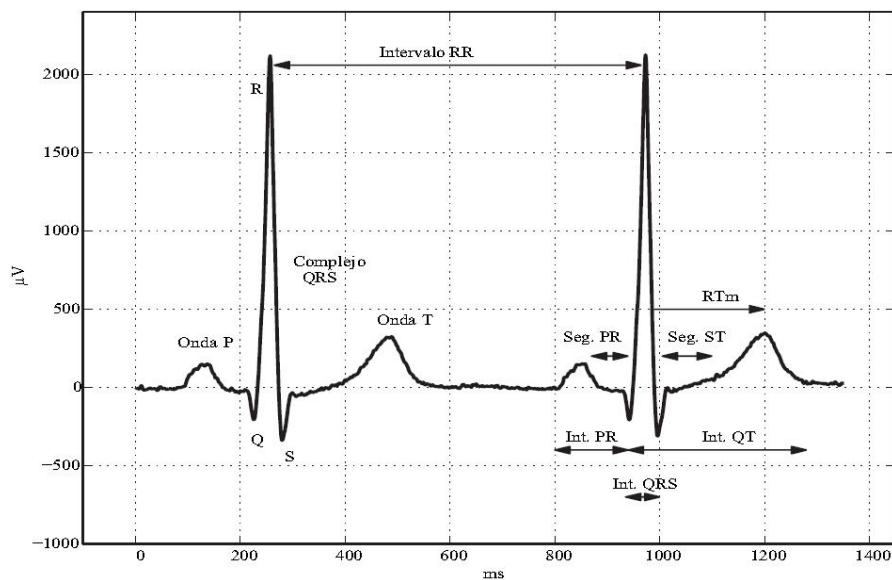


Figura 1.1. Señal ECG con ondas e intervalos principales.

La adquisición de la señal ECG se realiza a través de electrodos, los cuales se colocan sobre el cuerpo del paciente. La tensión medida se corresponde con la diferencia de potencial entre dos electrodos. En medicina, es necesario establecer un estándar para la localización de los electrodos y que todas las medidas puedan ser comparadas. Este estándar se define con la ayuda de las llamadas derivaciones. Para realizar un ECG estándar de 12 derivaciones, que es la práctica más común, son necesarios 10 electrodos.

Estas doce derivaciones se dividen en:

- **Derivaciones bipolares:** Designadas por I, II y III. Son registradas a partir de cuatro electrodos colocados en el plano frontal del cuerpo, en ambos brazos y piernas, como puede verse en la Figura 1.2. El electrodo colocado en la pierna derecha actúa como referencia.
- **Derivaciones unipolares aumentadas:** (aVL, aVR y aVF) Tomadas también en el plano frontal, a partir de los mismos electrodos que las

anteriores y usando una red de resistencias de manera que se obtiene la diferencia entre un punto del triángulo de Einthoven y el valor medio del potencial de los otros dos (Figura 1.2).

- **Derivaciones unipolares precordiales:** (V1, V2, V3, V4, V5, y V6) registran la actividad cardíaca en el plano transversal al torso (Figura 1.3).

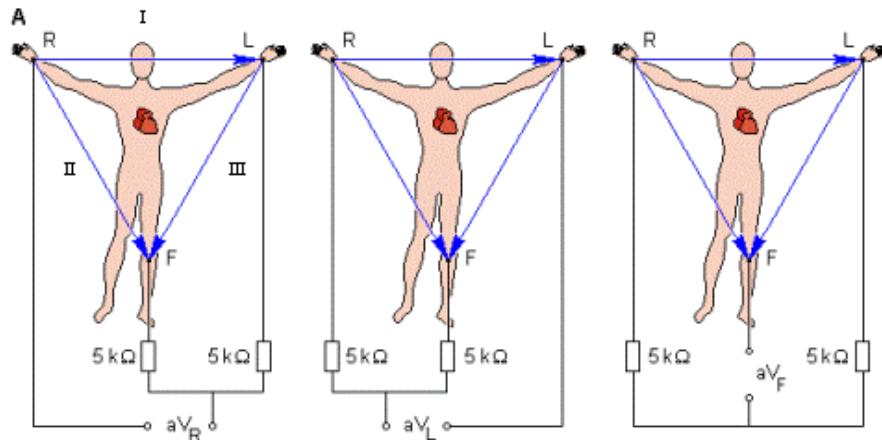


Figura 1.2. Posición de los electrodos en el plano frontal y red de resistencias para la toma de derivaciones bipolares y aumentadas. Los electrodos R, L y F forman el triángulo de Einthoven.

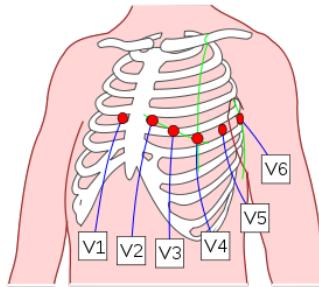


Figura 1.3. Posición de los electrodos en el plano transversal para la toma de derivaciones precordiales.

De estas doce derivaciones, ocho de ellas son independientes (V1-V6, I y II) y las otras cuatro pueden calcularse a partir de ellas.

Además, en este proyecto contamos con señales de Electrograma intracavitario (EGM), esto es, tomadas directamente del músculo cardíaco de manera invasiva. Este registro se lleva a cabo introduciendo un catéter decapolar (con 10 electrodos), conducido a través de las venas yugulares y arterias y venas femorales hasta llegar a la zona que se quiere monitorizar, que en nuestro caso serán: los ventrículos izquierdo y derecho, el seno coronario y el epicardio.

En este tipo de registros, las señales obtenidas pueden ser unipolares o bipolares de campo lejano (si se obtienen a partir de electrodos alejados entre sí) o cercano (si los electrodos son adyacentes). Debe tenerse en cuenta que en este caso no existe una localización estándar para los electrodos como es el caso del ECG de superficie.

Este tipo de señales constituye el principio básico de detección de un DAI, ya que es la señal a la que se puede acceder desde mismo. A partir de ellas se pretende diagnosticar el ritmo causante que activa el dispositivo implantable.

Disponer de este tipo de señales nos permitirá caracterizar el fenómeno de las alternancias directamente desde el corazón, análisis que a día de hoy, que tengamos constancia, no se está realizando en un DAI. Además podremos comparar los resultados obtenidos con el ECG estándar, lo cual consideramos interesante.

Y, finalmente, para una mejor comprensión de la memoria se describen a continuación dos tipos de patologías cardíacas:

- **Arritmias:** Se considera arritmia a toda irregularidad en el ritmo natural del corazón, debida a cambios en la inicialización del impulso del nodo sinusal o a problemas del sistema conductor entre aurículas y ventrículos. Las arritmias, a su vez, se subdividen en ventriculares o supraventriculares, dependiendo dónde éstas sean generadas. Atendiendo a la velocidad de aparición de los latidos, se clasifican en bradicardia (ritmo muy lento, inferior a 60 latidos por minuto), taquicardia (frecuencia cardiaca superior a las 100 pulsaciones por minuto, de diversos orígenes) y, la más grave de todas, fibrilación (latidos rápidos y no coordinados, que son contracciones de fibras musculares cardíacas individuales).
- **Isquemia e infarto de miocardio:** La isquemia tienen lugar cuando el flujo sanguíneo rico en oxígeno es insuficiente en una región del músculo cardíaco, quedando las células parcialmente dañadas. Cuando esta insuficiencia se convierte en ausencia o se prolonga durante mucho tiempo, puede dar lugar a la muerte del tejido cardíaco y, consecuentemente, al infarto de miocardio. En el ECG, se reflejan en una elevación o depresión anormal del segmento ST la primera, y con la presencia de la onda Q con una duración mayor a 40 ms y amplitud superior a los 0.2 mV el segundo.

1.3 Alternancias de onda T.

La alternancia de la onda T (AOT) se define como la fluctuación consistente latido a latido de la amplitud, duración o morfología de la repolarización del

ventrículo (segmento ST y onda T), con un periodo de dos latidos ([2], [24]).

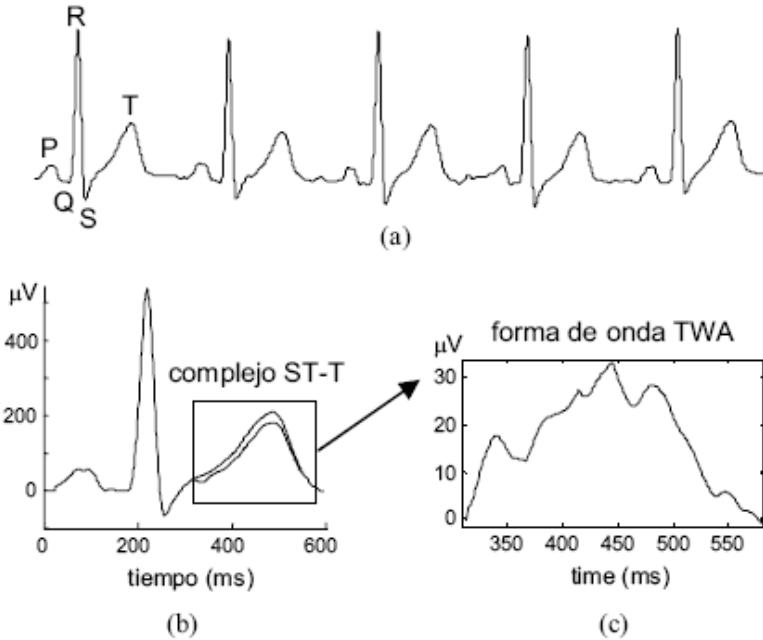


Figura 1.4. (a) Señal ECG con AOT. (b) Superposición de dos latidos consecutivos. (c) Forma de onda de la AOT: diferencia entre los latidos pares e impares..

Aunque los primeros estudios que describen este fenómeno datan de principios de siglo XX ([13]), no fue hasta los años 80 cuando por primera vez se toman medidas de alternancias no visibles al ojo humano, del orden del microvoltio, analizando la señal con un ordenador [3]. A partir de entonces, se comprobó que estas pequeñas alternancias eran bastante frecuentes y, gracias a estudios posteriores, hoy día son reconocidas como indicador de inestabilidad eléctrica.

En esta última década, numerosos trabajos ([1],[5],[4],[6],[8],[10],[21]) han ido relacionando la presencia de AOT con el riesgo de padecer arritmias ventriculares malignas, convirtiéndose en un índice prometedor, barato y no invasivo de estratificación de pacientes según su riesgo de muerte súbita cardíaca, facilitando la decisión sobre su tratamiento.

Los métodos más conocidos y extendidos de detección de AOT son el Método Espectral (*Spectral Method*, SM) ([24],[21]), basado en el análisis espectral lineal y el método de la media móvil modificada (*Modified Movil Average Method*, MMAM) [19]. El uso de ambos métodos de manera generalizada se debe a que se encuentran implementados en equipos clínicos. A pesar de ello, la detección de este fenómeno resulta una tarea difícil, ya que estas alternancias son, generalmente, del orden de

microvoltios, incluso menores que el nivel de ruido, por lo que en ocasiones pueden aparecer enmascaradas por éste. Es por esto que se precisa de métodos avanzados de procesado de señal para conseguir así solventar este problema.

A día de hoy, se han establecido cinco indicadores para determinar la presencia de AOT: la magnitud y fase, la evolución temporal de esta alternancia, la distribución a lo largo de la onda T y su distribución espacial entre las distintas derivaciones del ECG.

Existen numerosos estudios en los que la presencia de AOT en episodios de isquemia, angina de Prinzmetal, intervenciones de PTCA y en pacientes post-infarto ha quedado bien patente ([9],[10],[11],[12],[24],[26]). Pero, a pesar de que parece bastante evidente la relación entre AOT con el riesgo de padecer arritmias malignas y MSC, todavía no está claro si se corresponde con una relación causa-efecto entre ellas o, por el contrario, ambas son causa de una misma anomalía.

1.4 Objetivos y alcance del proyecto.

El objetivo principal de este proyecto es el estudio y caracterización de las Alternancias de Ondas T en la señal electrocardiográfica durante isquemia prolongada de miocardio en un modelo animal aplicando técnicas de procesado de señal, así como estudiar las relaciones espacio-temporales entre ambos fenómenos.

Contamos con dos bases de datos animales, a cuyos sujetos (cerdos) se les ha practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), insertando un catéter especial (tubo largo y hueco) dentro de una de las arterias coronarias. Este catéter tiene un balón diminuto en la punta que se infla, provocando la oclusión de la arteria y conduciendo a un modelado de isquemia inducida. En este caso contamos con la ventaja de conocer tanto la posición como la duración de esta isquemia. Estas bases de datos tienen registrada la señal ECG en estado de reposo (base), oclusión (inflado del globo) y reperfusión (desinflado del globo) de la coronaria. El periodo medio de oclusión es de 40 minutos en la primera de ellas y no tan prolongada y de duración variable en la segunda, siendo, en cualquier caso, el tiempo de oclusión mucho mayor del que podemos encontrar en cualquier estudio con sujetos humanos. Esto nos permitirá estudiar la evolución y comportamiento de este fenómeno alternante durante mayor tiempo, además de relacionarlo con la presencia de arritmias (fibrilación y taquicardia ventricular) durante la oclusión, si las hay.

Realizaremos un pre-procesado de la señal y posteriormente adaptaremos

un detector de alternancias multiderivacional para aplicarlo a estas señales, desarrollado por el grupo de investigación GTC. A partir de sus resultados estudiaremos la prevalencia y amplitud de estas AOT durante la oclusión coronaria y al final de la misma. Compararemos también con estudios ya hechos en humanos y otros estudios sobre la presencia de arritmias durante isquemia.

1.5 Organización de la memoria.

El resto de la memoria se encuentra organizada de la siguiente manera:

- En el capítulo dos se describen los métodos y materiales utilizados así como una breve descripción de las bases de datos utilizadas para el estudio.
- A lo largo del capítulo tres se lleva a cabo una caracterización de las alternancias de onda T presentes durante isquemia prolongada en la primera de las bases de datos, registrada por la universidad de Lund. Además, se estudia de manera breve la posible relación de este fenómeno con la presencia de arritmias en algunos de los sujetos.
- El capítulo cuatro, análogamente al capítulo 3, recoge la caracterización de las AOT durante isquemia prolongada en electrogramas intracavitarios, registrados por el MGH.
- Por último, en el capítulo cinco se recopilan las conclusiones y las posibles líneas futuras de trabajo que se pueden llevar a cabo.

Capítulo 2

Métodos y bases de datos para el estudio.

2.1 Detector de Alternancias de Onda T utilizado.

Como hemos indicado en la sección 1.3, la presencia AOT en la señal ECG es considerada como un índice prometedor de riesgo de padecer MSC e indicador de inestabilidad eléctrica en la repolarización ventricular, de manera que puede ser una gran ayuda en el tratamiento y posterior diagnóstico de cardiopatías malignas y, actualmente, en la selección de pacientes que necesitan de un DAI.

A día de hoy se han desarrollado varias técnicas de detección de AOT, como los métodos SM y MMAM, de carácter comercial, y ya citados anteriormente, pero tal y como se ha comentado también, éstos quedan limitados ante la presencia de ruido.

Con el fin de mejorar la detección de estas pequeñas alternancias, desde el Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones (GTC) de la Universidad de Zaragoza se han propuesto nuevos métodos de detección, como el Test de Verosimilitudes Laplaciano (*Laplacian Likelihood Ratio*, LLR) ([14],[15]), un método que ha resultado más robusto ante la presencia del ruido y con el que se obtienen mejoras en la detección, y el método basado en el Análisis de las Componentes Periódicas (*Periodic Component Analysis*, π CA) [16]. Se trata de un esquema de análisis multiderivacional que considera la redundancia espacial que presenta la señal ECG en todas sus derivaciones como ventaja y que propone una transformación de la

señal, de manera que se maximice su estructura periódica a la frecuencia de la AOT. Combinando ambos métodos ha quedado demostrado que se mejoran notablemente los resultados obtenidos usando cualquier técnica que analice cada derivación de manera independiente (análisis moniderivacional o *single-lead*)

2.1.1 Método Laplacian Likelihood Ratio.

El método LLR ([14],[15]) calcula latido a latido la estimación de máxima verosimilitud (*Maximun likelihood estimation*, MLE) de las AOT asumiendo un modelo de ruido Laplaciano. Utiliza un detector basado en el test del cociente de verosimilitudes generalizado (*Generalized likelihood ratio test*, GLRT) para la decisión.

Sea K 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 define como:

$$\mathbf{x}_{k,l} = [x_{k,l}(0) \dots x_{k,l}(N-1)]^T \quad (2.1)$$

El modelo LLR asume cada complejo de la siguiente manera (en notación vectorial):

$$\mathbf{x}_{k,l} = \mathbf{s}_l + \frac{1}{2} \mathbf{a}(-1)^k + \mathbf{v}_{k,l} \quad (2.2)$$

donde \mathbf{s}_l es la componente repetitiva del segmento ST-T cada latido, \mathbf{a}_l la componente alternante, definida como la diferencia entre los latidos pares e impares y $\mathbf{v}_{k,l}$ el ruido.

En primer lugar, se elimina esta componente repetitiva con un filtrado de tendencias, calculando la diferencia entre un latido y el anterior:

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

Asumiendo como hemos dicho anteriormente, que el ruido es laplaciano con media nula y desviación estándar σ_l desconocida, el MLE de \mathbf{a}_l para este modelo ([14],[15]) es:

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

La amplitud de AOT se calcula con el valor RMS de la forma de onda de AOT:

$$\mathbf{V}_l = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \hat{a}_l^2(n)} \quad (2.5)$$

El cálculo y estimación de la forma de onda de la AOT, \mathbf{a}_l , nos permitirá conocer la manera en la que la amplitud se distribuye a lo largo de todo el complejo ST-T, que también podrá aportar información útil en cuanto al riesgo de padecer arritmias [18].

El estadístico de detección \mathbf{Z} obtenido a partir del GLRT:

$$\mathbf{Z}_l = \frac{\sqrt{2}}{\hat{\sigma}_l} \sum_{n=0}^{N-1} \left(\sum_{k=0}^{K-1} \left| x'_{k,l}(n) \right| - \sum_{k=0}^{K-1} \left| x'_{k,l}(n) - \hat{a}_l(n)(-1)^k \right| \right) \quad (2.6)$$

donde $\hat{\sigma}_l$ es el MLE de la desviación estándar del ruido.

$$\hat{\sigma}_l = \frac{\sqrt{2}}{2NK} \sum_{k=0}^{K-1} \| \mathbf{x}'_{k,l} - \hat{\mathbf{a}}_l(n)(-1)^k \|_1 \quad (2.7)$$

puede interpretarse como una medida de la relación señal alternante a ruido. Para tomar la decisión, se establece un umbral mínimo de decisión γ , de manera que si $\mathbf{Z} \geq \gamma$ en alguna de las derivaciones transformadas, se considera que la señal presenta AOT.

2.1.2 Proceso de detección y estimación de las AOT.

Para la realización de este proyecto de investigación utilizaremos el método LLR combinado con el detector basado en el Análisis de las Componentes Periódicas, π CA, el cual diferencia las AOT de las componentes no alternantes siguiendo un criterio periódico, puesto que esta alternancia se caracteriza principalmente por ser una fluctuación periódica de la onda T cada dos latidos. Este método fue usado por primera vez en [23] y aplicado más tarde a la señal ECG [22]. Pues bien, se ha demostrado que ofrece mejores resultados en cuanto a potencia de AOT detectada y estimación de la forma de onda alternante, así como en la capacidad de diferenciar entre sujetos sanos de pacientes con isquemia.

El proceso de detección se divide en cinco etapas: Preprocesado de la señal, transformación, detección de AOT, reconstrucción y estimación de la AOT (véase Figura 2.2).

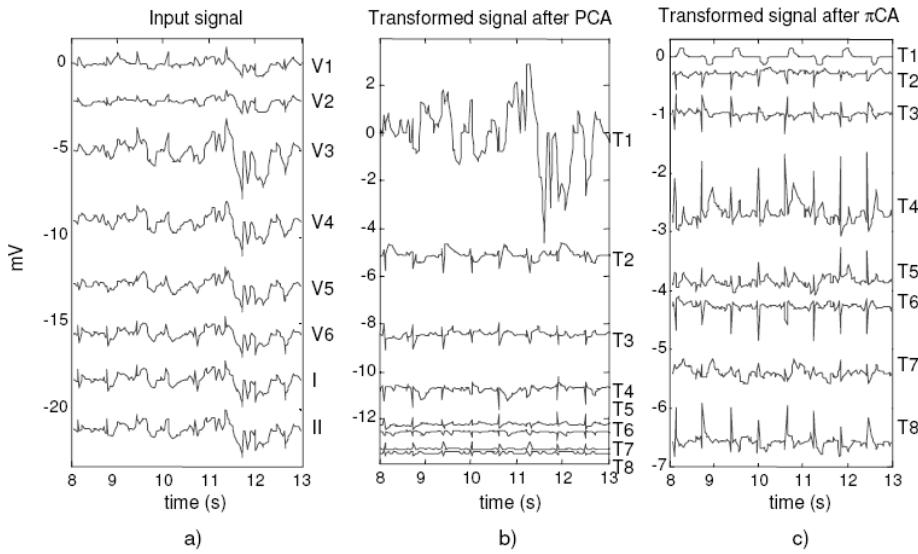


Figura 2.1. (a) Ocho derivaciones independientes de un ECG real, con $200 \mu V$ de AOT añadidos artificialmente, y que no resultan visibles al ojo humano debido al ruido. (b) Señal (a) transformada aplicando el método PCA (Principal Component Analysis). Puesto que en este caso la amplitud de AOT es elevada, es posible diferenciarla en T2, pero no en T1. (c) Señal (a) tras el proceso de transformación con el método πCA. La alternancia es claramente visible en T1.

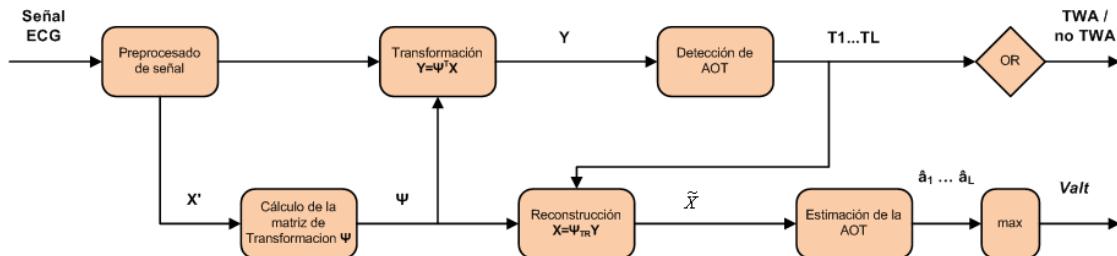


Figura 2.2. Esquema del proceso de detección de AOT.

En la etapa de preprocessado, se acondiciona la señal ECG para ser tratada posteriormente (detección de QRS, eliminación de la linea de base, diezmado y eliminación de las componentes repetitivas a lo largo de todo el registro) obteniendo la señal X' , que almacena las muestras de cada latido, k , para cada derivación, l , y a partir ella se calcula la matriz de transformación Ψ . El proceso completo de detección se lleva a cabo a partir de las 8 derivaciones independientes del registro ECG (I,II, V1-V6), pues las demás aportan información redundante y sólo supondría un mayor coste computacional (y, por tanto, mayor tiempo de procesado). Será en esta etapa y en la posterior, de detección, en las que principalmente centraremos el estudio.

El proceso de transformación consiste en encontrar una transformación lineal de la señal X' en otra $\mathbf{Y} = \Psi^T X'$, con el objetivo de obtener una mejora de la relación de la componente alterna a ruido (ASNR). En la matriz \mathbf{Y} obtenemos las nuevas derivaciones transformadas, que denotaremos como Tl , ($l=1\dots L$) (Figura 2.1 (c)). Utilizando la técnica de detección π CA, la matriz de transformación Ψ ha de ser tal que se maximice la estructura periódica de la señal a la frecuencia de la AOT que, como hemos comentado anteriormente, es periódica de periodo $\mathbf{m}=2$ latidos (frecuencia de 0,5 ciclos por latido). Para ello, la Ecuación 2.8 debe ser mínima:

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

siendo \mathbf{w} el vector de coeficientes de la transformación.

Podemos reescribir la Ecuación 2.8 (de acuerdo a [22]) de manera que:

$$\epsilon(\mathbf{w}, m) = \frac{\mathbf{w}^T \mathbf{A}_{X'}(m) \mathbf{w}}{\mathbf{w}^T \mathbf{R}_{X'} \mathbf{w}} \quad (2.9)$$

donde $\mathbf{R}_{X'}$ es la matriz de correlación espacial de la señal X' , definida en 2.10:

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

y $\mathbf{A}_{X'}(m)$ es la correlación espacial de $(X^{(m)'} - X')$ estimada:

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

Puede demostrarse que vector \mathbf{w} que minimiza la Ecuación 2.9 viene dado por el vector propio correspondiente al valor propio más pequeño del par $(\mathbf{A}_{X'}(m), \mathbf{R}_{X'})$ ([22],[23]). Por tanto, la matriz de transformación Ψ se corresponde con la matriz de vectores propios asociados a todos los valores propios de $(\mathbf{A}_{X'}(m), \mathbf{R}_{X'})$ y puesto que estos autovalores se encuentran ordenados en orden ascendente, las principales componentes periódicas se obtendrán proyectadas en la primera derivación transformada de la señal \mathbf{Y} (ver como ejemplo la Figura 2.1 (c)).

Una vez obtenida dicha señal, es necesario decidir si la señal presenta o no AOT. Para ello se aplica el método LLR, descrito anteriormente. En nuestro caso, el umbral γ se ha elegido de manera que sólo el 5% del GLRT obtenido en los registros de control presente AOT (es decir, se limita la probabilidad de falsa alarma al un 5%). Los umbrales utilizados para cada estudio se encuentran adjuntos en el Apéndice B.

Tras la detección de episodios, hemos llevado a cabo un post-procesado de estos resultados, estableciendo no solo un umbral en amplitud, si no también en tiempo. De todos los episodios con AOT sólo consideraremos válidos aquellos que sean episodios de, al menos, 64 latidos consecutivos, a los que denominaremos episodios largos, y no consideraremos relevantes episodios de menos latidos. Además, permitiremos cierta tolerancia, y si dos episodios largos quedan separados por menos de 14 latidos, los consideraremos como un único episodio largo. (Todos estos parámetros han sido elegidos de forma heurística, teniendo en cuenta la ventana de análisis y la visualización de resultados preliminares).

Como última etapa del proceso, a partir de la señal transformada y con la matriz de transformación, se reconstruye la señal a sus derivaciones originales con el fin de que resulten clínicamente interpretables. En este proceso se consideran sólo aquellas derivaciones transformadas que presentan AOT, insertando ceros en las filas correspondientes de la matriz de transformación en las que no se ha detectado AOT, ψ_{TR} . Esta señal reconstruida se obtiene según la Ecuación 2.12:

$$\tilde{\mathbf{X}} = \psi_{TR} \mathbf{Y} \quad (2.12)$$

La obtención de las 8 derivaciones linealmente independientes utilizadas en el proceso resulta inmediata, y a partir de ellas calcularemos las 4 restantes (la bipolar III y las tres aumentadas aVL, aVR y aVF).

Todos los resultados obtenidos en el proceso de detección se presentan como una media \pm una desviación estándar. Tanto el procesado de los datos como su posterior visualización se ha llevado a cabo en el entorno de trabajo de Matlab.

2.2 Métodos estadísticos.

Para evaluar la significación de los resultados obtenidos en los estudios, se han utilizado diversas pruebas o tests estadísticos. El test de McNemar se ha usado para comparar las prevalencias entre los registros de base y oclusión. Para evaluar las diferencias de medias de variables cuantitativas entre grupos se ha utilizado el test de la t de Student, salvo para evaluar diferencias de amplitud de AOT, donde, dada la falta de normalidad de esta variable, se usó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para comparar los cambios de RR entre los registros de base y oclusión (pareados) se ha utilizado el test no paramétrico de Wilcoxon. Para la correlación entre variables cuantitativas, se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson. Definimos la significación estadística como $p < 0.05$. Todos estos estudios

se han realizado con la ayuda del software informático SPSS, herramienta de análisis estadístico.

2.3 Bases de datos para el estudio.

Para llevar a cabo nuestro estudio, contamos con dos bases de datos animales pertenecientes a dos estudios diferentes. Aclarar que ambos estudios cumplen con las normas establecidas en la “Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio”, aprobada por el National Institutes of Health (NIH, USA) y fueron aprobados también por el comité ético de investigación animal.

2.3.1 Base de datos de la Universidad de Lund.

En la primera de las bases de datos, que estudiaremos durante la primera parte del proyecto, se recogen los registros de la señal ECG en los estados de control, oclusión y reperfusión de 29 cerdos. El registro se llevó a cabo en el Centro Biomédico de la Universidad de Lund (Suecia, 2009-2010).

A los 29 animales se les practicó una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) provocando una isquemia inducida (que desembocará en infarto de miocardio) en la arteria descendente anterior izquierda (*Left Anterior Descendet*, LAD) y cuya oclusión duró 40 minutos, (salvo en uno de ellos, que duró unos 20 minutos). Todos ellos estuvieron monitorizados antes, durante y después de la intervención, de manera que se registraron las seis derivaciones unipolares precordiales (V1-V6), las tres frontales aumentadas (aVL, aVF, aVR) y las tres frontales bipolares (I, II y III). Para ello se utilizó un monitor de ECG de 12 derivaciones (“Kardiotechnica-04-8m”, Incart, St. Petersburg, Rusia), con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y una resolución en amplitud de 1,4 μ V.

2.3.2 Base de datos del MGH.

Para completar el estudio, caracterizamos el fenómeno de las AOT en una segunda base de datos, también animal, la cual cuenta con los registros del ECG en control y oclusión de 10 cerdos. Este registro se lleva a cabo en el Laboratorio de Electrofisiología Animal del Hospital General de Massachusetts (*Massachusetts General Hospital*, MGH), por un equipo de la División de Ciencias de la Salud y Tecnología Harvard-MIT.

En estos registros el periodo de oclusión es variable, de los 4.5 a los 21.5 minutos, y la arteria ocluída es la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX, *Left Circunflex*). En este caso, se han registrado dos derivaciones de ECG de superficie (II y V4), y otras 12 derivaciones unipolares tomadas directamente de manera invasiva sobre el músculo coronario, colocando un catéter decapolar en el ventrículo derecho (*Right Ventricle*, RV), seno coronario (*Coronary Sinus*, CS), ventrículo izquierdo (*Left Ventricle*, LV) y el epicardio (*Epicardial space*, EPI) y utilizando el sistema de adquisición de datos *Prucka Cardiolab* (General Electric), con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de amplitud variable según la localización del catéter.

Además, esta base de datos está completada con 4 derivaciones bipolares de campo lejano (una por cateter) resultado de la combinación de dos unipolares separadas entre 2.7 y 3.6 cm y otras 4 bipolares de campo cercano, sustrayendo pares de derivaciones unipolares adyacentes (separadas no más de 0.3 cm).

Capítulo 3

Caracterización y análisis de las AOT en la primera base de datos de Lund.

3.1 Introducción.

Nuestro objetivo en este capítulo es la caracterización espacio-temporal de las alternancias de onda T (AOT) en el ECG estándar durante isquemia aguda inducida por una PTCA en un modelo animal.

En nuestra base de datos (Lund) contamos con los registros en estado de control, oclusión de la arteria LAD y reperfusión coronaria. A partir de ellos pretendemos estudiar la prevalencia y magnitud de la AOT, así como caracterizar su evolución durante los primeros 40 minutos de oclusión coronaria. Además, estudiaremos la distribución de la AOT medida en las 12 derivaciones. Los resultados obtenidos se compararán con estudios similares realizados en humanos (evidentemente de mucha menos duración).

3.2 Caracterización de la AOT en isquemia prolongada de miocardio.

3.2.1 Prevalencia de la AOT.

Se han detectado episodios de AOT en 27 de los 29 registros de oclusión con los que contamos (93.1 %), mientras que en los registros de control encontramos un episodio significativo de unos 7 minutos de duración y tres menos importantes, todos ellos de menos de dos minutos de duración. En total, cuatro registros (13.7%) (test de McNemar, $p<0,001$).

Para los registros de oclusión, la duración media del inflado de globo ha sido de $39,5 \pm 3,76$ minutos. Se aprecia un aumento significativo del ritmo cardiaco de los registros de base a los de oclusión (ritmo cardiaco medio en base: $76,64 \pm 18,39$ ppm, en oclusión: $82,55 \pm 20,76$ ppm, *test de Wilcoxon*, $p = 0,02$). La amplitud RMS máxima de AOT en los registros de control ha sido de $88.46 \mu\text{V}$ en uno de los registros, mientras que en los otros tres no supera los $33 \mu\text{V}$, siendo el episodio de mayor duración el de menor amplitud ($17.36 \mu\text{V}$). En los registros de oclusión, esta amplitud varía entre los $44.71 \mu\text{V}$ a los $831.4 \mu\text{V}$ (media \pm std: $264,96 \pm 175,63 \mu\text{V}$, mediana: $255.55 \mu\text{V}$).

3.2.2 Evolución temporal de la AOT durante la oclusión.

Para realizar este estudio hemos considerado los episodios de AOT detectados en la primera derivación del dominio transformado (nuestra matriz **Y**) teniendo en cuenta que las componentes periódicas quedan proyectadas principalmente en ésta (como se puede comprobar en la Figura 2.1) y tras haber comprobado que no se han encontrado diferencias considerables respecto a tomar todas las derivaciones transformadas.

La duración de los episodios de AOT detectados se encuentra entre los 2.26 minutos a episodios de 32 minutos en un solo registro (no siempre continuos), siendo la duración media de $14,01 \pm 8,07$ min. En cuanto a los instantes de aparición de los episodios, se observa que la aparición de las AOT tiene lugar desde el primer minuto hasta 10.71 minutos tras el inflado del globo (media y desviación: $5,42 \pm 3,35$ min), teniendo sólo dos registros en los que apareció a lo largo del primer minuto, 10 entre el primer y el quinto minuto y 15 registros de los 5 a 10 minutos tras la oclusión.

El momento de desaparición de los episodios de AOT oscila entre los 5.97

minutos llegando hasta el final de la misma (40.37 minutos), teniendo lugar, en media, a los $25,86 \pm 9,27$ min. Sólo uno de ellos termina antes de los 10 primeros minutos de la oclusión, 7 (24.13 %) entre los 10 y 20 primeros minutos, 11 (37.93 %) de los 20 a los 30 minutos de inflado y el resto (8 registros, 27.58 %) en los últimos 10 minutos. Destacar que los dos episodios que más tarde desaparecen (minuto 39.5 y 40.37 respectivamente), tras el desinflado, en la fase de reperfusión, la alternancia no continúa y presentan arritmias (TV/FV) a los 150 y 20 segundos respectivamente.

Durante la reperfusión (desinflado del balón en la arteria de la coronaria), hay que esperar hasta los 4 minutos para detectar AOT en uno de ellos y sólo en cinco sujetos se ha detectado AOT antes de los 10 minutos tras el desinflado. Hasta el minuto 25, un total de 12 de los 29 registros (41.37 %) han presentado AOT con una duración máxima del episodio de 4 minutos, desapareciendo a partir de este momento en todos los casos de estudio.

En la Figura 3.1 representamos el comportamiento medio cada 30 segundos de la amplitud de AOT de todos los registros de oclusión con los que contamos. Para el promediado de cada medio minuto, hemos considerado aquellos valores medios de AOT sólo cuando el registro presenta AOT durante, al menos, 15 de los 30 segundos de procesado. En caso contrario, se considera que no hay alternancia y se le asigna un valor de 0 μ V. El comportamiento observado es que la amplitud alcanza un primer máximo a los cinco minutos de la oclusión, con un valor de 32 μ V. Despues decrece durante un minuto y vuelve a crecer, alcanzando un segundo máximo absoluto a los 12 minutos de 92 μ V. A los 24 minutos del inflado, se observa que el valor de la amplitud cae a los niveles que se tenían a los dos primeros minutos.

En caracterizaciones previas de este fenómeno en humanos [15] ya se había observado cómo se alcanzaba un primer máximo entre los cuatro y cinco primeros minutos, pero debemos mencionar que el segundo máximo no está reportado en la literatura. Hay que tener en cuenta que los experimentos similares en humanos se reducen a 1-2 minutos (y en los casos más extremos a 5 minutos).

Si este análisis lo hacemos sujeto a sujeto observamos que, en la mayoría de los casos, aparecen también dos máximos de amplitud de AOT, un primero entre los 5-7 minutos y el segundo alrededor de los 15-20 minutos. En la Figura 3.2 pueden verse dos ejemplos de ello.

Caracterizamos ahora el número de registros que presentan AOT durante la oclusión (Figura 3.3). Vemos que hay un comportamiento muy similar hasta los 25 primeros minutos: el número de registros va aumentando de 1 a 11 en los

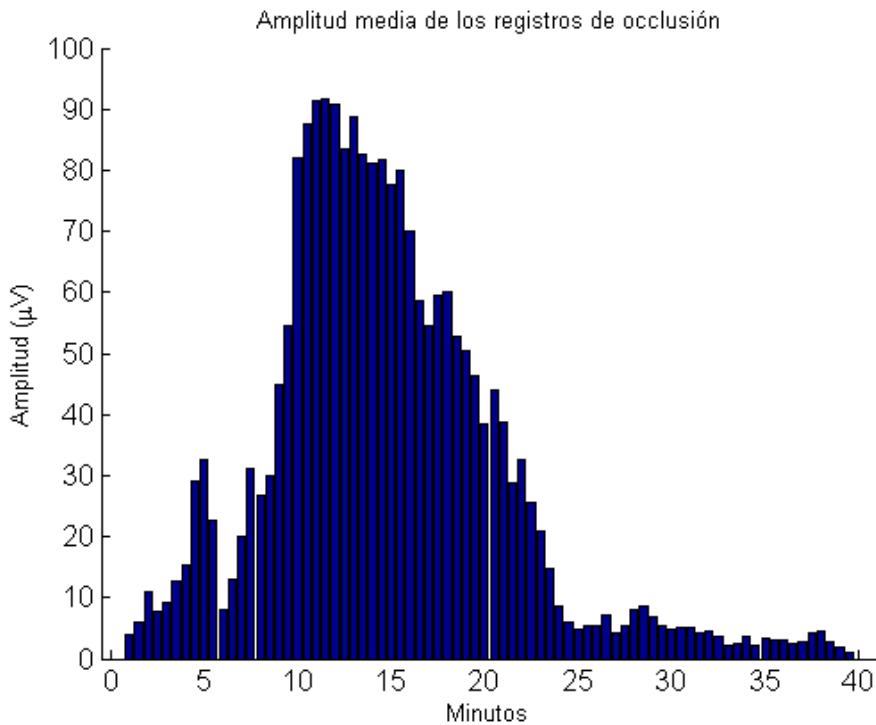


Figura 3.1. Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de occlusión.

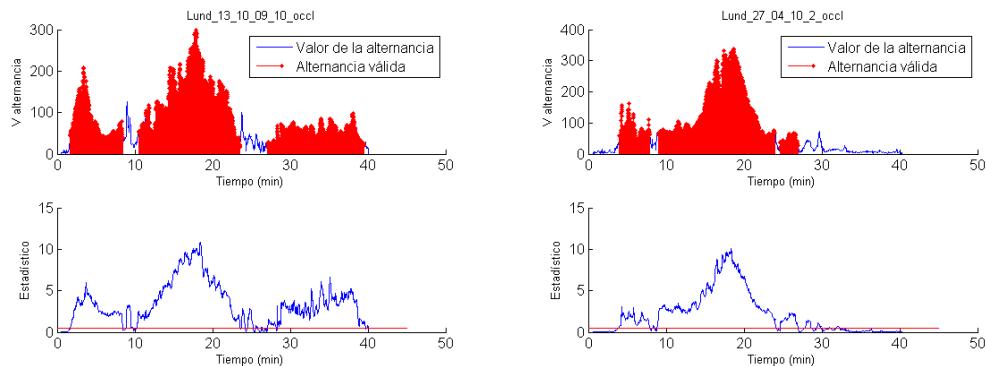


Figura 3.2. Perfil de AOT de dos registros a lo largo de los 40 minutos de occlusión. En rojo, la alternancia válida.

primeros 4.5 minutos, después disminuye hasta 8 en el minuto 7 y a partir de ahí va creciendo, alcanzando el máximo a los 11 minutos, siendo un total de 24 los registros que presentan AOT. Éste se encuentra por encima de 14 hasta el minuto 22, instante en el que cae rápidamente. Se observa otro pequeño máximo a los 28 minutos (10 registros), no superando los 5 registros en los últimos diez minutos. Tan sólo uno llega hasta el minuto 40.

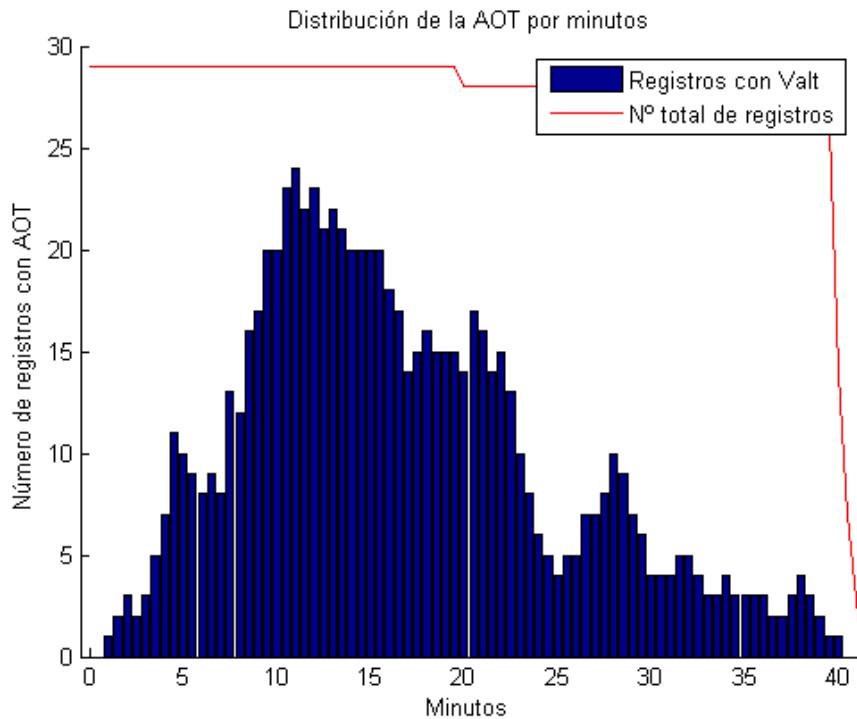


Figura 3.3. Número de registros totales (línea continua) y número de registros con AOT (barras) a lo largo del tiempo de oclusión.

3.2.3 Estudio del ritmo cardíaco.

Consideramos que es importante también la caracterización del ritmo cardíaco a lo largo de la intervención, puesto que este fenómeno se sabe que aparece asociado también a frecuencias cardíacas elevadas ([17]). Como se indicó al principio, se observa un pequeño incremento significativo del número de pulsaciones, en media, de los registros de base a la oclusión (de 76 a 82 ppm, *test de Wilcoxon*, $p = 0,02$), pero nos interesa conocer cuál es el comportamiento de este ritmo a lo largo de los 40 minutos de la oclusión, para compararlo con el patrón que siguen las AOT entre otras.

En la Figura 3.4, tenemos una representación del RR promedio y la desviación estándar para todos los registros de oclusión cada medio minuto. Se observa un suave incremento de RR a partir del minuto 8 que tiende a ser máximo en torno a los 20 minutos y a partir de ahí parece descender. Esta tendencia resulta significativa entre el minuto 1 y este máximo (*test de Wilcoxon* entre el minuto 1 y el minuto 20, $p = 0,044$) no así entre el minuto 20 y el 40 (*test de Wilcoxon* entre el minuto 20 y el minuto 40, $p = 0,638$) ni entre el momento inicial y el final (*test de Wilcoxon* entre el minuto 1 y el minuto 40, $p = 0,249$). La línea

roja discontinua nos representa el valor de RR medio en los registros de control. Se puede observar cómo el ritmo cardiaco se ve acelerado, en media, durante la oclusión. Se ha realizado también un test de significación entre el RR en el último minuto de los registros de control con el RR del primer minuto de la oclusión y en éste sí ha resultado ser significativa la bajada (*test de Wilcoxon*, $p = 0,028$), aunque cabe destacar que ésta resulta ser, en media, de $0,76 \pm 0,19$ segundos en control a $0,755 \pm 0,17$ segundos durante el primer minuto de la oclusión. Esto es, hay una aceleración significativa del ritmo (aumento de pulsaciones, bajada del ratio RR) pero muy pequeña, de la cual cabe esperar que la presencia de AOT en oclusión no se deba a este incremento.

En cualquier caso, aunque el ritmo cardiaco a partir del cual las AOT dejan de tener validez como indicador de MSC es todavía objeto de estudio [25], en la práctica se suele utilizar un valor entre 110-120 ppm [17] (correspondiente con $RR = 0,54 - 0,5$ s), y se puede comprobar en la gráfica como en ningún caso, éste queda por debajo de este nivel. El ritmo se encuentra dentro de la normalidad de estado de reposo (un RR medio de 0,75 segundos, que es el valor medio mínimo que encontramos, se corresponde con 80 ppm, notablemente por debajo de las 110 ppm).

Si lo relacionamos ahora con la amplitud de AOT (Figura 3.1), observamos que, si bien entorno al primer máximo de amplitud (minuto cinco) la frecuencia cardíaca también resulta ser máxima ($RR = 0,75$ s, 80 ppm en media) en el segundo y máximo absoluto (minuto 12 de la oclusión) el ritmo se ve decelerado ($RR = 0,8$ s, 75 ppm). Y tras el minuto 20 hasta el 30, que el número de pulsaciones se aumentado, la amplitud comienza a descender de manera rápida desde los $40 \mu V$ hasta niveles inferiores a los $10 \mu V$. No podemos determinar, por tanto, ninguna relación clara entre el valor de la amplitud de AOT con el ritmo cardiaco.

Un comportamiento parecido encontramos si comparamos con el número de registros que presentan AOT. Cuando el ritmo cardiaco tiende a ser más lento (podemos decir que entre los 10 y los 20 minutos de la oclusión) es cuando mayor número de registros presentan AOT (máximo absoluto a los 11 minutos con 24 registros).

Concluimos, por tanto, descartando que la presencia de AOT se deba a las variaciones del ritmo cardiaco.

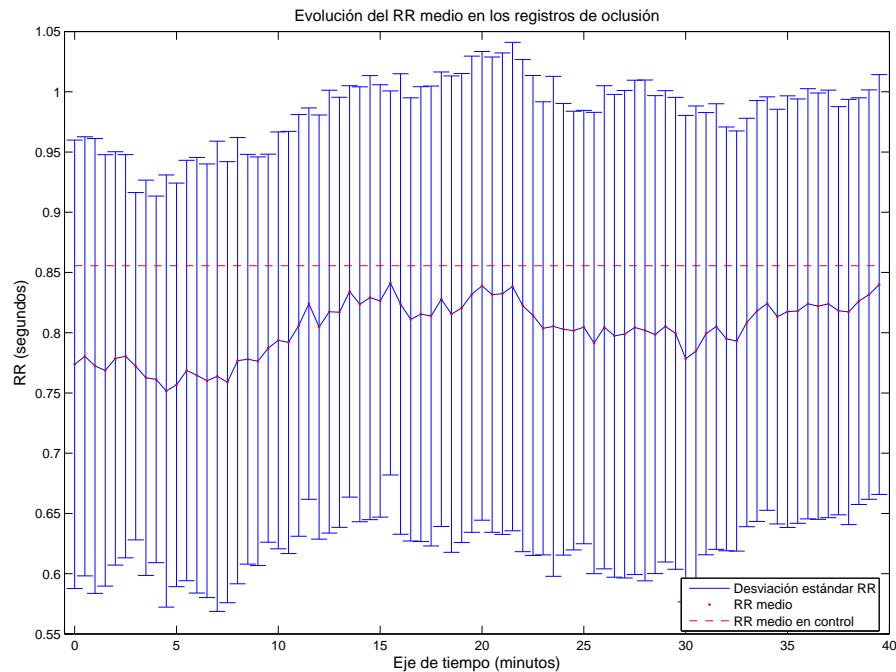


Figura 3.4. Comportamiento promedio del intervalo RR a lo largo de la oclusión coronaria (media \pm desviación estándar).

3.2.4 Distribución espacial de la AOT.

Hacemos ahora un estudio de la distribución de ésta amplitud de AOT en las doce derivaciones estándar, con el fin de encontrar una relación entre la zona de isquemia/infartada (en este caso, la arteria LAD) y las posiciones donde la AOT es predominante. Hemos de reconstruir la señal desde el dominio transformado al sistema de 12 derivaciones estándar, de manera que los resultados sean clínicamente útiles y a partir de éstas estudiar la localización (etapa de reconstrucción).

Buscando un perfil medio de todos los registros de oclusión (ver Figura 3.5), encontramos que las dos derivaciones de mayor amplitud resultan ser las derivaciones precordiales anteriores V3 y V4, que viendo su posición resulta coherente con la zona dañada, pues estas derivaciones monitorizan principalmente la pared anterior del ventrículo izquierdo y se corresponden con las derivaciones más cercanas a la región del miocardio que riega la arteria LAD. Además, decir que estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios de caracterización de AOT en humanos [15] y el perfil de oclusión se corresponde también con el perfil obtenido para esta misma arteria coronaria (véase también la Figura C.1 (a) del Apéndice C).

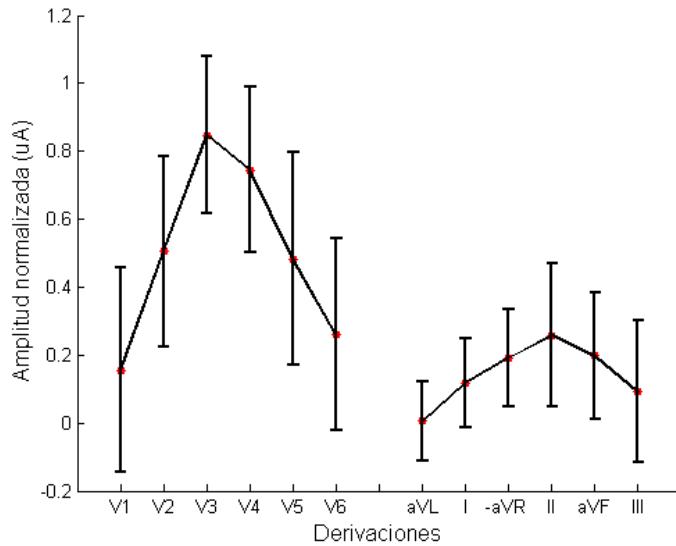


Figura 3.5. Perfil de la amplitud de la alternancia media normalizada en los registros de oclusión por derivaciones (media ± desviación estándar).

Se ha representado el perfil normalizado puesto que la amplitud de AOT se mueve en un amplio rango de valores, con el fin de evitar que las amplitudes mayores enmascaren a las más pequeñas al hacer el promedio. De esta manera, el valor máximo en cada registro es 1 y el resto queda definido en relación a él.

Así mismo, representamos las proyecciones del eje eléctrico normalizado de la alternancia tanto en el plano frontal como el transversal y el sagital (plano XY, plano XZ, plano YZ) (Figura 3.6). Para ello, a partir de las 8 derivaciones independientes y la matriz inversa de Dower (matriz de transformación) obtenemos las tres derivaciones de Frank (X,Y,Z), que nos permiten, por su disposición, una representación espacial del ECG, ya que recogen la actividad cardiaca en tres ejes perpendiculares entre sí. Los sectores circulares representan dos desviaciones estándar tanto en la magnitud del radio, como del ángulo. De nuevo, se puede comprobar que las orientaciones del eje eléctrico resultan coíncidentes con otras caracterizaciones hechas en humanos, anteriormente citadas (la figura perteneciente al artículo citado se encuentra adjunta en el Apéndice C, Figura C.2).

3.2.5 Forma de onda de la AOT.

La distribución de la alternancia durante el periodo de repolarización ha sido hasta ahora muy poco estudiada, ya que la mayoría de métodos de detección utilizados, si bien miden la amplitud RMS de la AOT latido a latido, no estiman su forma de onda.

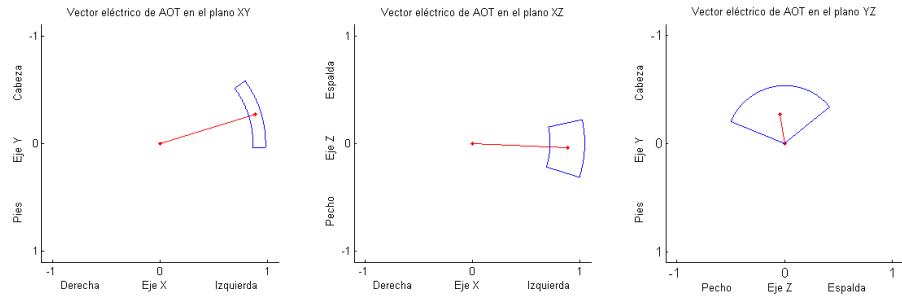


Figura 3.6. Promedio del eje eléctrico normalizado de la AOT en oclusión proyectado en los tres planos: frontal, transversal y sagital. El punto representa el vector medio y el sector circular representa ± 1 desviación estándar en el ángulo y el radio.

En la Figura 3.7 tenemos una representación de la forma de onda alterna media a partir del punto fiducial del complejo QRS. Las líneas verdes limitan el complejo ST-T. Vemos como la alternancia queda limitada a los primeros 300-350 ms tras el origen siendo máxima a los 200 ms, resultado comparable con la onda obtenida para esta misma arteria ocluída en otros estudios [15] (ver Figura C.3 en el Apéndice C).

3.3 Estudio de los episodios de arritmia y posible relación con las AOT.

3.3.1 Introducción.

Durante los cuarenta minutos de la oclusión, numerosos sujetos han padecido episodios de arritmias, llegando incluso a necesitar desfibrilación manual. Concretamente 18 de los 29 cerdos presentan taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) en una o varias ocasiones y a todos ellos se les ha conectado a un desfibrilador externo para reestablecer el ritmo cardíaco. Tras la oclusión, en la etapa de reperfusión de la coronaria, también 14 de ellos desarrollaron arritmias. A lo largo de este capítulo, intentaremos buscar una posible relación entre la presencia

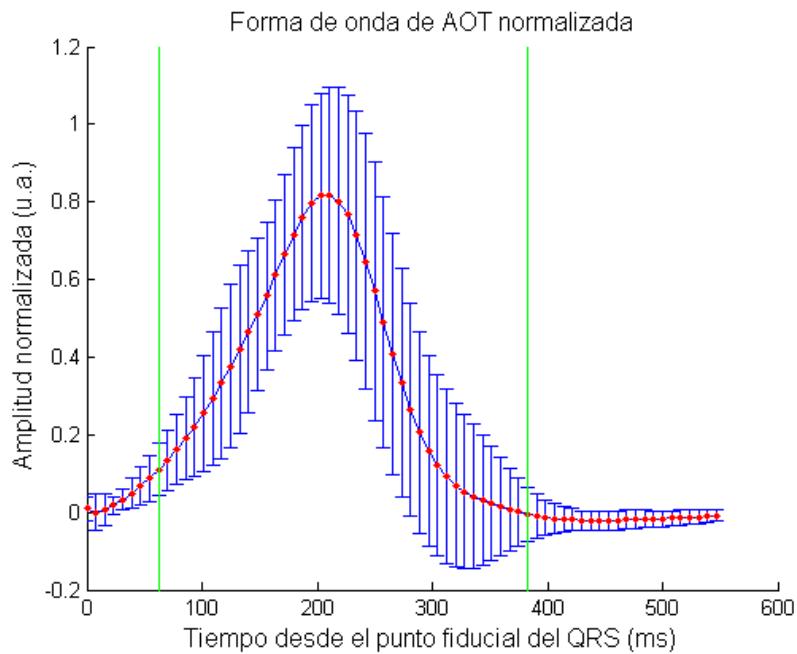


Figura 3.7. Distribución de la AOT promedio normalizada de todos los registros de oclusión a partir del punto fiducial del QRS (valor medio \pm desviación estándar).

de alternancia y los episodios de TV/FV, así como con otros datos con los que contamos, como la porción de masa del ventrículo izquierdo infartada (muerte del tejido cardiaco) (Infarct Size, IS) y el área de riesgo (Area at Risk, AAR), definida como la porción de masa del ventrículo izquierdo que sufre insuficiencia de flujo sanguíneo rico en oxígeno durante un episodio de isquemia. Ambos ratios han sido obtenidos en el periodo de reperfusión por métodos de bioimagen (resonancia coronaria magnética y tomografía).

3.3.2 Evolución de las arritmias.

En primer lugar, hemos establecido una clasificación de los registros de oclusión según han tenido lugar estos episodios, diferenciando 4 grandes grupos:

1. **Fibrilación en los primeros 7 minutos sin AOT previa.** Siete de los 18 registros que presentan FV/TV desarrollan estos episodios en los primeros 7 minutos de la oclusión, teniendo lugar en 6 de ellos antes a los 3 minutos tras el inflado. A su vez, se han podido distinguir dos subgrupos, según presentaban o no episodios de AOT o nuevas FV/TV posteriormente.
 - (a) Presentan AOT posteriormente: 6 registros.

- (b) Presentan nuevos episodios de FV/TV: 1 registro, en el cual no se detecta AOT.

2. AOT con fibrilación posterior. En este grupo hemos incluído aquellos registros en los que la FV/TV tiene lugar tras un episodio de AOT detectado (11 registros restantes). Ha resultado interesante estudiar qué sucede con la AOT en los minutos próximos a la aparición de la arritmia. En general, se han detectado tres comportamientos diferentes:

- (a) La alternancia desaparece antes de desencadenarse la arritmia: un sólo registro.
- (b) Hay AOT hasta el instante de inicio de la arritmia: 3 registros.
- (c) Se detectan cambios de ritmo que hacen que desaparezca la AOT o ésta no se pueda medir: 7 registros.

3. AOT sin fibrilación. Diez son los sujetos que presentan AOT y no han desarrollado episodios de arritmias durante la oclusión.

4. No AOT ni fibrilación. Contamos con un único registro en el que no hay AOT ni FV/TV.

Como se ha comentado, 18 de los sujetos (62 %) han padecido arritmias a lo largo de la oclusión. De estos 18, 6 de ellos las padecieron en los cinco primeros minutos, 2 entre los minutos 5 y 10. 5 episodios aparecieron de los 10 a los 20 minutos del inflado, 4 fibrilaciones entre los 20 y los 30 y sólo una a lo largo de los últimos 10 minutos. El instante medio de aparición es a los $13,25 \pm 9,6$ minutos (mediana: 15,15 minutos). Podemos decir que estudiando la señal en las proximidades de la fibrilación, se observa en general que el segmento S-T está muy elevado y el ritmo cardíaco es rápido (100-120 ppm).

En cuanto a los registros de reperfusión, de los 14 animales que presentan TV/FV, 12 de ellos tienen lugar durante los 5 primeros minutos de la reperfusión de la coronaria y los otros dos antes de los 20. ($media \pm std : 2,63 \pm 4,422$ minutos, mediana: 54 segundos).

3.3.3 Estudio y relación con otros parámetros.

Disponemos de otros datos de interés, como son el IS y el AAR en relación a la masa del ventrículo izquierdo, ya definidos, los cuales fueron tomados durante la etapa de reperfusión mediante resonancia coronaria magnética el primero y por

tomografía el segundo. Estos datos no están disponibles para todos los sujetos, pero estudiaremos la posible relación con la presencia de arritmias y alternancias para aquellos que sí disponemos.

Concretamente, contamos con el AAR de 12 animales seleccionados para un estudio posterior, y el IS de éstos 12 y 11 más.

Resulta significativa las diferencias de medida en el tamaño de la zona infartada (IS) entre los grupos con y sin arritmias (prueba t de Student, $p = 0,011$), pero no en el caso del ratio AAR (prueba de la t de Student, $p = 0,157$). Sin embargo, la correlación es importante entre ambos ratios IS-AAR (correlación de Pearson, $r = 0,82$, $p = 0,001$)

3.3.4 Relación con la presencia de alternancias.

En primer lugar, estudiamos la posible correlación entre la amplitud máxima de AOT con el IS y el AAR medidos:

Correlaciones

		Correlaciones	
		TWA_max	IS_ratio
TWA_max	Correlación de Pearson	1	,486*
	Sig. (bilateral)		,019
	N	29	23
IS_ratio	Correlación de Pearson	,486*	1
	Sig. (bilateral)	,019	
	N	23	23

		Correlaciones	
		TWA_max	AreaAR_ratio
TWA_max	Correlación de Pearson	1	,481
	Sig. (bilateral)		,113
	N	29	12
AreaAR_ratio	Correlación de Pearson	,481	1
	Sig. (bilateral)	,113	
	N	12	12

*. La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Figura 3.8. Correlación entre la amplitud máxima de AOT y la zona infartada (ratio IS), así como el área de riesgo (ratio AAR)..

Viendo las tablas anteriores, comprobamos como sí resulta significativa la relación entre los dos primeros, pero no así con el área de riesgo. Sin embargo no hay diferencias significativas si tenemos en cuenta el tiempo de inicio de la AOT en el registro (Correlación de Pearson, $r = 0,21$ en el caso del ratio IS y $r = 0,48$ para el AAR, con $p = 0,337$ y $p = 0,115$ respectivamente). Tampoco resulta significativa la relación entre esta amplitud de AOT con la presencia de arritmias (prueba de Mann-Whitney, $p = 0,271$).

En la Figura 3.9 podemos observar la relación entre la amplitud máxima de alternancia en cada sujeto con el ratio IS. Hemos clasificado a los animales en dos grupos: los que fueron seleccionados para el estudio posterior (verde) y los que no (azul). Indicados con asterisco rojo están aquellos que padecieron arritmias durante la oclusión. La relación lineal parece ajustarse a los sujetos de estudio, apareciendo

una mayor dispersión al incluir el resto. Aún así, como hemos afirmado antes, la correlación resulta significativa.

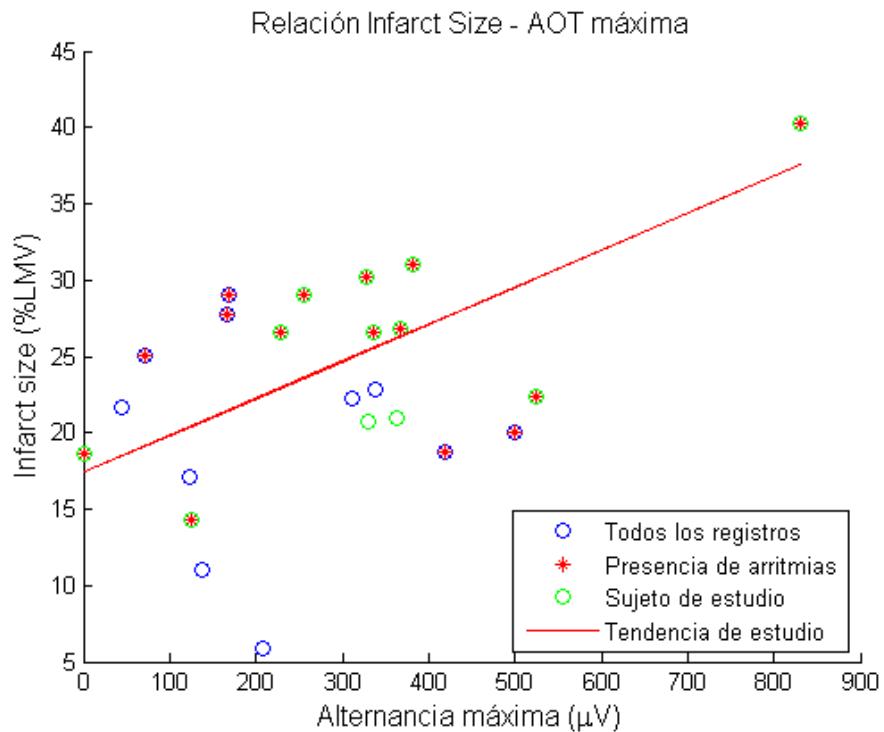


Figura 3.9. Infarct Size ratio en función de la AOT máxima para cada sujeto.

En resumen, podemos concluir el capítulo diciendo que hemos estudiado la evolución temporal de la amplitud media de AOT para todos los registros, observándose que ésta presenta un primer máximo a los 5 minutos tras el inflado de globo, alcanzándose un segundo máximo absoluto a los 12 minutos, de $92 \mu\text{V}$. En un análisis sujeto a sujeto, esta amplitud también presenta dos máximos: uno entre los 5-7 minutos y el segundo en torno a los 15-20. En cuanto al número de registros con AOT, el comportamiento es muy similar, alcanzando el máximo de 24 registros a los 11 minutos tras el inflado. Tras un análisis del ritmo cardiaco, si bien se observa un aumento significativo de la frecuencia cardiaca de los registros de base a oclusión, ésta se encuentra dentro de los niveles de reposo y comparando con la evolución de la amplitud, cuando ésta es máxima, el ritmo no lo es, por lo que podemos descartar la idea de que la presencia de AOT se deba a este incremento. En cuanto a la distribución espacial y a la forma de onda estimada, los resultados, en media, han resultado coherentes con la zona dañada así como con caracterizaciones previas en humanos.

Estudiando a la presencia de arritmias en oclusión, hemos comprobado que resulta significativas las diferencias medidas en el tamaño de la zona infartada

(IS) entre sujetos con arritmias y sin ellas, no así con el área de riesgo (AAR) ni con la amplitud de AOT máxima, si bien los ratios IS y AAR están fuertemente correlados. Hemos encontrado que también es significativa la relación entre el ratio IS y la amplitud máxima de AOT, no así con el AAR.

Capítulo 4

Caracterización y análisis de las AOT en electrogramas intracavitarios.

4.1 Introducción.

Tal y como se indicó en el capítulo dos, el estudio de las AOT se ha llevado a cabo en dos bases de datos diferentes. A lo largo de este capítulo vamos a analizar la segunda de ellas, la cual cuenta con registros de ECG de superficie (derivaciones II y V4) además de derivaciones intracavitarias tomadas en el epicardio, los ventrículos izquierdo y derecho y el seno coronario. De este modo podremos comparar los resultados obtenidos en el estudio anterior además de caracterizar las AOT en este tipo de señales.

En este caso, la arteria ocluída es la arteria coronaria circunfleja izquierda, LCX, y el periodo de oclusión es variable, de los 4.5 a los 21.5 minutos.

Hemos realizado varios estudios de las AOT desde diferentes puntos de vista. En primer lugar, hemos realizado un estudio multiderivacional, utilizando el detector basado en π CA, como en el estudio anterior, a diferencia que en este caso hemos diferenciado 5 grupos de derivaciones: las derivaciones de ECG de superficie (grupo ECG, que para todos los registros son 2 únicamente: II y V4), derivaciones tomadas en el seno coronario (grupo CS), en los ventrículos izquierdo (grupo LV) y derecho (grupo RV) y en el epicardio (grupo EPI). Este último grupo sólo ha sido registrado para 5 de los 10 sujetos de estudio, y en el resto contamos con mayor número de

derivaciones en los grupos CS y RV.

Tras el estudio multiderivacional, se ha llevado a cabo un estudio individual de todas las derivaciones con el fin de comparar con los resultados obtenidos anteriormente y ver la distribución de esta AOT por derivaciones. En este caso, nos centraremos especialmente en las derivaciones unipolares distal y proximal de cada grupo así como las bipolares, tanto de campo lejano como campo cercano.

4.2 Estudio Multiderivacional por grupos de derivaciones.

Se han reajustado los umbrales de detección de manera que, como en el estudio anterior, sólo el 5% del GLRT obtenido en los registros de control presente AOT (supere este umbral) en cada uno de los grupos. Además, en este caso, puesto que los registros son considerablemente de menor duración, se ha reducido el número mínimo de latidos para considerar un episodio largo a 32 latidos consecutivos, reduciendo la tolerancia permitida en la separación entre dos episodios largos para considerarlos uno único también a la mitad (7 latidos). Todo ello, tras comprobar que un umbral de 64 latidos mínimo resultaba demasiado estricto (apenas quedaban registros con AOT). Análogamente al estudio anterior, se consideran válidos los episodios proyectados sobre la primera derivación del dominio transformado (derivación en la cual se proyectan principalmente las componentes periódicas)

Para los registros de oclusión, la duración media del inflado de globo ha sido de $12,086 \pm 6,6179$ minutos (mediana: 8.445 minutos) y el ritmo cardíaco medio es de $115 \pm 13,29$ ppm, siendo en base de $103,6 \pm 6$ ppm (*test de Wilcoxon, p = 0,17*)

En primer lugar, vamos a realizar un análisis grupo a grupo, terminando por un análisis global de la evolución temporal de la AOT, el ritmo cardíaco y la forma de onda alternante.

4.2.1 Grupo de derivaciones ECG de superficie.

Se ha detectado AOT en 8 de los 10 registros de oclusión con los que contamos (80%), mientras que tan sólo un registro de control (10%) presenta este fenómeno con un valor de amplitud RMS máxima de AOT de $2.96 \mu\text{V}$ y una duración del episodio de 23.58 segundos. En cuanto a los registros de oclusión, esta amplitud oscila entre los $2.66 \mu\text{V}$ y los $166.69 \mu\text{V}$ (*media \pm std: $38,45 \pm 53,62 \mu\text{V}$ mediana:*

16 μ V) con una duración total (no siempre continua) entre los 1.79 y los 17.09 minutos ($media \pm std : 7,61 \pm 4,81$ minutos). Comentar también que todos los episodios se inician antes de los 4 minutos tras el inflado, siendo el instante medio de aparición a los $1,65 \pm 1,33$ minutos tras el inicio de la oclusión.

4.2.2 Grupo de derivaciones CS.

En este caso, han sido detectados episodios de AOT en 7 de los 10 registros de oclusión (70 %) no habiéndose detectado en ningún registro base. La amplitud RMS máxima en oclusión varía de 75.18 μ V a 283 μ V, con un valor medio de $121,38 \pm 99,78 \mu$ V (*mediana*: 142.76 μ V) y en cuanto a la duración de los episodios, en media, resulta ser de $4,95 \pm 4,30$ minutos (*mediana*: 2.14 min.). El inicio de los episodios se encuentra entre los 16.54 segundos y los 4.19 minutos, siendo en media $1,89 \pm 1,54$ minutos (dos de los registros durante el primer minuto, un registro entre el minuto 1 y 2, otro entre 2 y 3 y dos pasados los cuatro minutos de oclusión).

4.2.3 Grupo de derivaciones EPI.

Como se comentó anteriormente, sólo disponemos de registros en la zona epicárdica en 5 de los 10 totales de estudio. Un registro de control presenta AOT con una amplitud RMS máxima de 102.12 μ V, el cual coincide con el registro de control en el que ya fue detectado este fenómeno en el grupo de ECG de superficie, aunque comentar que los episodios no son coincidentes, sino que se suceden el uno con el otro (ver en Apéndice D). En este caso la duración es de 31.53 segundos. En cuanto a la oclusión, solamente tres de los cinco sujetos presentan AOT (60 %), con una amplitud RMS media de $34,79 \pm 33,32 \mu$ V (*mediana*: 43.17 μ V) y duraciones de los episodios comprendidas entre los 14 segundos y los 3.59 minutos ($media \pm std : 1,86 \pm 2,22$ minutos), siendo bastante distantes los momentos de aparición, ya que un registro lo hace a los 2.18 minutos, otro de ellos a los 4.03 y el más tardío a los 5.59 minutos del inflado del globo ($media \pm std : 3,93 \pm 1,70$ minutos). Resulta ser el grupo más tardío en cuanto a la aparición de la AOT.

4.2.4 Grupo de derivaciones RV.

Analizando el grupo de derivaciones monitorizadas desde el ventrículo derecho, podríamos decir que el detector resulta menos sensible a estas alternancias en

cuanto al número de registros, ya que solamente se han detectado AOT en 6 de los 10 registros en periodo de oclusión (60 %), si bien ningún registro base presenta alternancia. Sin embargo, resulta amplio el rango de amplitudes RMS que se obtienen, desde los $65.32 \mu\text{V}$ a valores máximos de $1263.9 \mu\text{V}$. En media, el valor RMS máximo es de $251,67 \pm 400 \mu\text{V}$ (*mediana*: $78.61 \mu\text{V}$), superior al resto de grupos. En este caso, los episodios se extienden desde 3.5 minutos a 15.3 minutos de duración, con un promedio de $7,71 \pm 4,4$ minutos, también mayor que en el resto de los casos. Así mismo, en media, estos episodios se manifiestan a los $2,15 \pm 1,42$ minutos tras el inflado de globo.

4.2.5 Grupo de derivaciones LV.

Por último, en el grupo de derivaciones correspondientes al ventrículo izquierdo, de nuevo, ningún registro de control presenta AOT, mientras que 8 de los 10 totales en oclusión (80 %) sí lo hacen. En este caso, la amplitud RMS media detectada tiene un valor de $182,29 \pm 179,06 \mu\text{V}$, situándose la mediana en $133.69 \mu\text{V}$. La duración media del episodio de AOT es, en este caso, de $5,55 \pm 4,98$ minutos, variando en un rango de valores que va desde los 59 segundos a los 14.77 minutos. Y en cuanto a los instantes de aparición, tan sólo dos de los registros lo hacen durante los dos primeros minutos, habiendo cuatro que aparecen entre el minuto 2 y 3. Uno de ellos lo hacen antes de llegar al minuto 4 y el último a los 4.58 minutos tras la oclusión (*media* \pm *std* : $2,63 \pm 1,32$ minutos).

La distribución de esta AOT para todos los registros y en cada uno de los grupos de derivaciones para los que hemos hecho el estudio se encuentra adjunta en el Apéndice D. En la Tabla 4.1 se pueden ver los valores máximos de amplitud RMS de la AOT para cada uno de los registros (base y oclusión) y en cada uno de los grupos de análisis. Aclarar el significado de las siglas ND: No detección y NR: no registrado.

Consideramos que si alguno de los 5 grupos ha detectado alternancia en un momento concreto, es porque la hay. Esto es, definimos un *gold standard* para cada registro como el resultado de la OR lógica entre los 5 grupos de estudio (4 en el caso de que no haya registro para el grupo EPI) y a partir de éste, compararemos la sensibilidad de cada uno de los grupos. En la Tabla 4.2 se registra el porcentaje de latidos que presenta AOT según este *gold standard* (tasa de detección total) y a partir de ésta se ha obtenido la sensibilidad de cada uno de los grupos, definida a partir de la tasa total como el porcentaje de latidos con AOT que es capaz de detectar.

Nombre Registro	Amplitud máxima (μ V)				
	Grupo ECG	Grupo CS	Grupo EPI	Grupo RV	Grupo LV
Pig_26_11_base	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_26_11_occl	2.66	ND	ND	ND	ND
Pig_43_9_base	2.97	ND	102	ND	ND
Pig_43_9_occl	5.10	134.64	43.18	ND	39.77
Pig_53_10_base	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_53_10_occl	ND	187.08	ND	ND	348.28
Pig_2_12_base	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_2_12_occl	ND	ND	71.61	ND	ND
Pig_4_16_base	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_4_16_occl	45.79	ND	59.19	169.66	62.02
Pig_1_15_base	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_1_15_occl	38.80	75.18	NR	91.90	44.23
Pig_8_11_base	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_8_11_occl	17.31	150.90	NR	393.22	433.36
Pig_15_9_base	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_15_9_occl	93.43	224.39	NR	1263.92	205.36
Pig_15_14_base	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_15_14_occl	166.70	282.21	NR	532.68	455.05
Pig_25_11_base	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_25_11_occl	15.13	159.42	NR	65.33	234.88

Tabla 4.1. Valores RMS máximos de amplitud de AOT para cada registro y según el grupo de derivaciones.

A partir de los datos recogidos, podemos afirmar que es el grupo de derivaciones de ECG de superficie el que, en media, presenta una mayor capacidad de detección (sensibilidad media del 71.22 % de los latidos), seguido por el grupo LV (sensibilidad media:43,54 %, bastante menor). Destacar que en 2 ocasiones este grupo ECG es capaz de detectar el 100 % de los episodios de AOT (sólo el EPI alcanza esta sensibilidad en uno de los casos), si bien por otro lado, los dos registros que ya hemos comentado que no presentan este fenómeno, sí lo manifiestan en otros grupos.

Nombre Registro	Tasa detección total (% latidos)	Sensibilidad grupo ECG (%)	Sensibilidad grupo CS (%)	Sensibilidad grupo EPI (%)	Sensibilidad grupo RV (%)	Sensibilidad grupo LV (%)
Pig_26_11.base	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_26_11.occl	24.44	100	ND	ND	ND	ND
Pig_43_9.base	5.21	42.86	ND	57.14	ND	ND
Pig_43_9.occl	58.18	85.13	37.47	6.21	ND	54.99
Pig_53_10.base	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_53_10.occl	31.42	ND	46.58	ND	ND	53.42
Pig_2_12.base	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_2_12.occl	16.32	ND	ND	100	ND	ND
Pig_4_16.base	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pig_4_16.occl	54.03	100	ND	96.40	97.48	51.80
Pig_1_15.base	ND	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_1_15.occl	94.90	98.30	35.34	NR	90.86	34.21
Pig_8_11.base	ND	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_8_11.occl	67.75	85.74	60.93	NR	87.41	98.15
Pig_15_9.base	ND	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_15_9.occl	86.50	92.68	66.75	NR	82.84	79.88
Pig_15_14.base	ND	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_15_14.occl	63.10	80.94	76.16	NR	49.55	51.58
Pig_25_11.base	ND	ND	ND	NR	ND	ND
Pig_25_11.occl	36.48	97.76	25.20	NR	45.91	54.87

Tabla 4.2. Tasa de detección y sensibilidad de cada uno de los grupos definidos a partir del gold standard.

4.2.6 Evolución temporal de la AOT a lo largo de la oclusión.

Con el fin de comparar los resultados anteriores, representamos el perfil medio de la amplitud RMS media normalizada de cada uno de los grupos de análisis a lo largo de la oclusión, promediando cada medio minuto. En la Figura 4.1 tenemos el perfil medio del grupo de derivaciones LV. De nuevo se observan dos máximos, el primero de ellos entorno a los 5.5 minutos, comparable al estudio anterior (ver Figura 3.1) y a los realizados previamente con humanos [15]. El segundo, a los 17 minutos (en este caso, 5 minutos ligeramente retardado respecto al anterior) tras el inflado del globo. Representamos en este caso la amplitud normalizada con el fin de comprobar que, al no tener todos los registros la misma duración (como sí la tenían en el primer estudio), los registros de mayor amplitud puedan enmascarar a los de amplitudes más bajas, y las bajadas de amplitud no se deban a que éstos primeros terminen. El comportamiento medio correspondiente al resto de grupos se puede ver en el Apéndice E.

También existen analogías en cuanto al número de registros que presentan alternancia. En la Figura 4.2 se puede ver como éste va aumentando hasta llegar

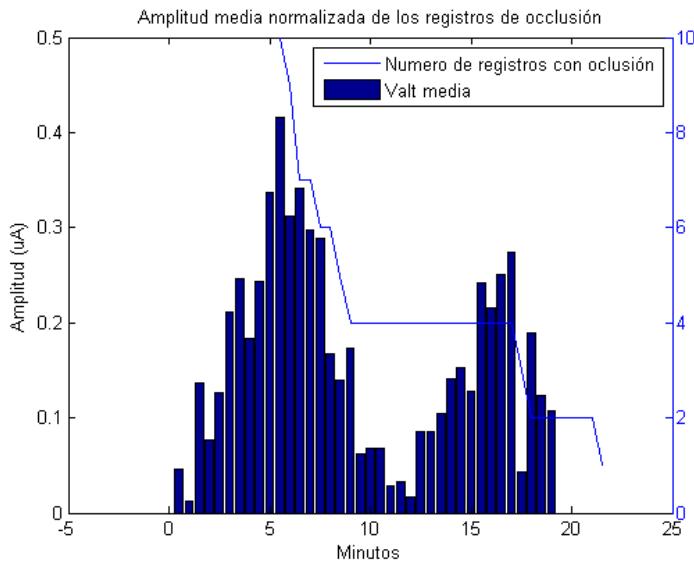


Figura 4.1. Representación de la amplitud de AOT promedio normalizada en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones LV.

al máximo de 7 registros a los 5.5 minutos. A partir de ahí desciende hasta llegar a los 2 registros a los 8 minutos tras el inflado. De ahí hasta el minuto final de la oclusión, ya no más de 2 registros presentan AOT.

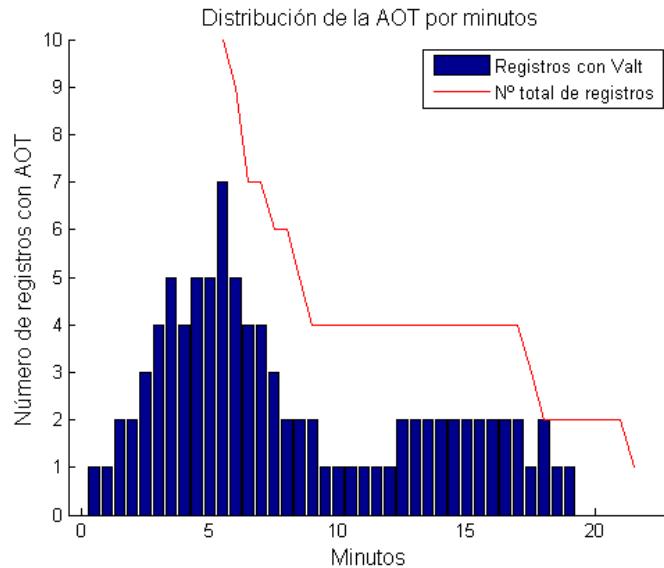


Figura 4.2. Número de registros con AOT en oclusión (barras) respecto del número total de registros (línea continua) para el grupo de derivaciones LV.

4.2.7 Estudio del ritmo cardiaco.

Pasamos a estudiar ahora la evolución del ritmo cardiaco a lo largo de la oclusión. De nuevo observamos un incremento, en media, del número de pulsaciones por minuto entre los registros en estado de control y durante la oclusión de 103 a 114 ppm, siendo en este caso notablemente mayor.

Representamos el RR medio a lo largo del tiempo de la oclusión junto con la desviación estándar cada medio minuto (Figura 4.3). La línea discontinua roja representa el RR medio en los registros de control. Así mismo, se puede comprobar que el ritmo cardiaco, también en este caso, se encuentra acelerado respecto del control.

Si comparamos con el estudio anterior se observa un comportamiento muy similar, ya que éste tiende ligeramente a descender hasta el minuto 6, momento en el que comienza a incrementarse suavemente hasta alcanzar el máximo en torno al minuto 15.5. El pico que se observa a partir de los 17.5 minutos puede resultar extraño, pero se debe a la deceleración de ritmo (de menos de 0.1 ms y verificado) que presenta una de las señales y teniendo en cuenta que son sólo dos las que se mantienen llegado ese momento, queda justificado que se refleje.

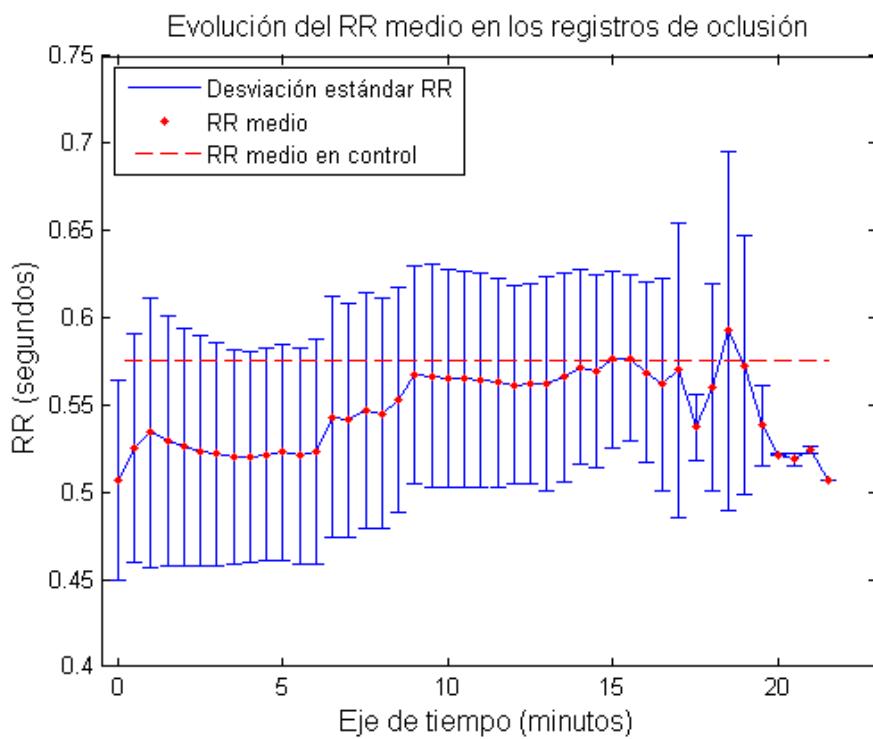


Figura 4.3. Comportamiento medio del intervalo RR a lo largo de la oclusión coronaria (media \pm desviación estándar).

4.2.8 Forma de onda de la AOT.

Estimamos de nuevo la forma de onda media para cada uno de los grupos. En la Figura 4.4 se representa el comportamiento medio de la AOT para el grupo de derivaciones tomadas desde el ventrículo derecho (RV). Las líneas verticales verdes limitan el complejo ST-T. Se observa que esta AOT alcanza el máximo a los 180 ms tras el punto fiducial del QRS, que se sitúa en el origen de tiempos, quedando limitada al entorno de unos 250 ms de este origen.

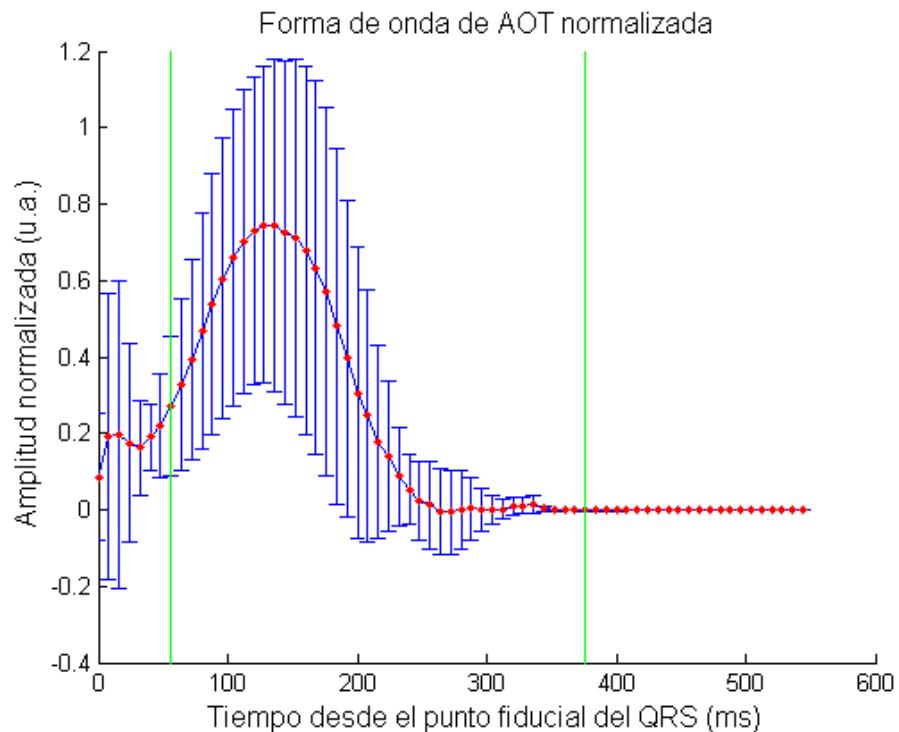


Figura 4.4. Promedio de la forma de onda alternante normalizada a partir del punto fiducial del QRS para el grupo RV. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar de la forma de onda alternante.

La forma de onda media correspondiente al resto de grupos, se encuentra adjunta en el Apéndice E.

4.3 Estudio de sensibilidad de derivaciones individuales.

El disponer de señales intracavitarias nos ha hecho plantearnos cómo se detectan estas alternancias directamente desde el músculo coronario, puesto que

este tipo de análisis, que tengamos constancia a día de hoy, no se está llevando a cabo en un DAI. Queremos comparar derivación a derivación, cuáles son las que ofrecen una mayor tasa de detección. A partir de estos resultados, buscamos una posible combinación óptima de derivaciones que nos permitiese aplicar el detector *multi-lead* basado en π CA (que ya se ha demostrado que ofrece mejores resultados), de manera que se pudiese implementar en un DAI o marcapasos y detectar así estas alternancias de manera invasiva.

Conocemos de antemano que las zonas accesibles a implantar un dispositivo hoy en día (sea un DAI, un marcapasos o similar) quedan limitadas al seno coronario y el ventrículo derecho. Tanto el epicardio como el ventrículo izquierdo quedan descartados clínicamente (por riesgo de sufrir trombos, entre otros). Así pues, nos proponemos buscar una combinación óptima a partir de las derivaciones de estos dos grupos (CS y RV) que, utilizando el detector π CA, ofrezca la mejor tasa de detección posible.

En primer lugar, calculamos la tasa de detección de todos los casos de estudio, tanto multiderivacional como por derivaciones independientes. En este caso se incluyen las derivaciones unipolar distal (ud) y proximal (up) y las bipolares de campo lejano (bf) y cercano (bn) para las cuatro localizaciones de EGM y la derivaciones II y V4 para el grupo de ECG de superficie. Definimos esta tasa de detección como el porcentaje de latidos con AOT respecto del número total de latidos en oclusión (teniendo en cuenta todos los registros). Así pues, como puede observarse en la Figura 4.5 y descartando el último grupo (amarillo) del que hablaremos a continuación, si hacemos un análisis por grupos, es el grupo ECG de superficie con el que se obtiene la mejor tasa de detección, seguido del grupo RV. En general, el análisis multiderivacional ofrece, si no la máxima tasa de detección (CS y LV) muy cercana a ella (EPI y RV), como cabría esperar. Observamos también que la derivación proximal resulta ser en todos los casos más efectiva que la distal y el peor de los resultados los da el análisis de campo cercano.

Una vez obtenidos los resultados de los cinco primeros grupos, pasamos a buscar esta combinación óptima de los grupos CS y RV. En base a éstos, definimos cuatro grupos de análisis. En primer lugar, tomamos todas las derivaciones de cada uno de los grupos (grupo CSRV). A continuación, tomamos todas las derivaciones de CS con la derivación bipolar de RV (que es combinación lineal de la proximal y la distal), formando el grupo CSRVb. Viendo que es la derivación proximal de RV la que ofrece en este grupo la mejor tasa de detección, la combinamos también con el grupo CS (CSRVp). Y por último, tomamos la mejor derivación de CS (proximal) con el grupo de RV, formando el grupo al que denominamos CSpRV.

Pues bien, observamos que en los dos primeros casos (CSRV y CSRVb) los resultados mejoran respecto de cualquier otro análisis, siendo este grupo último el que presenta, en cualquier caso, la mejor tasa de detección, con un 42% de los latidos (si bien aún por debajo del 51% ofrecido por el análisis multiderivacional del ECG de superficie), concluyendo que la combinación óptima de derivaciones para un análisis de AOT intracavitario sería la formada por las derivaciones de CS con la derivación bipolar de campo lejano de RV. El grupo CS está monitorizado por tres derivaciones en la mitad de los sujetos (5 cerdos) añadiendo una más en el resto. La bipolar, como se ha indicado ya, es resultado de una combinación de las derivaciones proximal la distal. Así, pues, con 5 o 6 electrodos situados en dos localizaciones diferentes (RV y CS), podrían monitorizarse y detectarse óptimamente las AOT desde un dispositivo implantable.

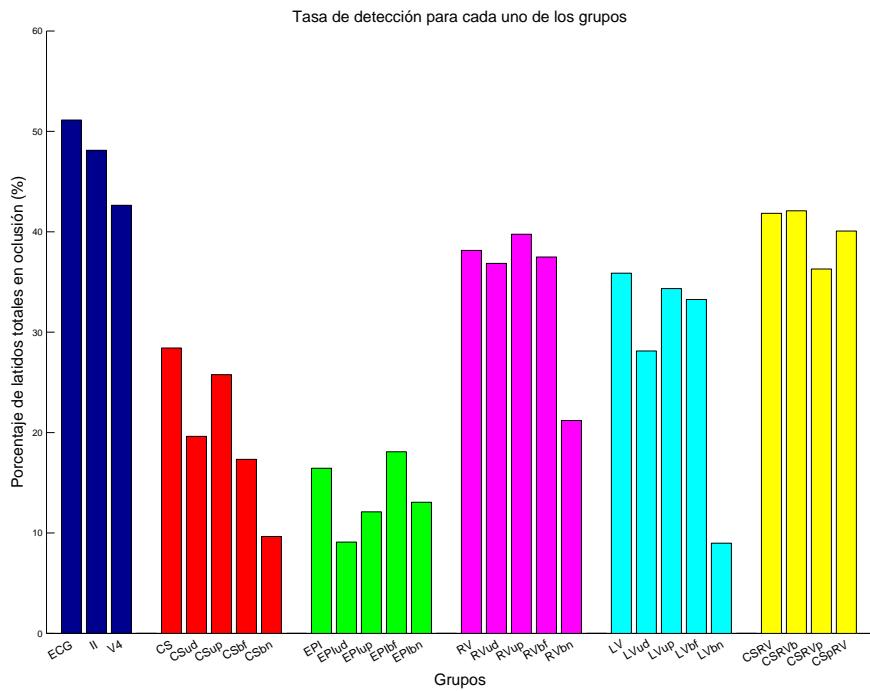


Figura 4.5. Tasas de detección para cada uno de los grupos de análisis teniendo en cuenta todos los registros de oclusión, y definida como el porcentaje total de latidos detectados con AOT respecto al total de latidos en oclusión.

Pasamos ahora a analizar la amplitud media detectada por cada uno de los grupos. Análogamente al análisis anterior, en la Figura 4.6 tenemos representado el valor medio de la amplitud RMS y la desviación estándar de todos los registros de oclusión para cada uno de los grupos de derivaciones y en cada uno de los casos

de estudio ya mencionados. Además, están representados los cuatro casos en los que se han combinado derivaciones del grupo CS con derivaciones del grupo RV.

Podemos comprobar que, en general, es el estudio multiderivacional el que detecta, en media, mayores amplitudes, salvo en el grupo de derivaciones del epicardio, que lo hace la derivación bipolar de campo lejano (recordamos que en este caso contamos con menor número de registros, si bien los resultados pueden no ser tan significativos). En todos los grupos se observa que la amplitud media detectada en campo lejano es siempre mayor que en campo cercano, siendo ésta, en general la más baja. A simple vista queda que es el grupo formado por el conjunto de derivaciones de CS y RV el que detecta mayores amplitudes, siendo máxima absoluta la amplitud detectada con el conjunto de todas ellas (grupo CSRV).

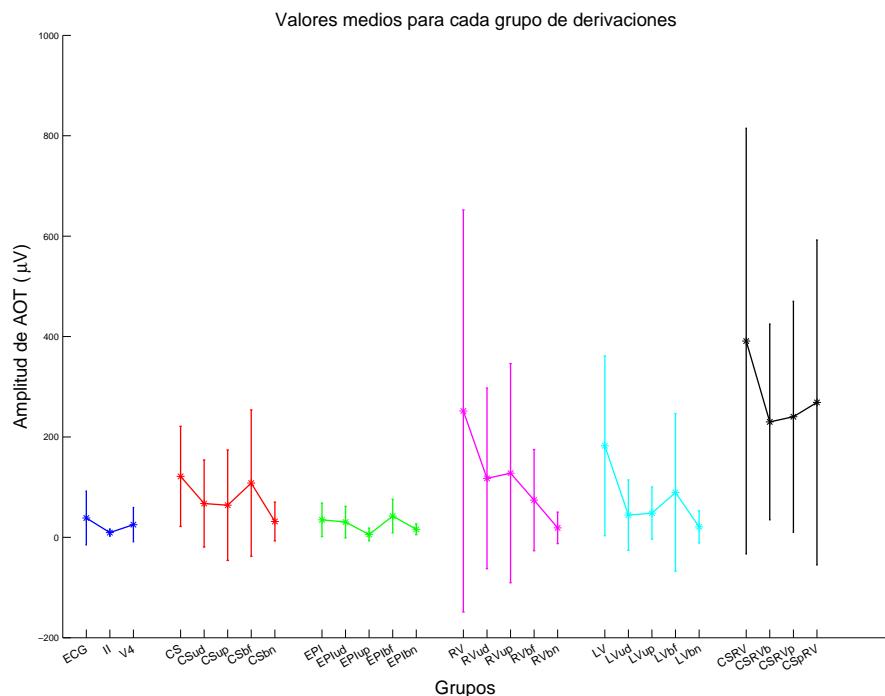


Figura 4.6. Valor medio de la amplitud de AOT del total de registros de oclusión y para cada uno de los grupos de estudio (media \pm std).

En resumen, hemos caracterizado el fenómeno de las AOT directamente desde el músculo cardiaco, comparando los resultados obtenidos con el estudio anterior así como con caracterizaciones previas. La principal aportación en este estudio ha sido encontrar esta combinación óptima de derivaciones de manera que mejoramos la tasa de detección, así como la amplitud media detectada y cuya posible aplicación sería desarrollar un dispositivo implantable que las detecte.

Capítulo 5

Conclusiones y líneas futuras.

En este proyecto fin de carrera principalmente se ha llevado a cabo un estudio de caracterización de las alternancias de onda T en isquemia prolongada de miocardio en un modelo animal, adaptando el detector multiderivacional de alternancias diseñado por el grupo GTC de la Universidad de Zaragoza, basado en el Análisis de las Componentes Periódicas (π CA) junto con el cociente de verosimilitudes para ruido Laplaciano (LLR). Para ello, hemos contado con dos bases de datos animales a cuyos sujetos (cerdos), se les ha practicado una PTCA de larga duración, modelando así un episodio de isquemia aguda/infarto en la arteria ocluída.

Este estudio se ha dividido principalmente en dos partes, según la base de datos utilizada. A lo largo del Capítulo 3, se ha estudiado la prevalencia de las AOT en la primera base de datos, en la que el periodo medio de oclusión de la arteria LAD es de 40 minutos. Esto nos ha permitido caracterizar este fenómeno durante mayor tiempo, ya que en estudios anteriores hechos en humanos, esta oclusión se limita a los 2-5 minutos, como caso extremo.

Se ha detectado AOT en 27 de los 29 registros de oclusión. Hemos estudiado la evolución temporal de la amplitud media de AOT para todos los registros, observándose que ésta presenta un primer máximo a los 5 minutos tras el inflado de globo, con un valor de $32 \mu\text{V}$, alcanzándose un segundo máximo absoluto a los 12 minutos de $92 \mu\text{V}$. En un análisis sujeto a sujeto, esta amplitud también presenta dos máximos: uno entre los 5-7 minutos y el segundo en torno a los 15-20. En cuanto al número de registros con AOT, el comportamiento es muy similar, alcanzando el máximo de 24 registros a los 11 minutos tras el inflado. Tras un análisis del ritmo cardiaco, si bien se observa un aumento significativo de la frecuencia cardiaca de los registros de base a oclusión, ésta se encuentra dentro de los niveles de reposo y comparando con la evolución de la amplitud, cuando

ésta es máxima, el ritmo no lo es, por lo que podemos descartar la idea de que la presencia de AOT se deba a este incremento. En cuanto a la distribución espacial y a la forma de onda estimada, los resultados, en media, han resultado coherentes con la zona dañada así como con estudios anteriormente realizados en humanos.

Estudiando a la presencia de arritmias en oclusión, hemos comprobado que resulta significativas las diferencias medidas en el tamaño de la zona infartada (IS) entre sujetos con arritmias y sin ellas, no así con el área de riesgo (AAR) ni con la amplitud de AOT máxima, si bien los ratios IS y AAR están fuertemente correlados. Hemos encontrado que también es significativa la relación entre el ratio IS y la amplitud máxima de AOT, no así con el AAR.

En la segundo base de datos contamos con derivaciones intracavitarias, lo que nos ha permitido caracterizar el fenómeno de las AOT directamente desde el músculo cardíaco, todavía no reportado en la literatura. Se ha llevado a cabo un análisis multiderivacional de AOT análogo al estudio anterior, dividiendo en este caso en los grupos de derivaciones de los que disponemos (ECG, CS, EPI, RV y LV). Los resultados obtenidos, tanto la caracterización temporal como la distribución de la AOT a lo largo del complejo ST-T, concuerdan con éste, así como con caracterizaciones previas hechas en humanos.

Además, se ha podido comprobar que la alternancia se detecta mucho mejor desde las derivaciones de ECG de superficie que en las derivaciones internas y dentro de éstas, es preferible tomar derivaciones tomadas a partir de electrodos alejados (o bien cuando la medida es unipolar), donde se capta la actividad de campo lejano. La explicación puede deberse a que, de no estar el electrodo en la zona donde se producen las alternancias a nivel celular, lo mejor es que capture el campo lejano para poder detectar lo que sucede lejos del mismo. Con una configuración de campo cercano (derivación bipolar entre electrodos cercanos), sólo se captura la actividad local.

La principal aportación ha sido el estudio de la detectabilidad de la AOT por derivaciones individuales, con el fin de encontrar una combinación óptima de éstas que nos proporcione una mejora en la tasa de detección y desarrollar así un posible dispositivo implantable que las detecte. A partir de las derivaciones de CS y RV (zonas clínicamente accesibles a la hora de implantar un dispositivo) se ha comprobado que esta combinación resulta óptima, en cuanto a detección, cuando se procesan tres-cuatro derivaciones del grupo CS y una derivación bipolar de campo lejano del grupo RV.

5.1 Líneas futuras de trabajo.

La falta de tiempo y la necesidad de concluir el trabajo ha dejado en el tintero algunos estudios que podrían abordarse en el futuro, que se plantean a continuación:

- Estudiar si hay variaciones en el perfil y forma de onda alternantes a lo largo del tiempo, y específicamente entre los dos máximos que se encuentran en muchos de los registros.
- Estudiar la relación entre el perfil de la alternancia por derivaciones y la amplitud de la isquemia.
- Estudiar la combinación de derivaciones óptimas, restringiendo el número de electrodos máximo. De esta forma, podría estudiarse si mediante una combinación menor de electrodos puede conseguirse la misma capacidad de detección.
- Estudiar en más detalle la fase de reperfusión.
- Comparar las evoluciones observadas en las AOT con la evolución de otros parámetros medidos en el ECG como la elevación del segmento ST, anchura de QRS o pendientes del QRS que también tienen variaciones dinámicas durante la isquemia de miocardio.

La primera parte de este proyecto ha dado lugar a la publicación de un trabajo, que ha sido aceptado en el congreso internacional “Computing in Cardiology 2011”

- J.P. Martínez, A. Martín-Yebra, V. Monasterio, M. Demidova, P. Platonov, P. Laguna. **Time course and spatial distribution of T wave alternans induced by artery occlusion in pigs.** Computers in Cardiology 2011. Aceptado. Septiembre 2011.

Bibliografía

- [1] 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*, 34(2):374–380, 1999.
- [2] D R Adam, J M Smith, S Akselrod, S Nyberg, A O Powell, and R J Cohen. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *Journal of Electrocardiology*, 17(3):209–218, 1984.
- [3] Dan R Adam, Solange Akselrod, and Richard J Cohen. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. pages 307–310. IEEE Computer Society Press, 1981.
- [4] 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*, 80(3):251–256, 1998.
- [5] 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*, 82(9):1127–1129, A9, 1998.
- [6] 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.
- [7] Javier García García, José A Serrano Sánchez, Castillo Arrojo, José Luis, Cantalapiedra Alsedo, Julián Villacastín, Jesús Almendral, Ángel Arenal,

- Sergio González, and L Delcán Domínguez. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*, 2011.
- [8] M R Gold, D M Bloomfield, K P Anderson, N E El-Sherif, D J Wilber, W J Groh, N A Estes, E S Kaufman, M L Greenberg, and D S Rosenbaum. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(7):2247–2253, 2000.
 - [9] T Ikeda, K Kumagai, M Takami, N Tezuka, T Nakae, T Sakata, M Noro, Y Enjoji, K Sugi, and T Yamaguchi. Lack of an association between T-wave alternans and ST-segment depression during exercise-induced ambulatory ischemia. *Journal of Electrocardiology*, 33(3):261–267, 2000.
 - [10] T Ikeda, T Sakata, M Takami, N Kondo, N Tezuka, T Nakae, M Noro, Y Enjoji, R Abe, K Sugi, and T Yamaguchi. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3):722–30, March 2000.
 - [11] Takanori Ikeda, Hirokazu Saito, Kaoru Tanno, Hiroki Shimizu, Jun Watanabe, Yoshio Ohnishi, Yuji Kasamaki, and Yukio Ozawa. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 89(1):79–82, 2002.
 - [12] T Konta, K Ikeda, M Yamaki, K Nakamura, K Honma, I Kubota, and S Yasui. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation*, 82(6):2185–2189, 1990.
 - [13] T Lewis. Notes upon alternation of the heart. *Quart J Med*, 4:141–144, 1911.
 - [14] J P Martinez and S Olmos. A robust T wave alternans detector based on the GLRT for Laplacian noise distribution. pages 677–680, 2002.
 - [15] Juan Pablo Martínez, Salvador Olmos, Galen Wagner, and Pablo Laguna. Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(4):701–711, 2006.
 - [16] Violeta Monasterio, Gari D Clifford, Pablo Laguna, and Juan Pablo Martínez. A multilead scheme based on periodic component analysis for T-wave

- alternans analysis in the ECG. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(8):2532–2541, 2010.
- [17] S M Narayan and J M Smith. Differing rate dependence and temporal distribution of repolarization alternans in patients with and without ventricular tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 10(1):61–71, 1999.
- [18] Sanjiv M Narayan. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(2):269–281, 2006.
- [19] Bruce D Nearing and Richard L Verrier. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *Journal of Applied Physiology*, 92(2):541–549, 2002.
- [20] S G Priori, E Aliot, C Blø mstrom Lundqvist, L Bossaert, G Breithardt, P Brugada, J A Camm, R Cappato, S M Cobbe, Mario C Di, B J Maron, W J McKenna, A K Pedersen, U Ravens, P J Schwartz, M Trusz-Gluza, P Vardas, H J J Wellens, and D P Zipes. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace European pacing arrhythmias and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing arrhythmias and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 4(1):3–18, 2002.
- [21] D S Rosenbaum, L E Jackson, J M Smith, H Garan, J N Ruskin, and R J Cohen. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *The New England Journal of Medicine*, 330(4):235–241, 1994.
- [22] Reza Sameni, Christian Jutten, and Mohammad B Shamsollahi. Multichannel electrocardiogram decomposition using periodic component analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(8):1935–1940, 2008.
- [23] Lawrence K Saul and Jont B Allen. Periodic Component Analysis: An Eigenvalue Method for Representing Periodic Structure in Speech. In *Advances in Neural Information Processing Systems 13*, pages 807–813. MIT Press, 2001.
- [24] J M Smith, E A Clancy, C R Valeri, J N Ruskin, and R J Cohen. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*, 77(1):110–121, 1988.

- [25] G Turitto, E B Caref, G El-Attar, M Helal, A Mohamed, R P Pedalino, and N El-Sherif. Optimal target heart rate for exercise-induced T-wave alternans. *Annals of noninvasive electrocardiology the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology Inc*, 6(2):123–128, 2001.
- [26] Richard L Verrier, Bruce D Nearing, Maria Teresa La Rovere, Gian Domenico Pinna, Murray A Mittleman, J Thomas Bigger, and Peter J Schwartz. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. Technical Report 7, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, One Autumn Street, W/KN-521, Boston, MA 02215, USA. rverrier@bidmc.harvard.edu, 2003.

Apéndice A

Anatomía del corazón.

El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio. Es un órgano muscular y cónico situado en la cavidad torácica. Está dividido en cuatro cámaras o cavidades: dos superiores, llamadas aurícula derecha (*right atrium*, RA) y aurícula izquierda (*left atrium*, LA), y dos inferiores, llamadas ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) y ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV). Las aurículas son cámaras de recepción, que envían la sangre que reciben hacia los ventrículos, que funcionan como cámaras de expulsión.

La arteria aorta recibe la sangre del ventrículo izquierdo y la distribuye por todo el organismo. Esta arteria, para llegar a todos los órganos del cuerpo, se ramifica en arterias más pequeñas, cuyas primeras ramificaciones son las arterias coronarias, las cuales abastecen de sangre al músculo cardiaco. Las dos primeras ramificaciones reciben el nombre de arteria coronaria derecha (*right coronary artery*, RCA) y la arteria coronaria izquierda (MLCA, *main left coronary artery*, MLCA) que inmediatamente se subdivide en dos: la arteria coronaria descendente anterior izquierda (*left anterior descending*, LAD) y a circunfleja izquierda (*left circumflex*, LCX). Estas tres principales arterias, a su vez, se subdividen en arterias secundarias. (Véase Figura A.1). Una vez que los diferentes órganos han captado el oxígeno de la sangre arterial, la sangre pobre en oxígeno entra en el sistema venoso y retorna al corazón derecho.

El músculo cardiaco, a diferencia del músculo esquelético, que necesita de un estímulo consciente o reflejo, se excita a sí mismo. Las contracciones rítmicas (latidos) se producen espontáneamente, así como su frecuencia puede ser afectada por las influencias nerviosas u hormonales, como el ejercicio físico o la percepción de un peligro.

La estimulación del corazón está coordinada por el sistema nervioso autónomo,

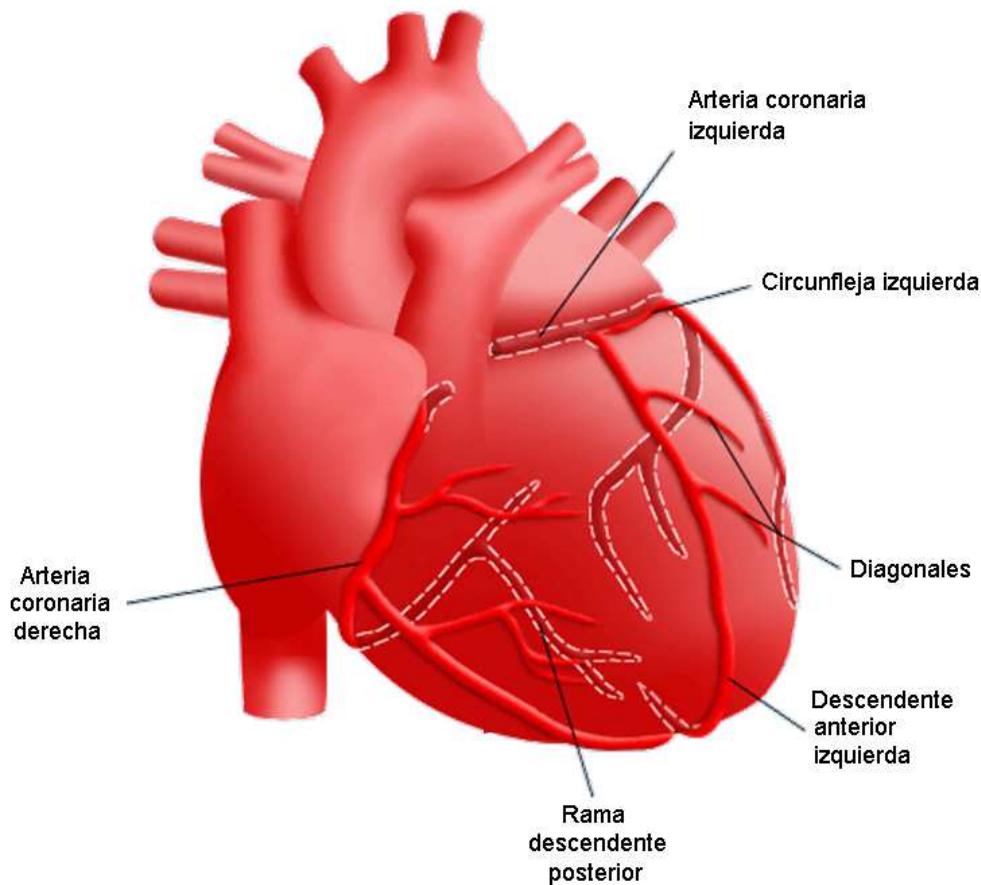


Figura A.1. Anatomía coronaria del corazón.

tanto por parte del sistema nervioso simpático (aumentando el ritmo y fuerza de contracción) como del parasimpático (reduce el ritmo y fuerza cardíacos).

La secuencia de las contracciones es producida por la despolarización (inversión de la polaridad eléctrica de la membrana debido al paso de iones activos a través de ella) del nodo sinusal o nodo de Keith-Flack (Nodo SA), situado en la pared superior de la aurícula derecha y que es el marcapasos natural del corazón. Esta secuencia de contracciones tiene una tasa natural de 70-80 pulsaciones por minuto. La corriente eléctrica producida, del orden del microvoltio, se transmite a lo largo de las aurículas y pasa a los ventrículos por el nodo auriculoventricular (nodo AV o de Aschoff-Tawara) situado en la unión entre los dos ventrículos, formado por fibras especializadas y con una tasa de contracción más baja (50-60 latidos). El nodo AV sirve para filtrar la actividad demasiado rápida de las aurículas. Del nodo AV se transmite la corriente al fascículo de His, que la distribuye a los dos ventrículos, terminando como red de Purkinje.

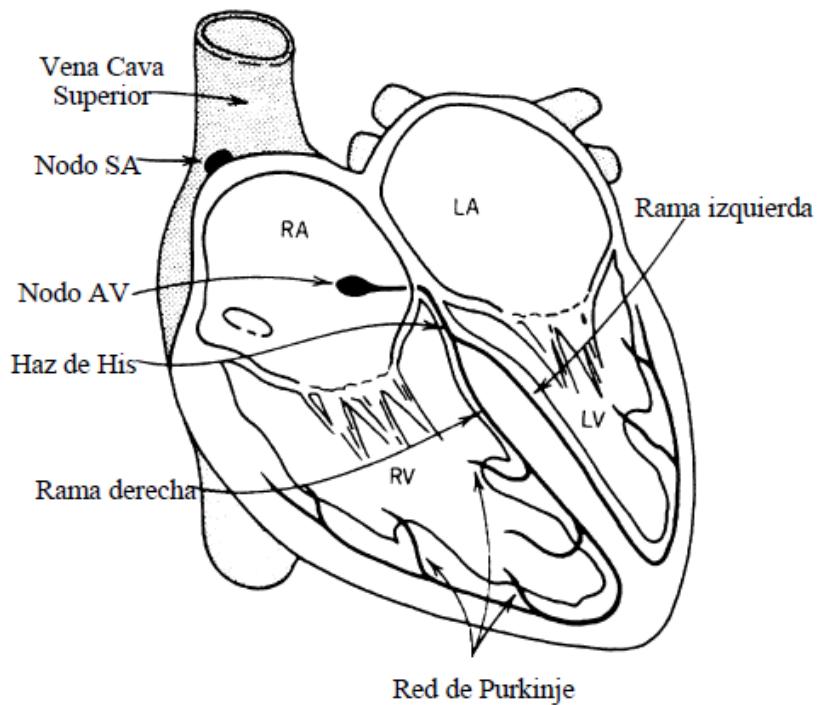


Figura A.2. Sección del corazón que muestra el sistema de conducción del impulso eléctrico.

En la memoria se hace referencia también a dos zonas del corazón como son el epicardio y el seno coronario, que definiremos brevemente para facilitar localización:

- **Epicardio:** es una membrana bíscosa (la capa visceral del pericardio) que cubre la superficie externa del corazón. Esta membrana junto con la capa parietal, constituyen la bolsa pericárdica en que se encuentra el corazón.
- **Seno coronario (Coronary sinus, CS):** es un pequeño hueco en la aurícula derecha protegido por un pliegue de piel que descarga en la aurícula derecha la sangre de la circulación del sistema de las coronarias..

Apéndice B

Umbrales de detección utilizados.

En este apéndice se adjunta una tabla con los umbrales de estadístico de detección GLRT utilizados para cada uno de los estudios realizados, utilizando el detector π CA. Como se ha comentado en la memoria, estos umbrales han sido elegidos de manera que sólo el 5% de los GLRT de los registros de control lo supere.

B.1 Base de datos de Lund.

Estudio	Umbral GLRT
Base de datos Lund	0.5

Tabla B.1. Umbral GLRT utilizado en la base de datos de Lund.

B.2 Estudio multiderivacional en la base de datos del MGH.

Grupo de estudio	Umbral GLRT
Grupo ECG	0.0575
Grupo CS	0.0456
Grupo EPI	0.0581
Grupo RV	0.0815
Grupo LV	0.0670

Tabla B.2. Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio multiderivacional.

B.3 Estudio monoderivacional de las derivaciones unipolares en la base de datos del MGH.

Grupo de estudio	Umbral GLRT
Grupo ECG	0.0421
Grupo CS	0.0370
Grupo EPI	0.050
Grupo RV	0.0347
Grupo LV	0.0436

Tabla B.3. Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional unipolar.

B.4 Estudio monoderivacional bipolar de campo lejano en la base de datos del MGH.

Grupo de estudio	Umbral GLRT
Grupo CS	0.0166
Grupo EPI	0.0294
Grupo RV	0.0224
Grupo LV	0.0275

Tabla B.4. Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional bipolar de campo lejano.

B.5 Estudio monoderivacional bipolar de campo cercano en la base de datos del MGH.

Grupo de estudio	Umbral GLRT
Grupo CS	0.0199
Grupo EPI	0.0386
Grupo RV	0.0366
Grupo LV	0.0369

Tabla B.5. Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH en estudio monoderivacional bipolar de campo cercano.

B.6 Estudio multiderivacional combinando los grupos de derivaciones CS y RV.

Grupo de estudio	Umbral GLRT
Grupo CSRV	0.0844
Grupo CSRVb	0.0470
Grupo CSRVp	0.0523
Grupo CSpRV	0.0756

Tabla B.6. Umbrales GLRT utilizados en la base de datos del MGH para el estudio de combinación de derivaciones de los grupos CS y RV.

Apéndice C

Resultados de caracterizaciones previas hechas en humanos.

En este anexo se adjuntan las gráficas pertenecientes a la caracterización previa del fenómeno hecha en humanos [15] y de la cual se habla a lo largo del estudio.

En primer lugar, representamos el perfil medio de la AOT por derivaciones y por arteria ocluída (Figura C.1). Esta gráfica se corresponde con la Figura 6 del artículo citado, [15].

A continuación, en la Figura C.2 podemos comparar con el promedio del eje eléctrico obtenido en el citado estudio (Figura 7 del artículo [15]):

Por último, interesante es también conocer la forma de onda media que se obtuvo (Figura C.3)(correspondiente con [15], Figura 8):

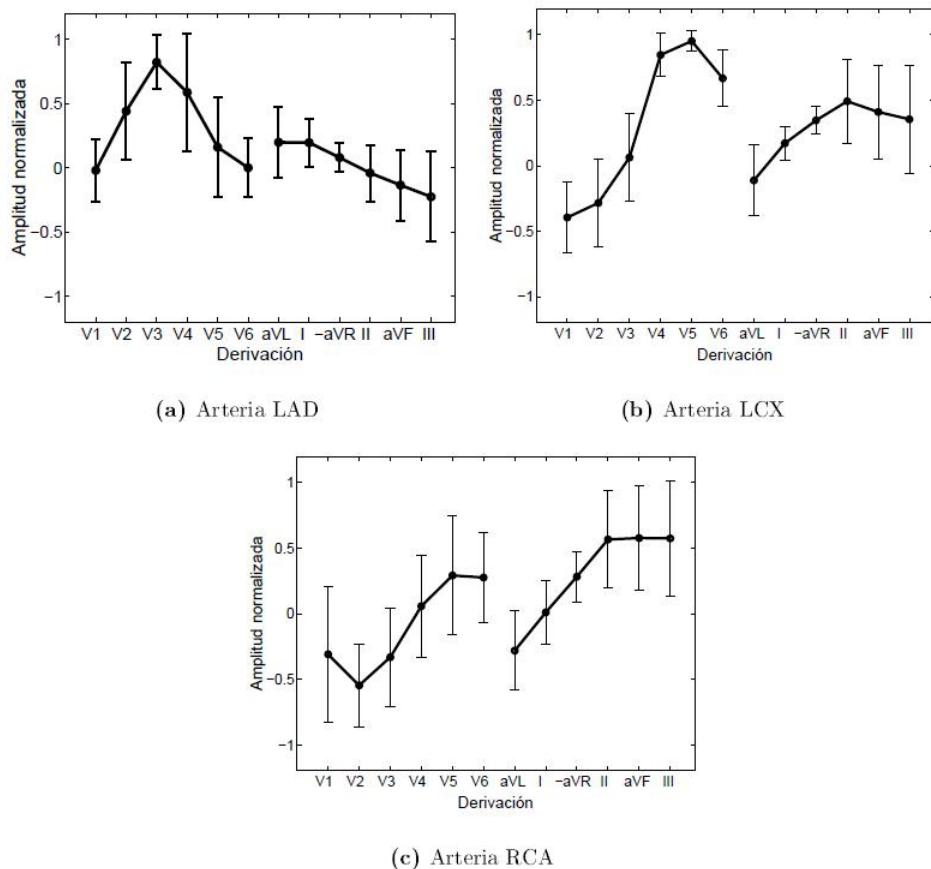


Figura C.1. Distribución normalizada por derivaciones de la amplitud de AOT promediada en cada subgrupo según la arteria ocluida. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar.

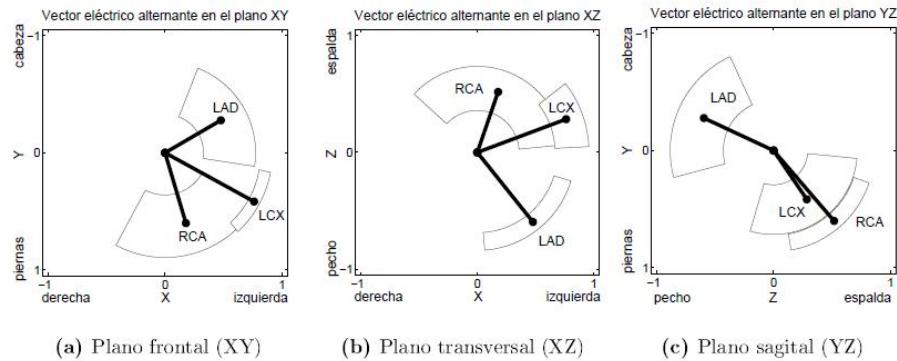


Figura C.2. Promedio del eje eléctrico normalizado de la AOT en función de la arteria ocluida. Se representan las proyecciones en los planos fronta, transversal y sagital. Los sectores circulares cubren 2 desviaciones estándar de la magnitud y ángulo del eje eléctrico en cada plano.

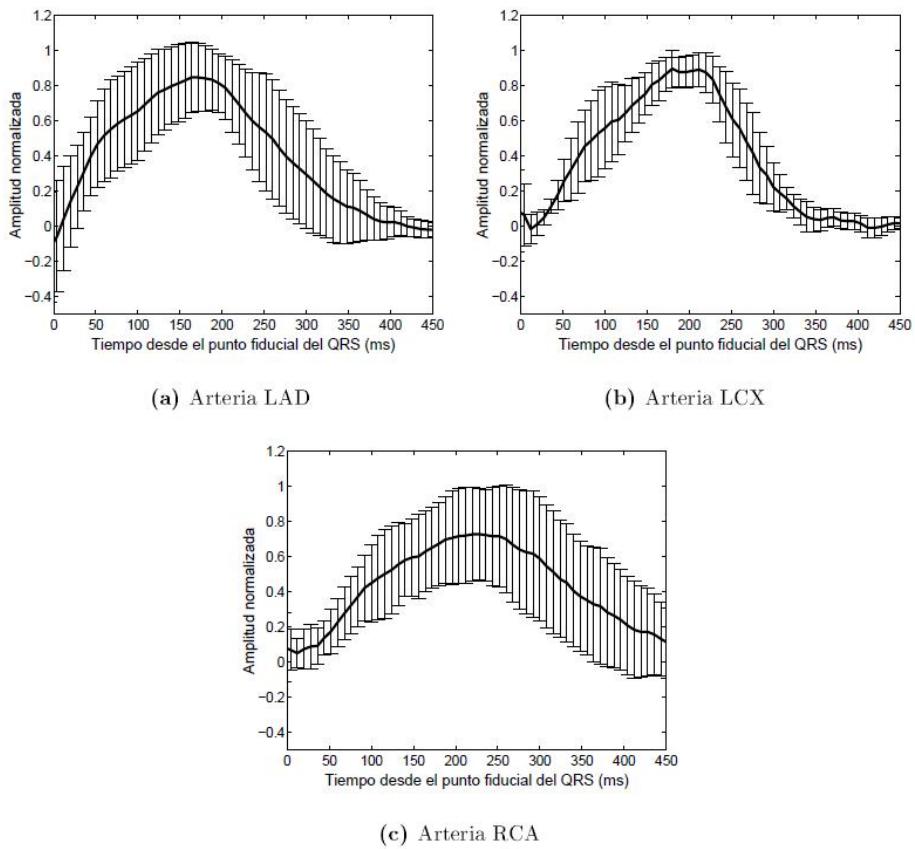


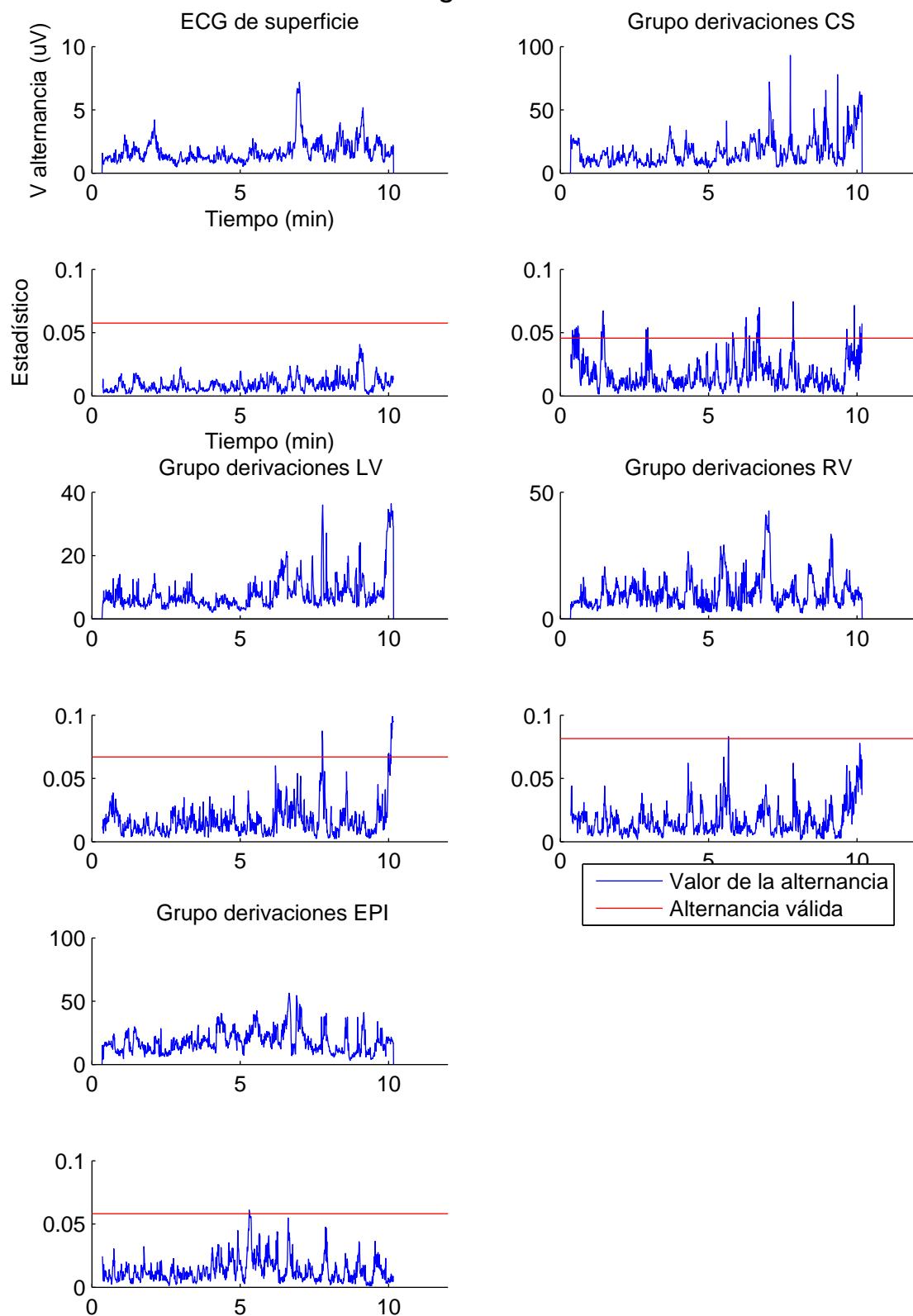
Figura C.3. Promedio de las formas de onda alternantes normalizadas, para cada arteria ocluida. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar de las formas de onda alternantes.

Apéndice D

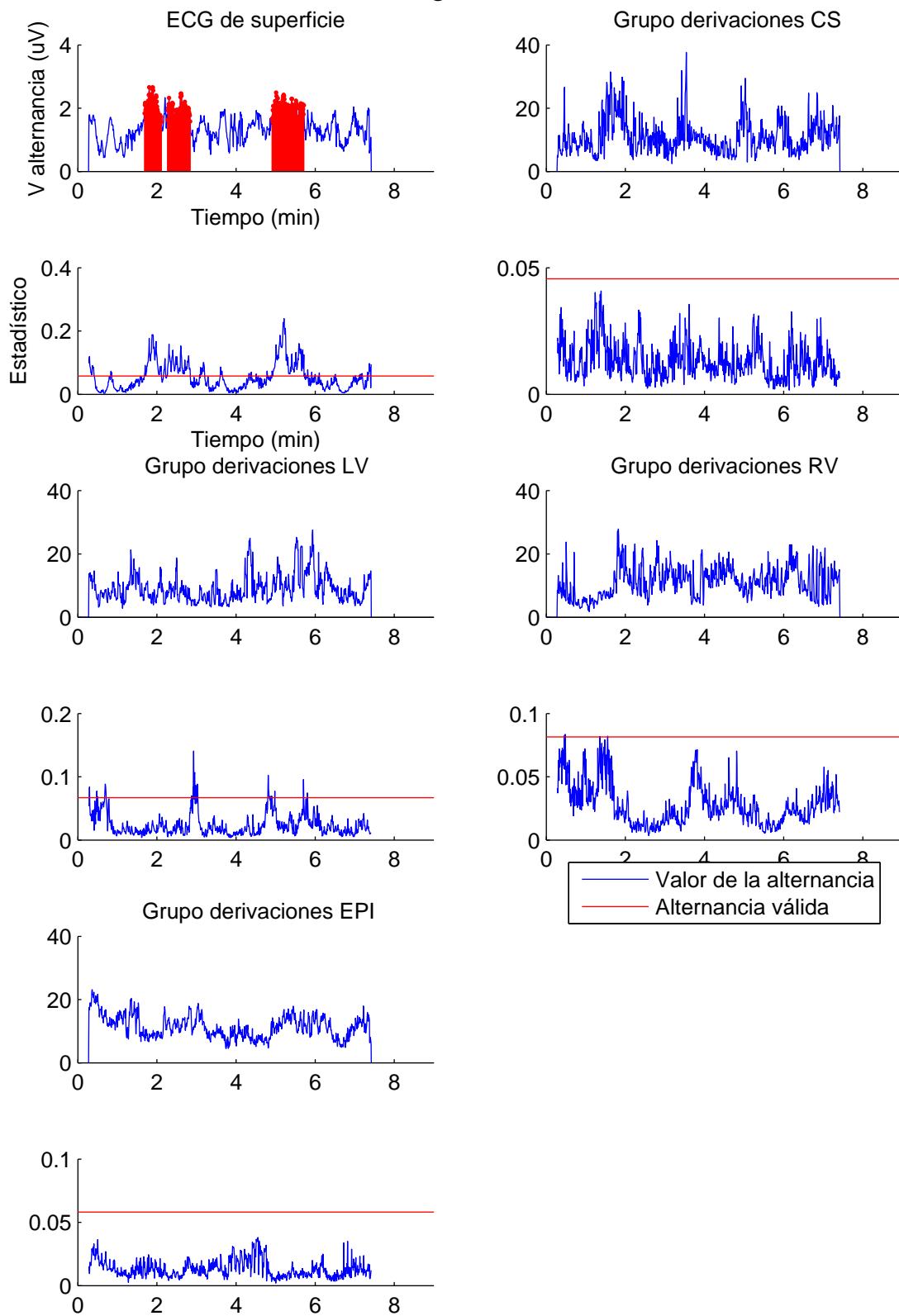
Distribución de la alternancia en cada registro y para cada grupo de derivaciones.

Incluye la distribución de la amplitud de AOT y el estadístico de detección, Z, en cada sujeto y para cada uno de los grupos: ECG de superficie, CS, EPI, RV y LV. En rojo queda señalada la alternancia válida (aquella en la que se supera el umbral de detección).

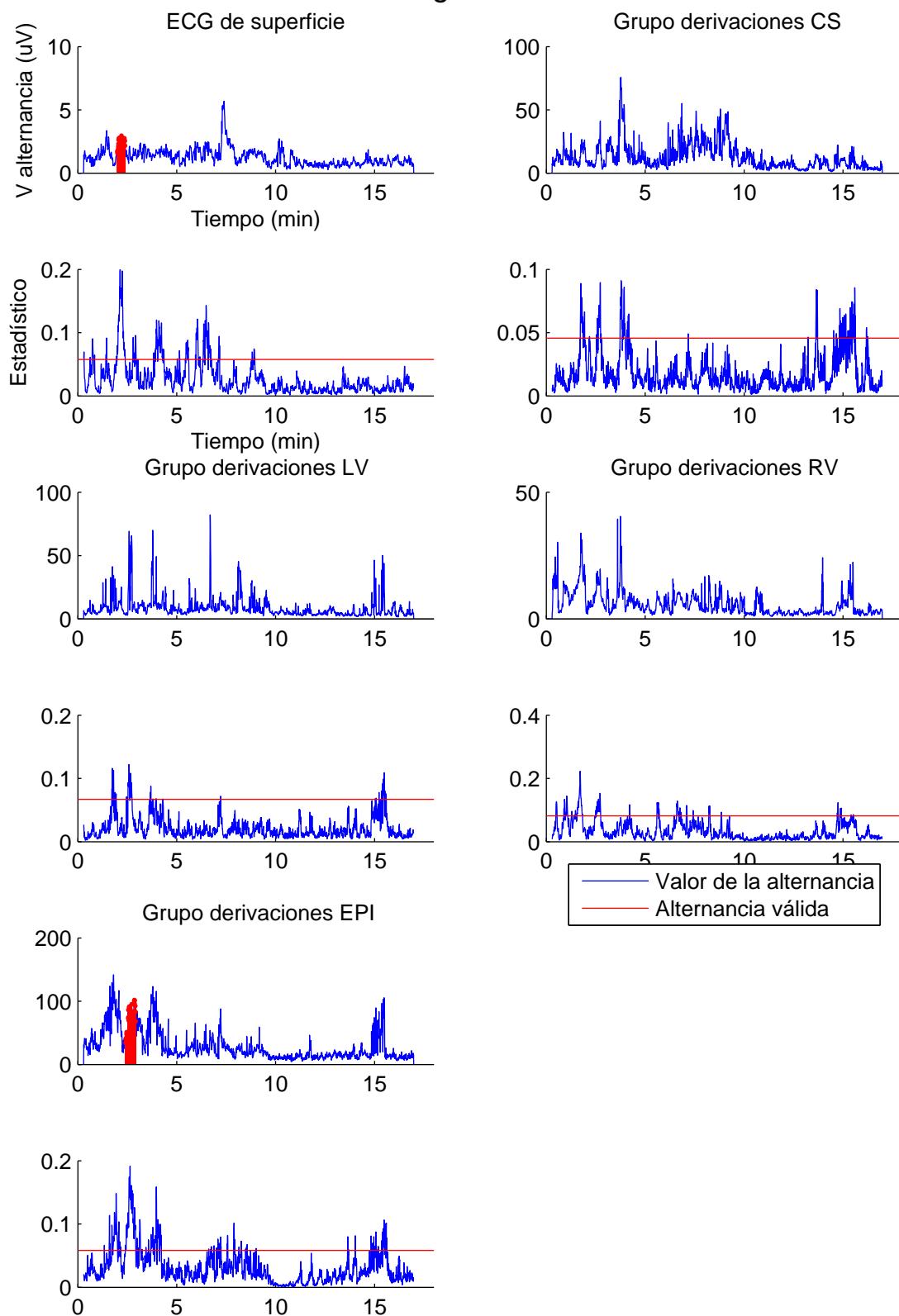
MIT Pig 26-11 base



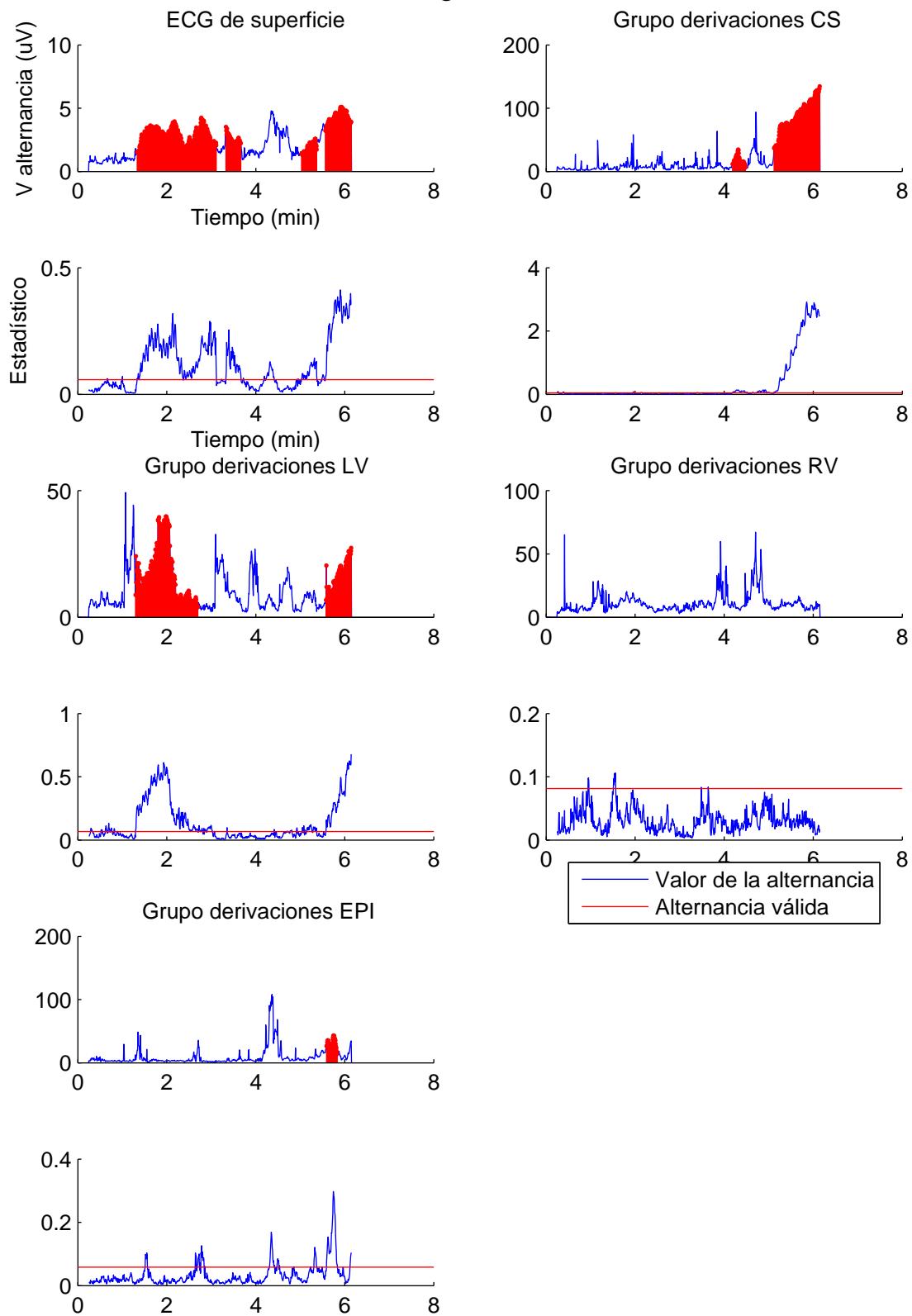
MIT Pig 26-11 occl



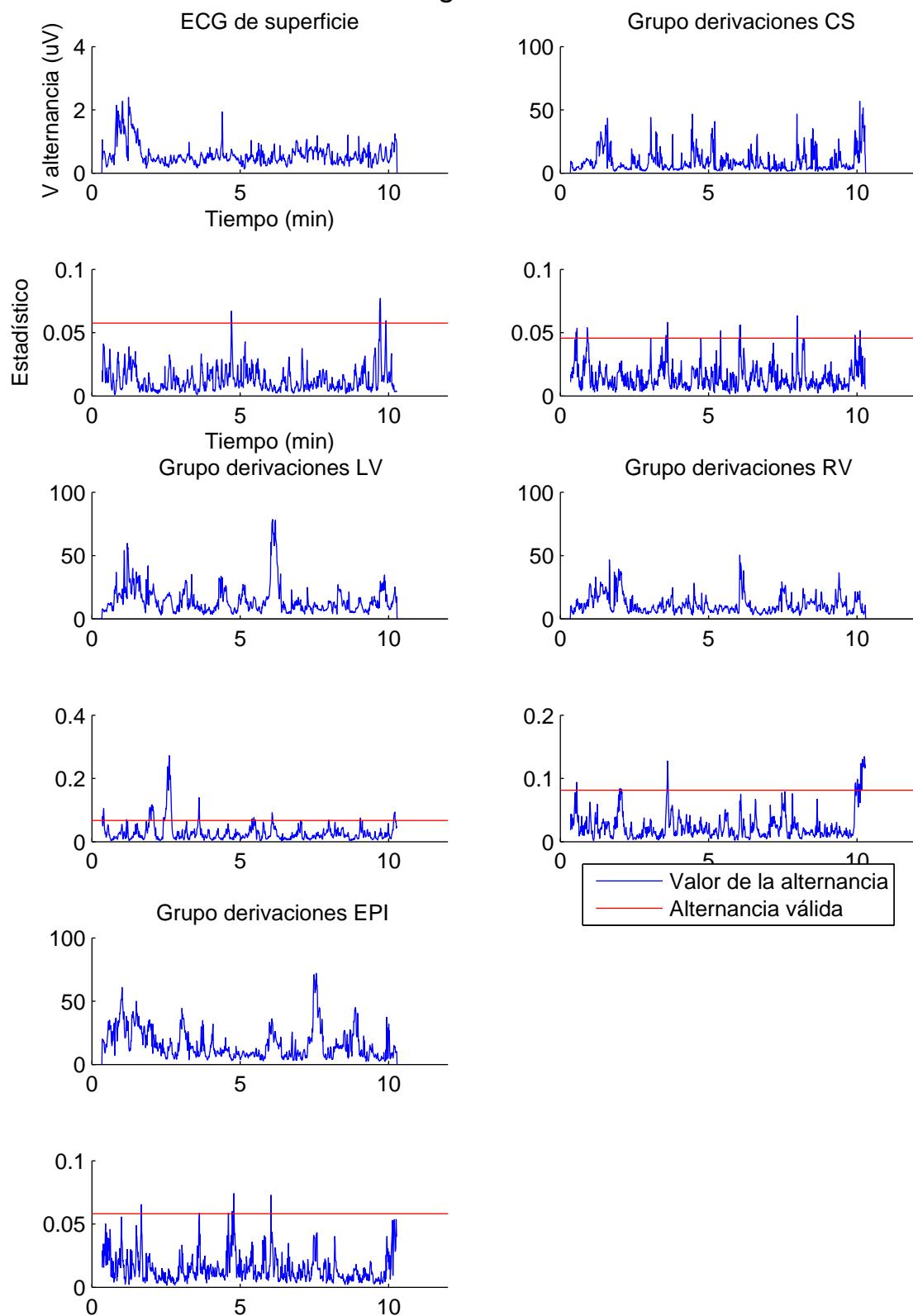
MIT Pig 43-9 base



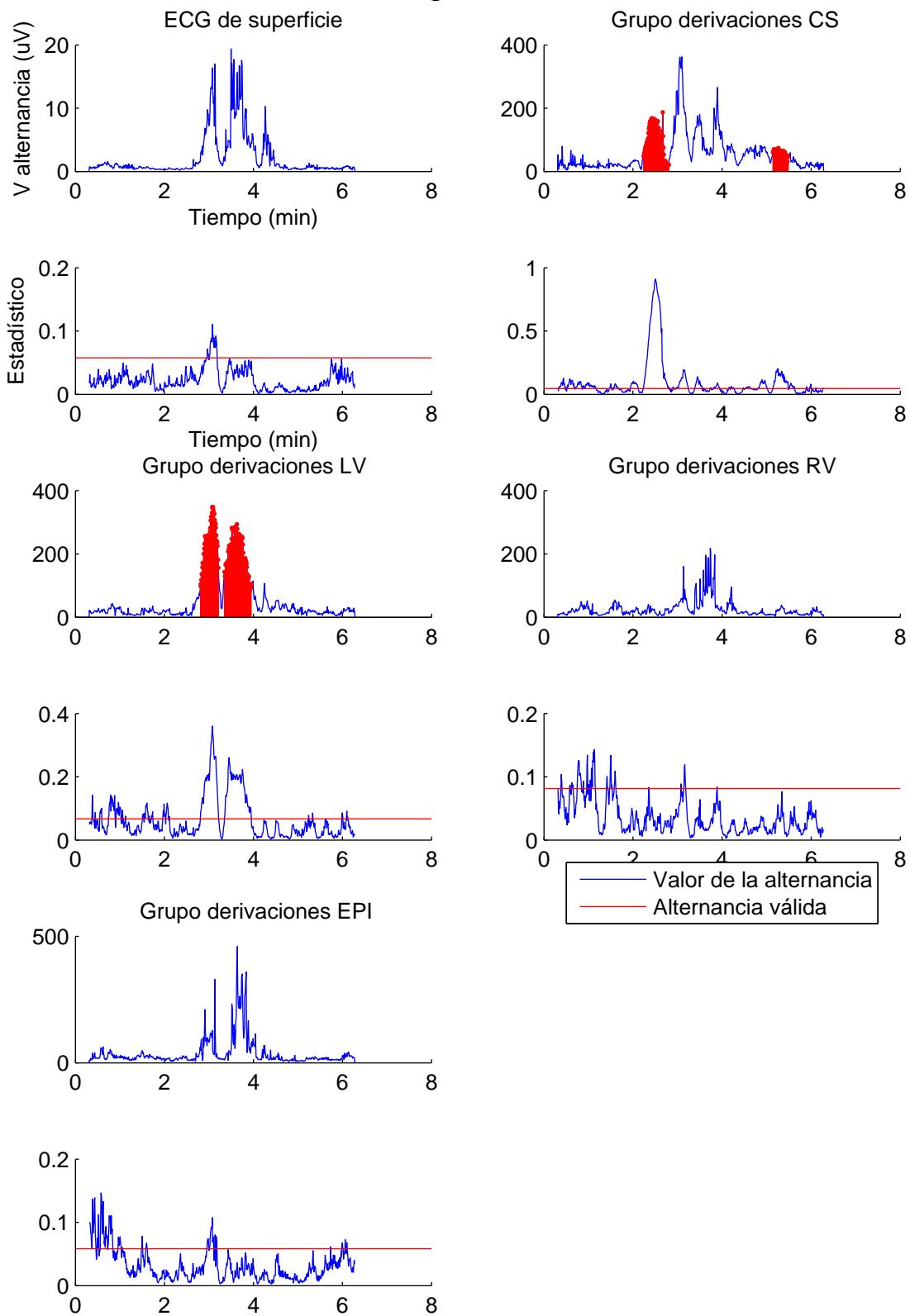
MIT Pig 43-9 occl



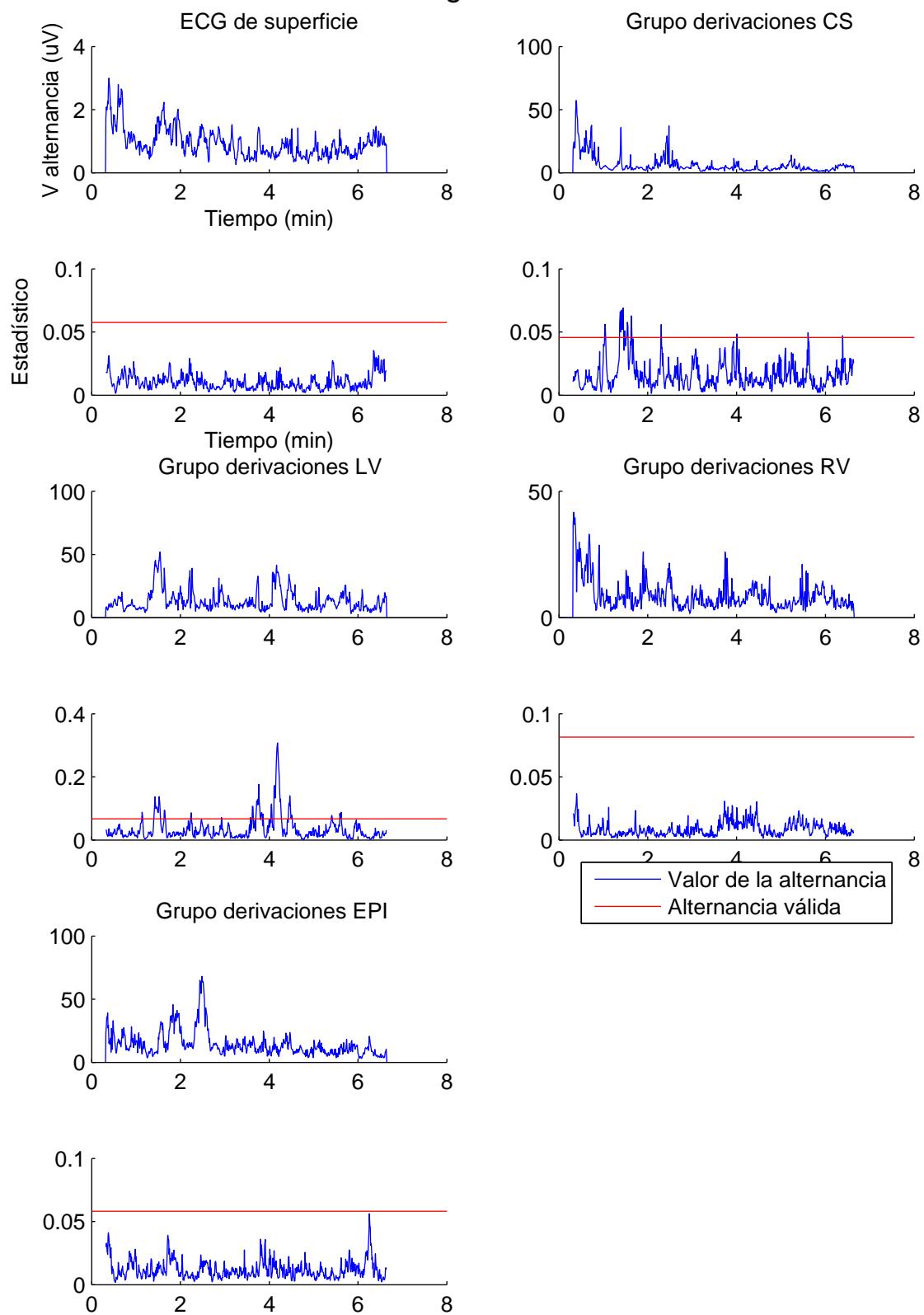
MIT Pig 53-10 base



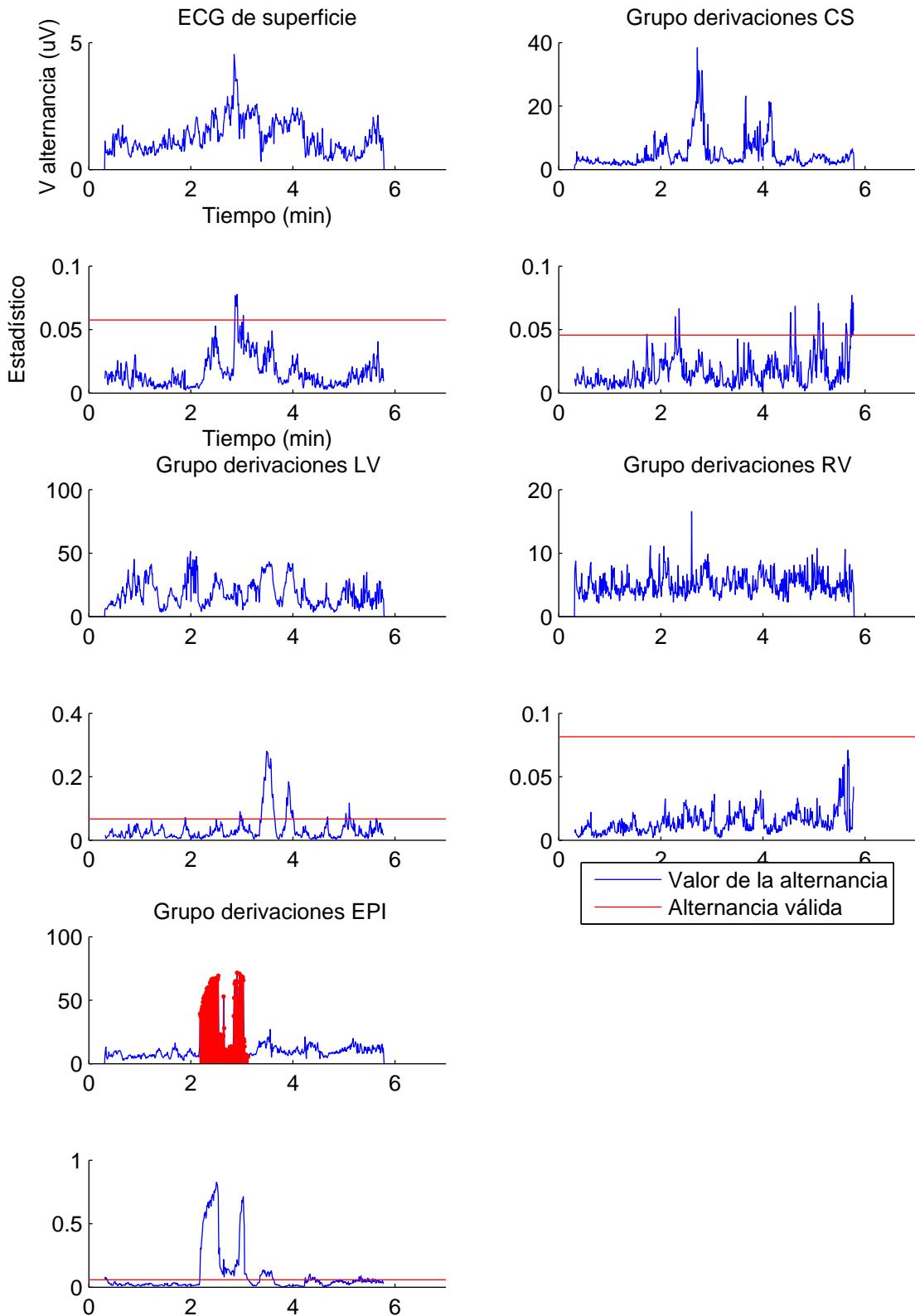
MIT Pig 53-10 occl



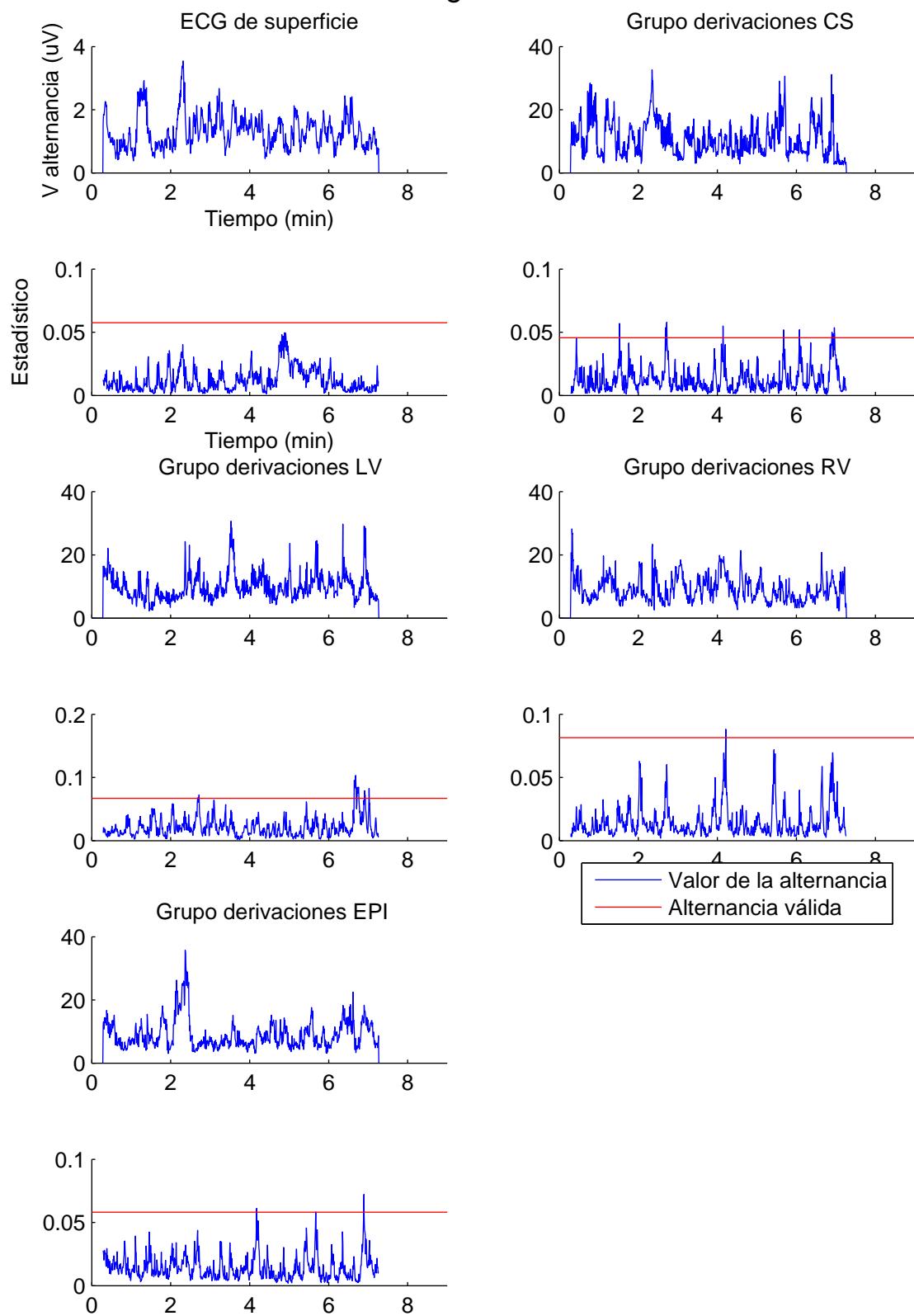
MIT Pig 2-12 base



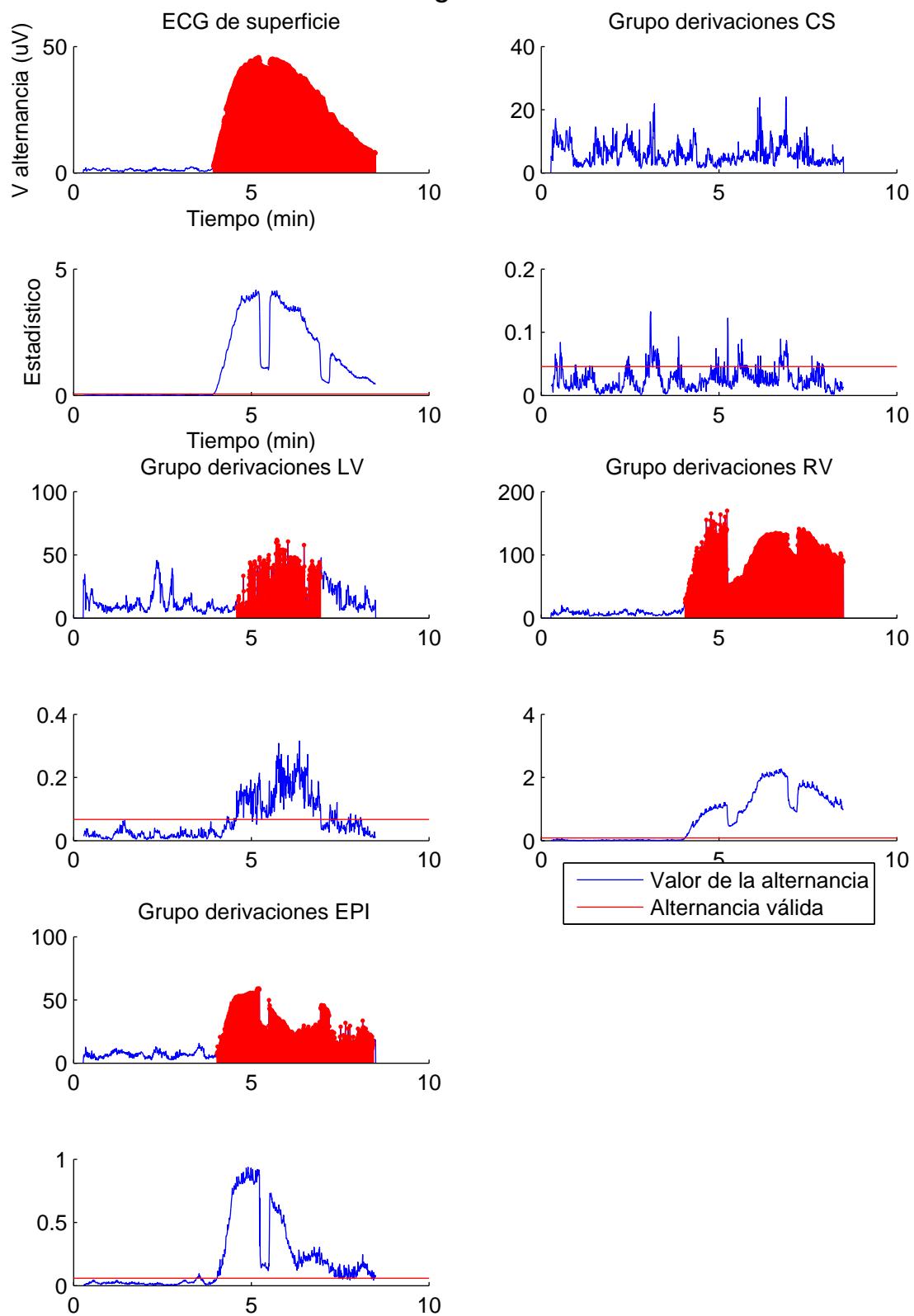
MIT Pig 2-12 occl



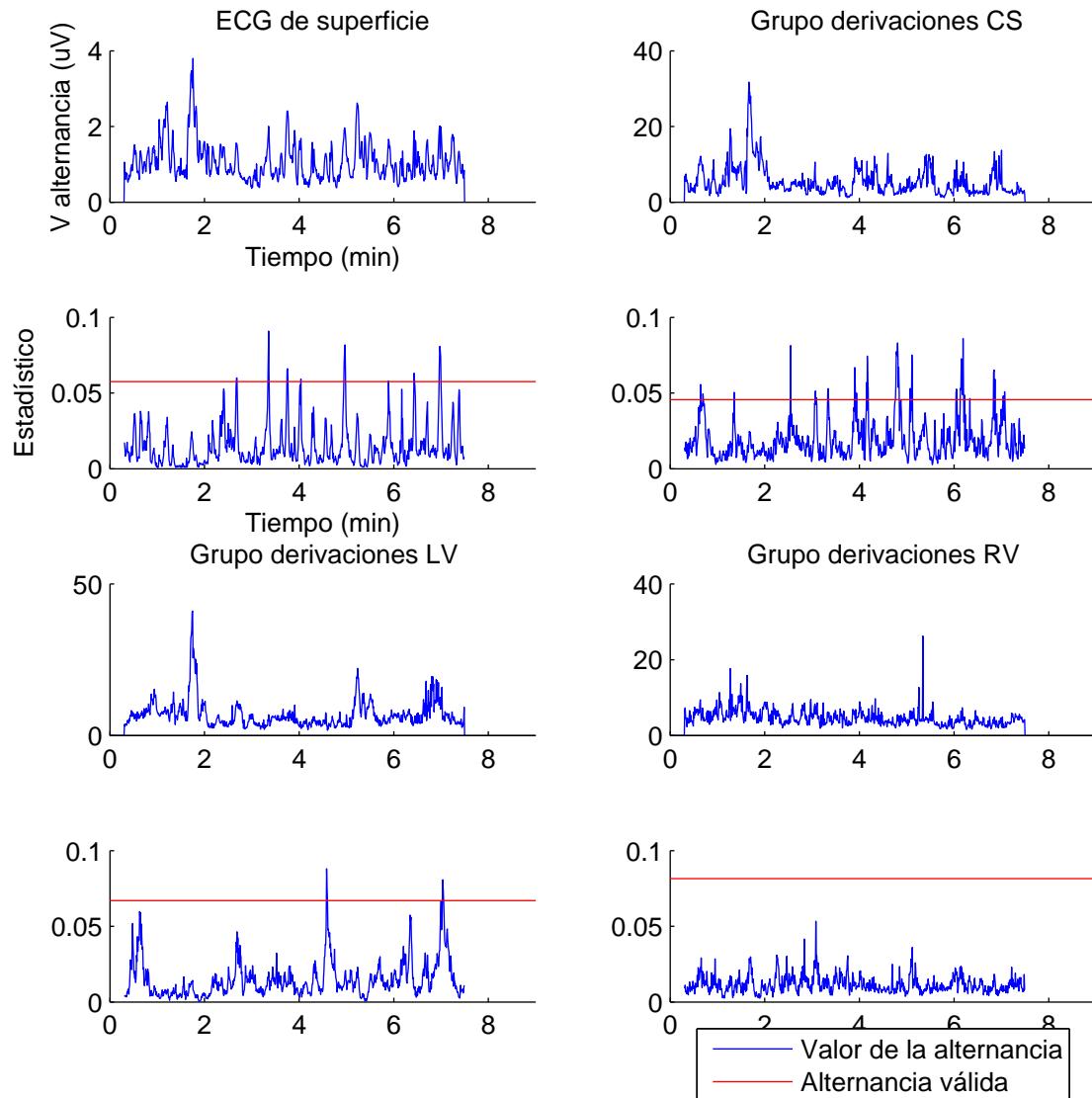
MIT Pig 4-16 base



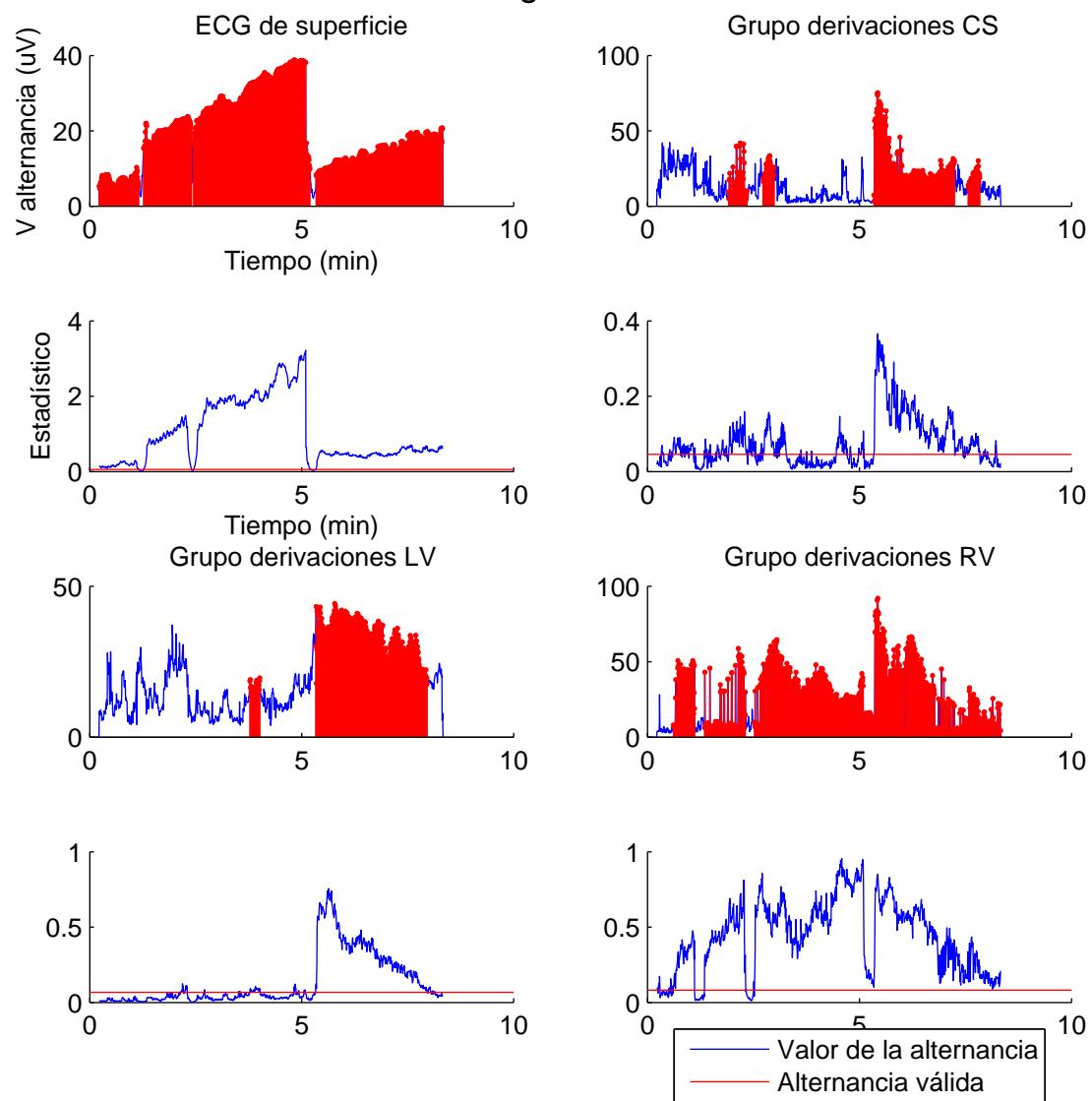
MIT Pig 4-16 occl



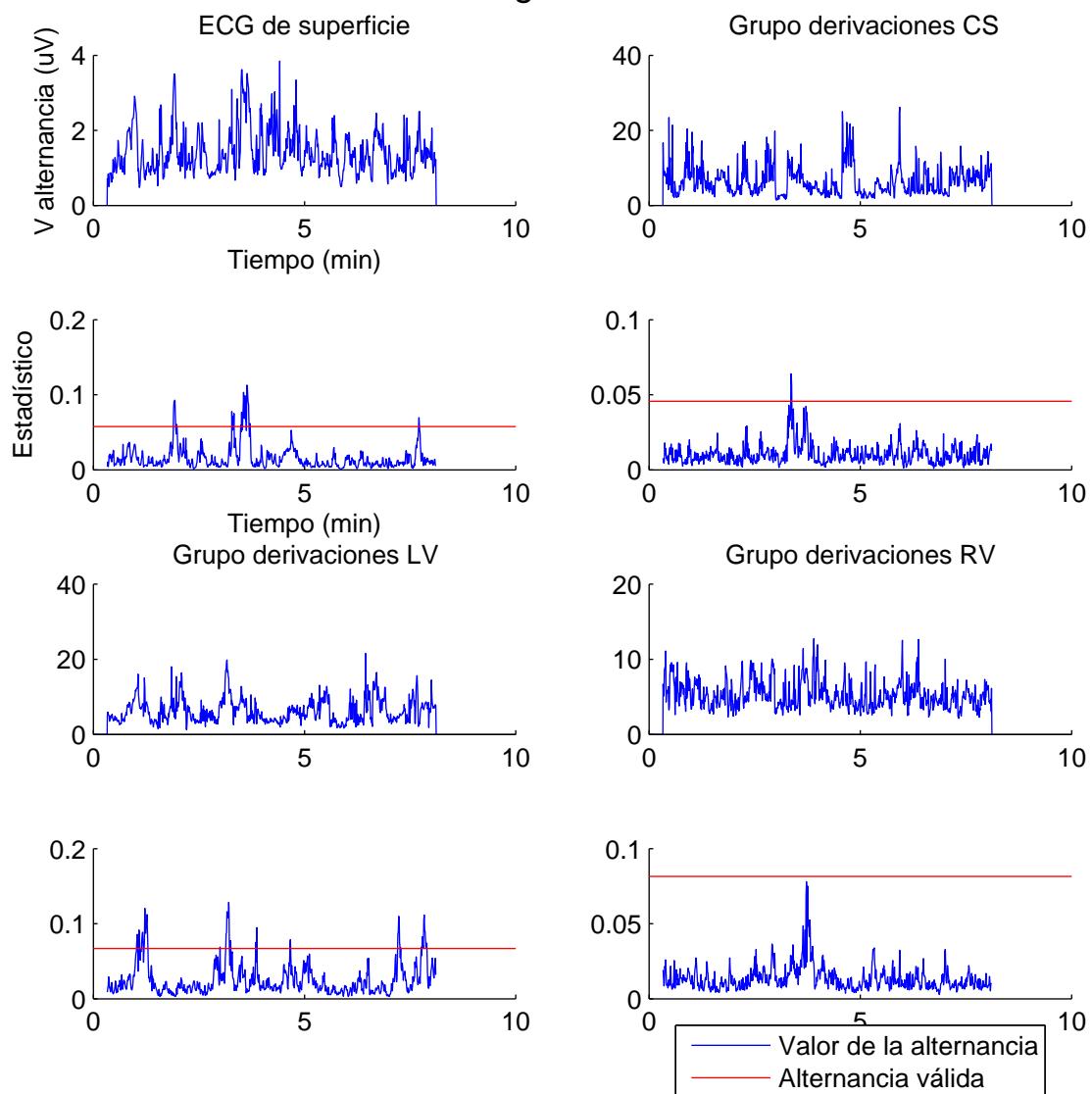
MIT Pig 1-15 base



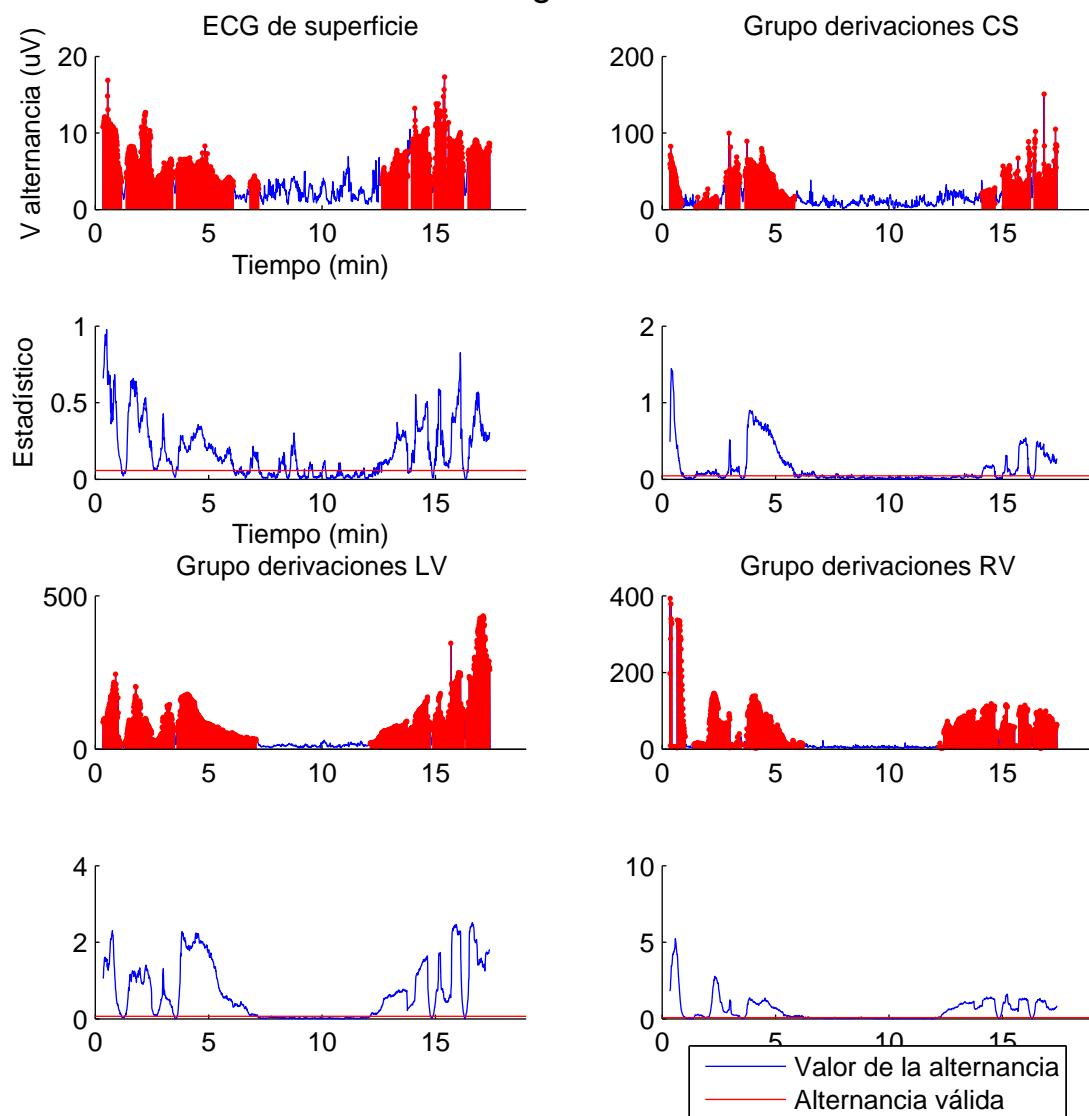
MIT Pig 1-15 occl



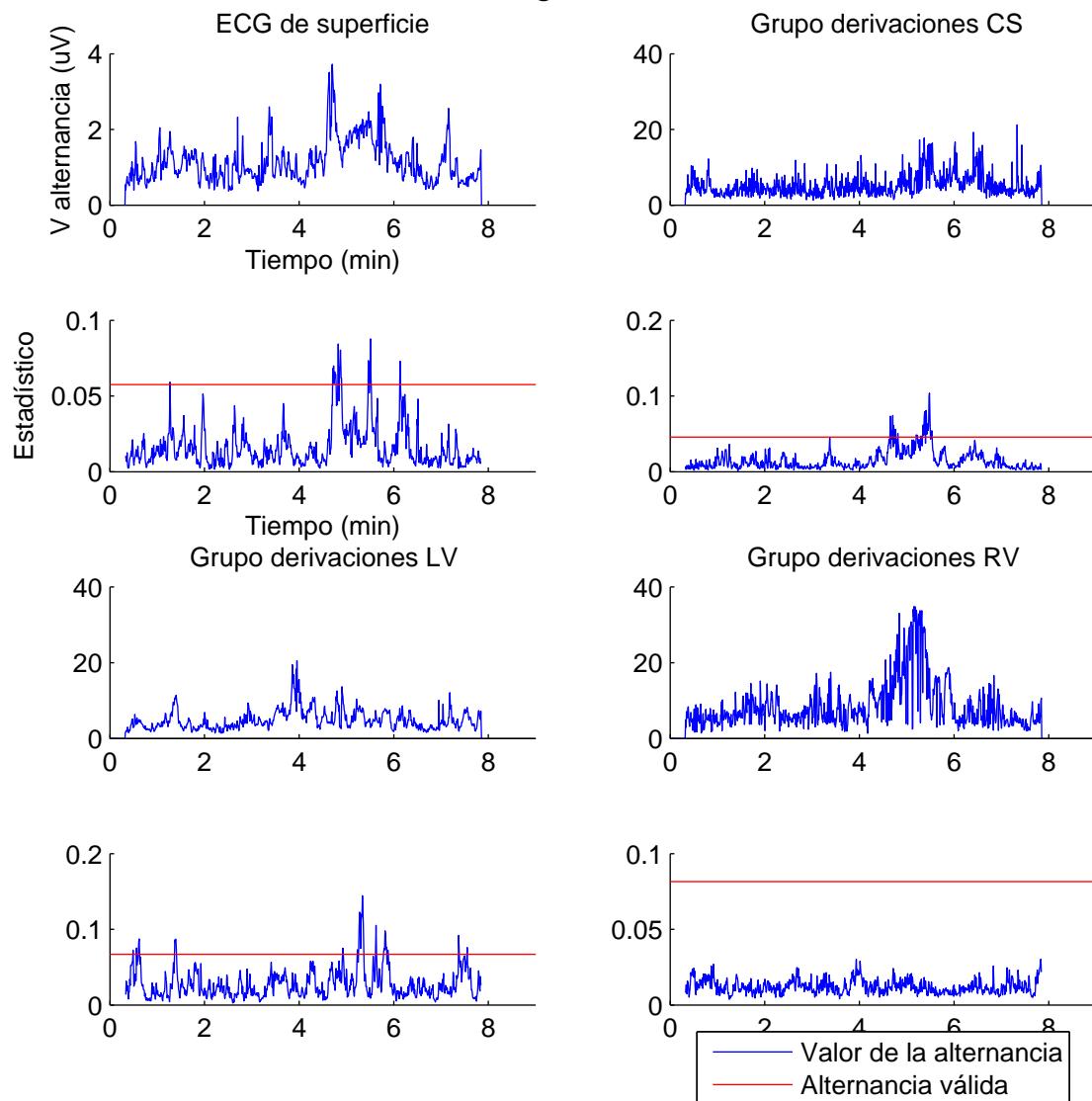
MIT Pig 8-11 base



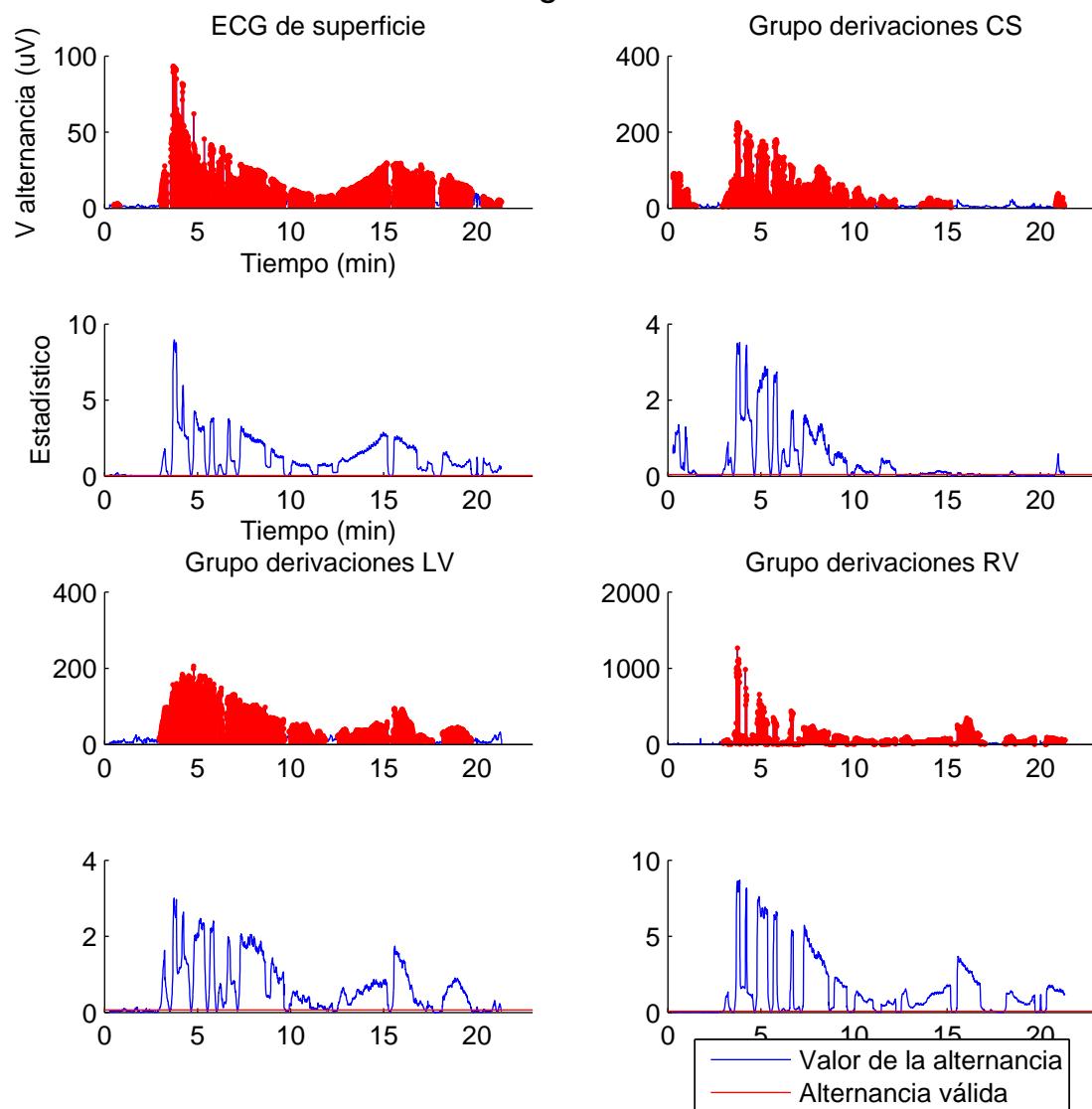
MIT Pig 8-11 occl



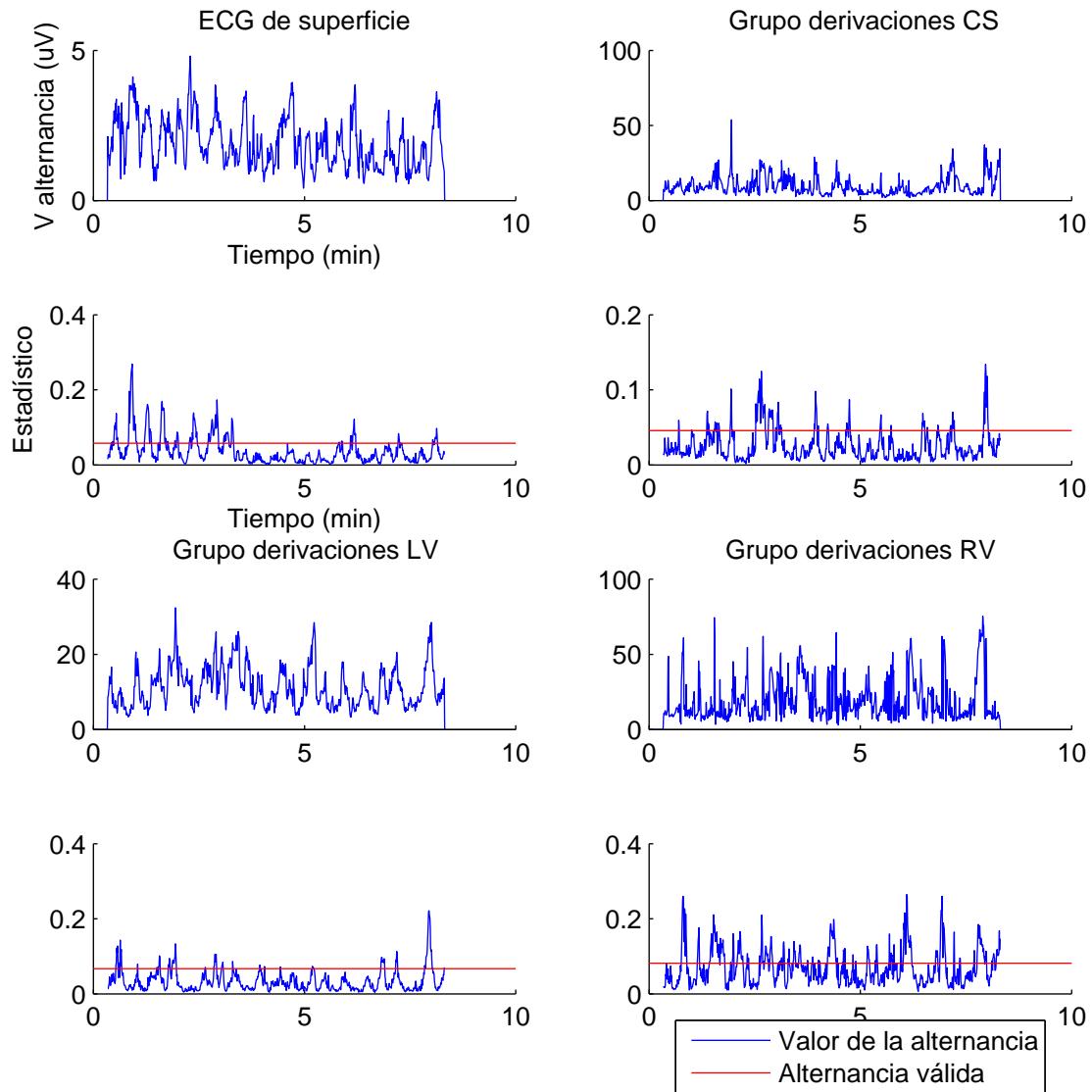
MIT Pig 15-9 base



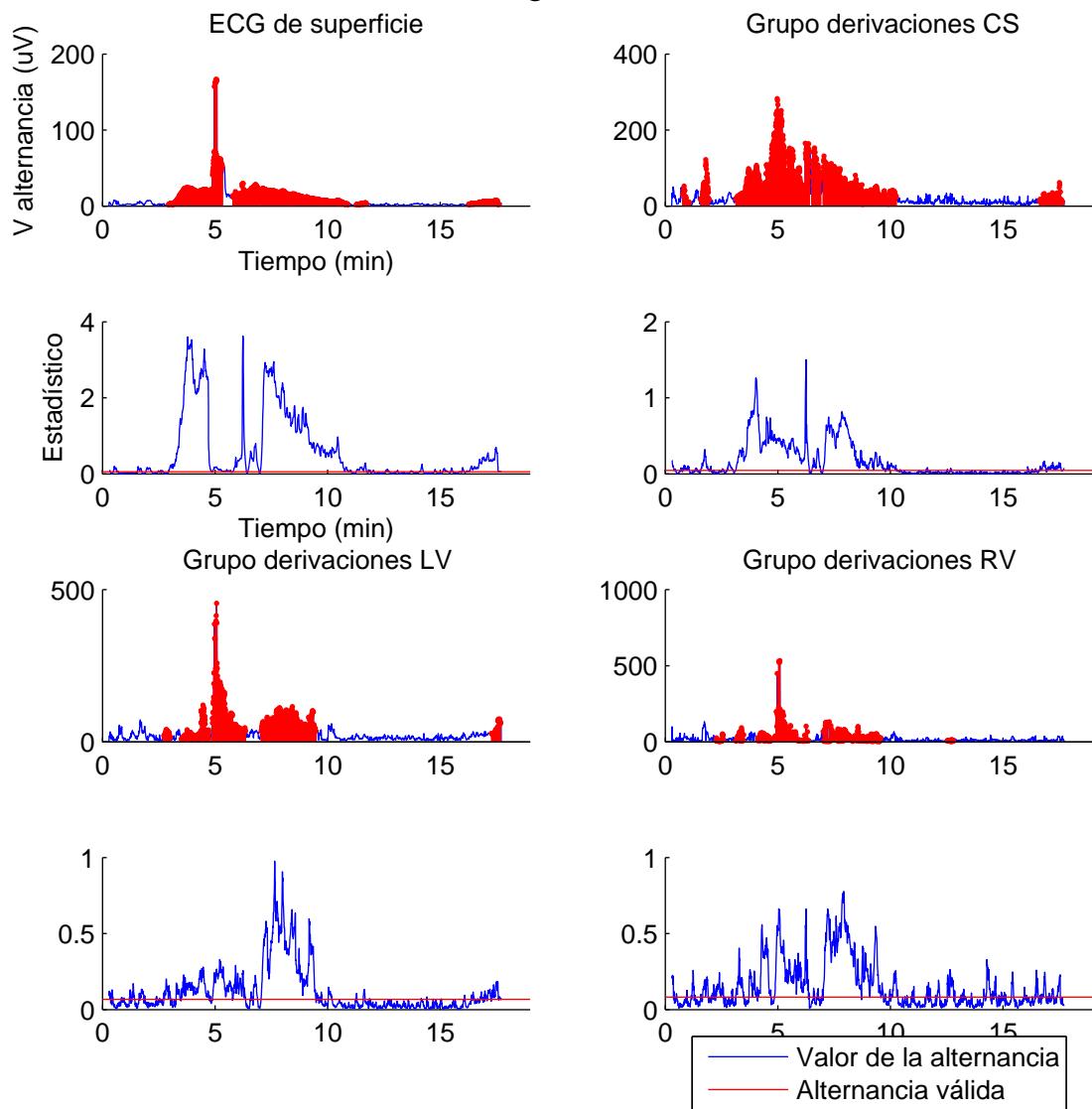
MIT Pig 15-9 occl



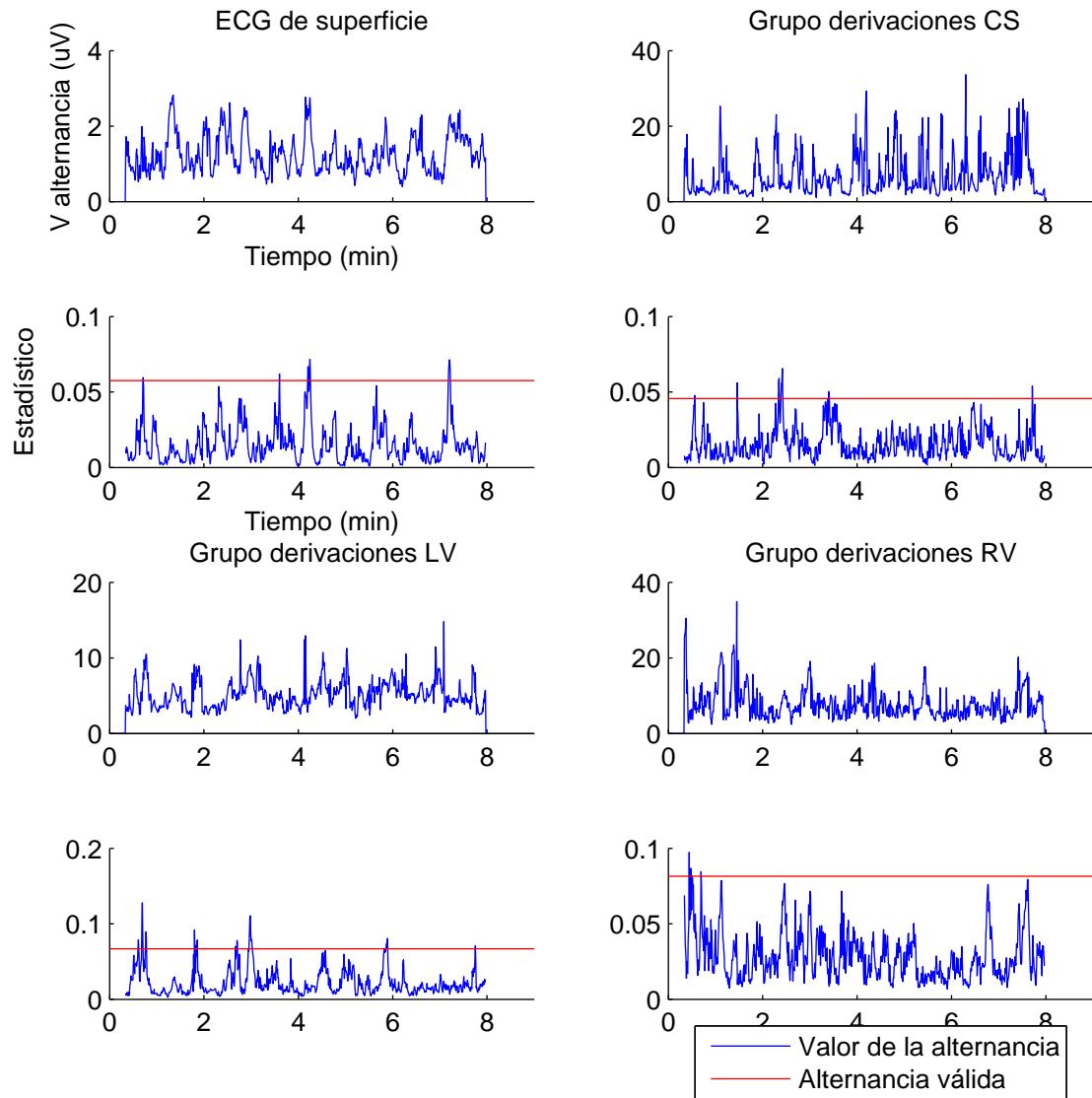
MIT Pig 15–14 base



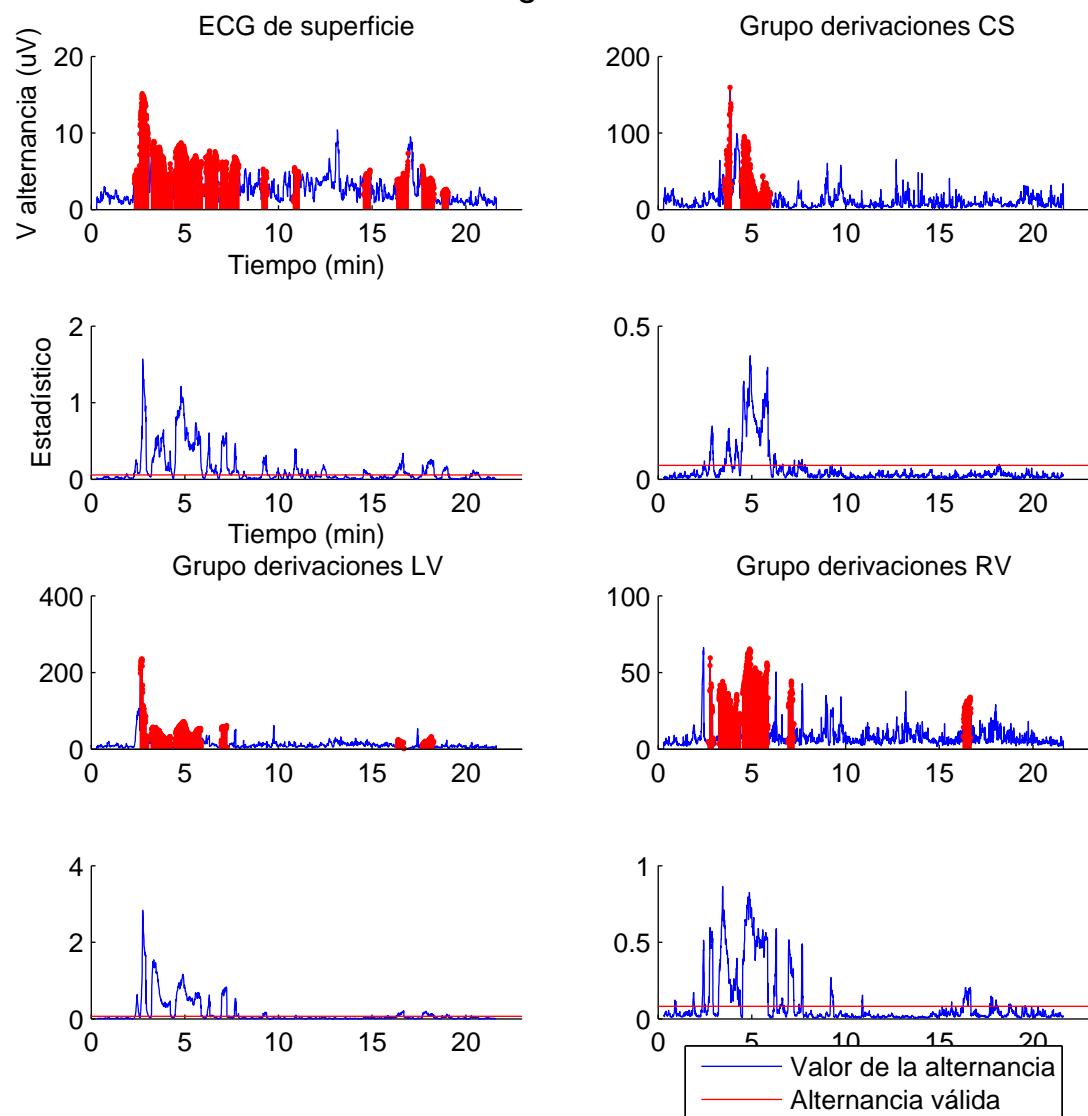
MIT Pig 15-14 occl



MIT Pig 25-11 base



MIT Pig 25-11 occl



Apéndice E

Representación de las AOT en el resto de grupos.

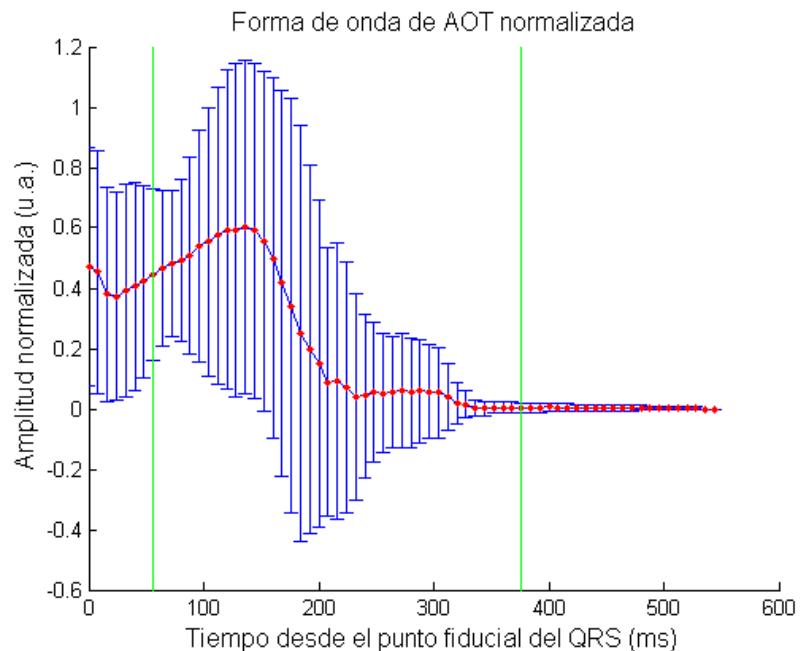


Figura E.1. Promedio de la forma de onda alterante normalizada en el grupo de derivaciones de ECG de superficie a partir del punto fiducial del QRS.

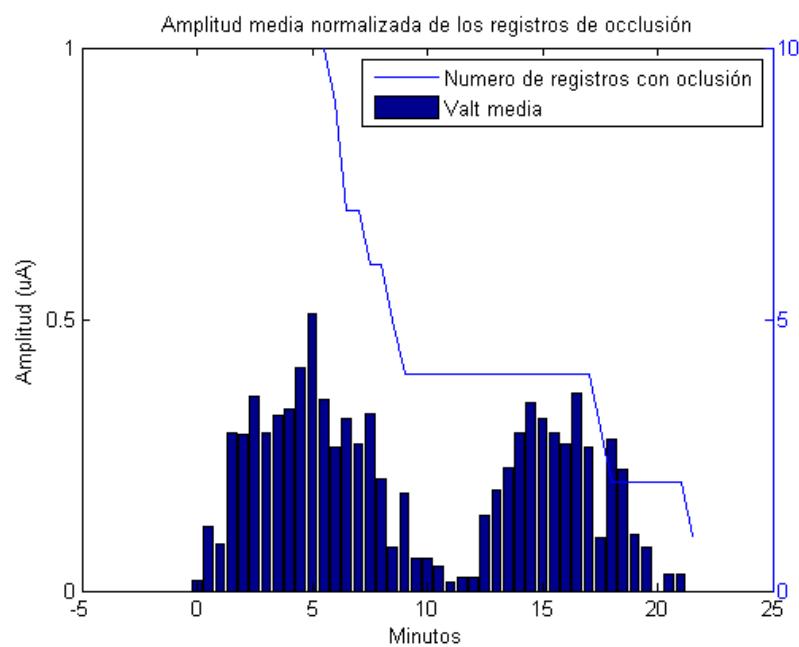


Figura E.2. Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de occlusión para el grupo de derivaciones ECG de superficie.

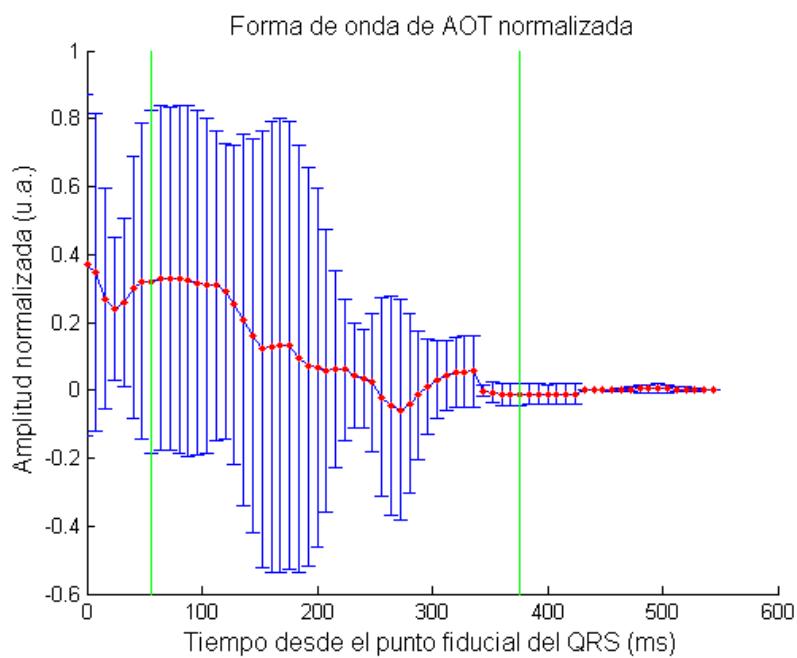


Figura E.3. Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones CS a partir del punto fiducial del QRS.

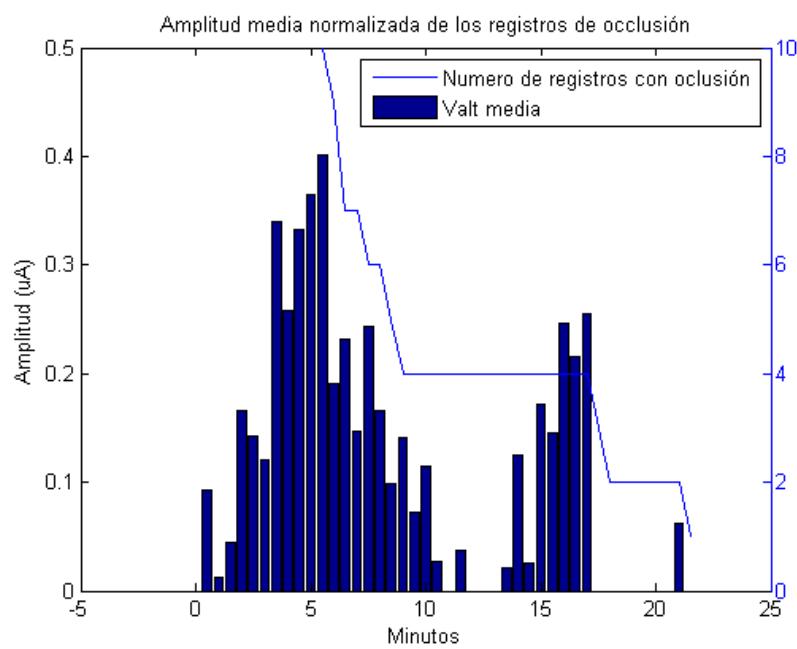


Figura E.4. Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de occlusión para el grupo de derivaciones CS.

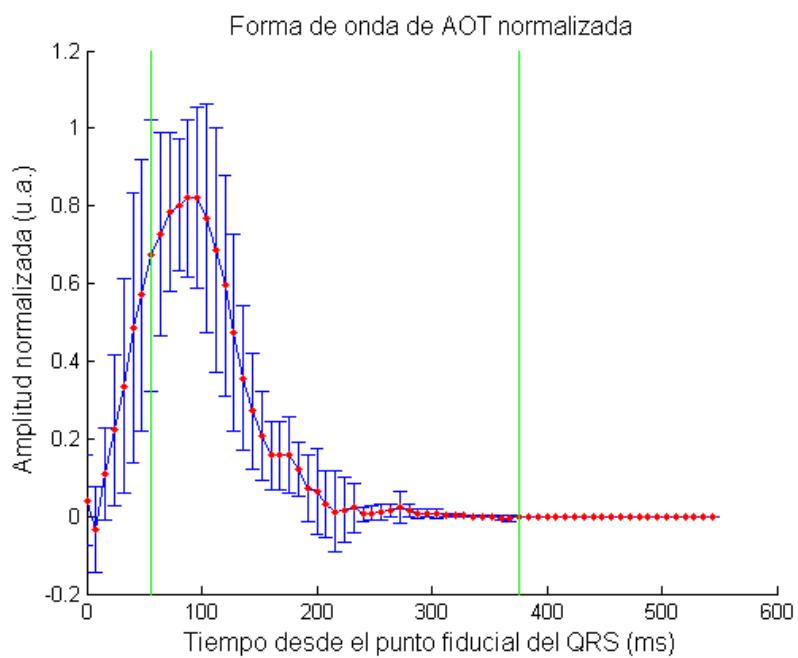


Figura E.5. Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones EPI a partir del punto fiducial del QRS.

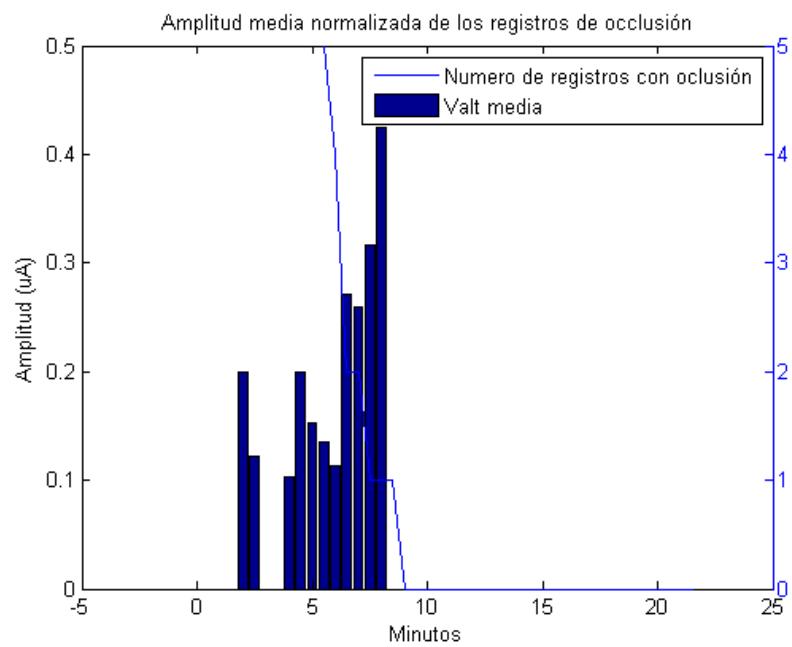


Figura E.6. Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones EPI.

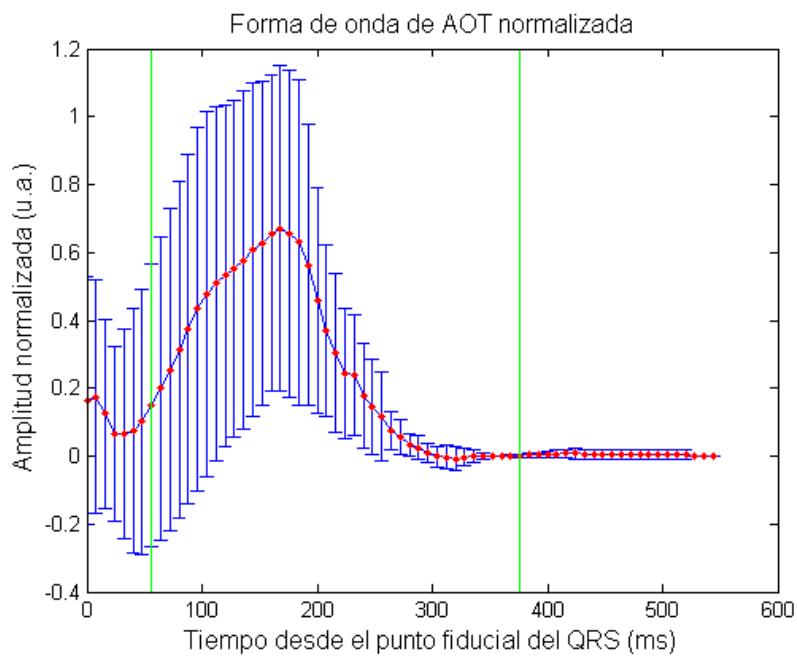


Figura E.7. Promedio de la forma de onda alternante normalizada en el grupo de derivaciones LV a partir del punto fiducial del QRS.

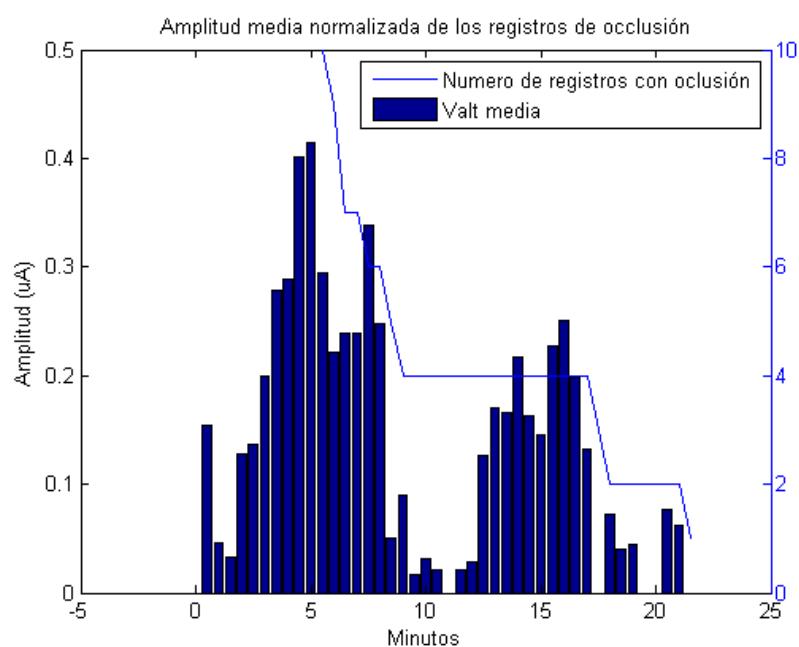


Figura E.8. Representación de la amplitud de AOT máxima en función del tiempo de oclusión para el grupo de derivaciones RV.