

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA



INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN
ESPECIALIDAD EN COMUNICACIONES

PROYECTO FIN DE CARRERA

CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS
PARÁMETROS DE FORMA DE LA
REPOLARIZACIÓN CARDIACA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA Y COMUNICACIONES
GRUPO DE TECNOLOGÍAS DE LAS COMUNICACIONES

AUTOR: JULIA RAMÍREZ GARCÍA
DIRECTOR: ESTHER PUEYO PAULES
CODIRECTOR: PABLO LAGUNA LASAOSA

Diciembre, curso 2011/2012

Agradecimientos

Quiero agradecer a Esther y Pablo todo lo que he aprendido durante este periodo. Me han ayudado a dar mis primeros pasos en la investigación, enseñándome a tener paciencia, a mirar las cosas con perspectiva, a ser más ordenada y metódica y a disfrutar, a la vez, de ello. Además, quiero agradecerles el tiempo y la disponibilidad que me han dedicado. Ha merecido la pena.

Me gustaría transmitir al grupo lo contenta que estoy de formar parte de él. En especial a Ana, Rute y Pepo por atenderme siempre que me han surgido dudas. Mención especial a Juan, quien ha sido imprescindible a lo largo de este trabajo, me ha dado ánimos, risas y ha sabido sacarme de los atascos donde me metía a veces. Muchas gracias, Juan. Gracias, también, a mis compañeros de laboratorio, por sus palabras de ánimo y experiencia.

Se lo agradezco profundamente, también, a mis padres, por enseñarme la constancia, el esfuerzo y la responsabilidad a lo largo de toda mi vida. A Cris, por ser la parte optimista y alegra durante las comidas de este periodo. A mis compañeros de carrera y a Álex, por todo.

Finalmente, agradezo al *Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón* la financiación obtenida.

Caracterización y cuantificación de los parámetros de forma de la repolarización cardiaca

RESUMEN

El objetivo principal de este proyecto es cuantificar de forma robusta sobre la señal ECG índices característicos de la repolarización cardiaca y de su dispersión espacial y caracterizar la dinámica de respuesta de éstos ante cambios marcados en el ritmo cardiaco. La repolarización cardiaca es un fenómeno eléctrico que ocurre en las células cardíacas cuando pasan de estar excitadas a estar en estado de reposo. Este fenómeno, repetido en todas las células de los ventrículos, genera la onda T del electrocardiograma (ECG). Las heterogeneidades intrínsecas en el ventrículo generan lo que se conoce como dispersión espacial de la repolarización. Cuando estas heterogeneidades se ven amplificadas, por ejemplo debido a disfunciones cardíacas, esto se verá reflejado en la forma de la onda T. En este proyecto se han estudiado cinco índices característicos de la repolarización ventricular y su dispersión espacial: el intervalo QT, el intervalo T_{pe} y los índices T_{ra} , T_{rt} y T'_c . El intervalo QT es un indicativo del tiempo global que dura la depolarización y la repolarización ventricular. El intervalo T_{pe} y el índice T'_c miden la dispersión de la repolarización a partir de medidas temporales y espaciales de la onda T y los índices T_{ra} y T_{rt} reflejan la simetría de esta onda.

Durante la realización de este proyecto fin de carrera se ha analizado una base de datos, sobre cambios en el sistema nervioso autónomo, ANS-UZ, formada por 15 sujetos sanos, que llevaban a cabo una prueba de “Tilt” consistente en tumbar al sujeto en una camilla y, mediante la inclinación de dicha camilla, inducirle cambios en la frecuencia cardíaca. Dichos cambios están controlados por el sistema nervioso autónomo. Se ha estudiado esta base de datos haciendo uso de una técnica de delineación multiderivacional sobre tres derivaciones ortogonales, obtenidas aplicando *Análisis de componentes principales* y la *Transformada inversa de Dower* sobre ocho derivaciones estándares. Estas ocho derivaciones se miden situando 12 electrodos en posiciones específicas de cada sujeto. Esta técnica de delineación multiderivacional está basada en la construcción de una onda espacial (bucle), obtenida a partir de la representación en el espacio de las tres derivaciones ortogonales, y la proyección de este bucle sobre una dirección particular. Esta proyección genera una nueva señal que facilita la localización de inicios, picos y finales de onda. Los parámetros de forma han sido calculados en cada latido, a partir de dichas localizaciones. Finalmente, se ha estudiado la dinámica de estas cinco series con las variaciones de la frecuencia cardíaca, dividiendo este análisis en dos etapas, la de inicio de la prueba de “Tilt” (aumento del ritmo cardíaco) y la de final de la prueba de “Tilt” (decremento del ritmo cardíaco).

A partir de los resultados obtenidos, podemos concluir que las cinco series dependen de la frecuencia cardíaca. El intervalo QT y el índice T'_c reaccionan de una manera más clara y homogénea que el intervalo T_{pe} y los índices T_{ra} y T_{rt} , que no siempre responden a los cambios en el ritmo cardíaco y, las veces que lo hacen, se comportan de una manera muy heterogénea entre los distintos sujetos. Los resultados presentados en este proyecto demuestran que es posible seguir la evolución temporal de la repolarización ventricular y abren con ello la posibilidad de estudios clínicos en los que se abarquen condiciones de registro más generales y no restringidas por la limitación de que el ritmo cardíaco sea estable.

Índice general

1. Introducción	3
1.1. Contexto	3
1.2. El electrocardiograma (ECG)	4
1.2.1. Actividad eléctrica del corazón	4
1.2.2. Derivaciones	5
1.2.3. Descripción de la señal ECG	8
1.3. Detección y delineación del electrocardiograma	9
1.3.1. Técnicas uniderivacionales	10
1.3.2. Técnicas multiderivacionales	10
1.4. Repolarización	11
1.5. Objetivos	13
1.6. Estructura de esta memoria	13
2. Materiales y Métodos	15
2.1. Materiales	15
2.1.1. Población de estudio	15
2.1.2. Prueba de “Tilt”	15
2.2. Métodos	16
2.2.1. Preprocesado de la señal	16
2.2.2. Índices de repolarización	17
2.2.3. Adaptación de la repolarización a cambios en la frecuencia cardiaca	21
3. Resultados	25
3.1. Respuesta de la repolarización a cambios en la frecuencia cardiaca	25
3.2. Análisis de la serie \mathbf{y}_{QT}	26
3.3. Análisis de la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$	29
3.4. Análisis de las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$	31
3.5. Análisis de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$	33
3.6. Comparación entre los índices de la repolarización	38
4. Conclusiones y Líneas Futuras	41
4.1. Conclusiones	41
4.2. Líneas futuras	42
Bibliografía	43

Anexos	47
A. Evolución temporal de los índices de repolarización durante la prueba de “Tilt”	49
B. Caracterización de la adaptación de la repolarización en respuesta a cambios en el ritmo cardiaco	65

Listado de Figuras

1.1.	Morfología de los diferentes potenciales de acción formados en las diferentes áreas del corazón y el ECG resultante.	5
1.2.	Derivaciones bipolares y unipolares aumentadas (a) y precordiales (b)	6
1.3.	Ondas e índices más importantes del ECG.	9
1.4.	Fases del potencial de acción de un miocito ventricular	12
2.1.	Fotografías de las posiciones supina y ortostática a un ángulo de 70° realizadas durante la prueba de “Tilt”.	16
2.2.	Diagrama de bloques que ilustra los pasos seguidos en este proyecto para obtener las series temporales de los índices de la repolarización ventricular analizados.	17
2.3.	Áreas y tiempos de la mitad izquierda y derecha de la onda T	21
2.4.	Diagrama de bloques usado para modelar la relación entre \mathbf{x}_{RR} e \mathbf{y}_x , donde \mathbf{v} es ruido añadido para incluir los posibles errores de modelado, así como los debidos a errores de delineación presentes en \mathbf{y}_x	22
3.1.	Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle \mathbf{T}_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	27
3.2.	Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{QT}}$ (línea negra) de la serie del intervalo QT y_{QT} (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i>	28
3.3.	Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{pe}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{pe} $y_{T_{pe}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i>	30
3.4.	Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{ra}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{ra} $y_{T_{ra}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i>	32
3.5.	Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{rt}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{rt} $y_{T_{rt}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i>	33

3.6. Serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ obtenida en un registro con comportamiento anormal en comparación con los demás por el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y por el método de <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b)	34
3.7. (a) Ejemplo del bucle formado por las tres señales $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ (arriba a la izquierda en azul, rojo y negro, respectivamente) En un instante anterior al comienzo de la prueba de “Tilt”. Debajo a la izquierda, derivación resultante de proyectar en el punto máximo del bucle. (b) Resultados análogos en un instante de la primera etapa de la prueba de “Tilt”. (c) Resultados análogos en un instante de la segunda etapa de la prueba de “Tilt”.	36
3.8. (a) Ejemplo del bucle formado por las tres señales $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ (arriba a la izquierda en azul, rojo y negro, respectivamente) En un instante anterior al comienzo de la prueba de “Tilt” obtenido en un registro con comportamiento anormal en comparación con los demás para esta base de datos. Debajo a la izquierda, derivación resultante de proyectar en el punto máximo del bucle. (b) Resultados análogos en un instante de la primera etapa de la prueba de “Tilt”. (c) Resultados análogos en un instante de la segunda etapa de la prueba de “Tilt”.	37
3.9. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T'_c}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T'_c $y_{T'_c}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Transformada Inversa de Dower</i>	38
 A.1. Sujeto 17 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	50
A.2. Sujeto 16 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	51
A.3. Sujeto 15 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	52
A.4. Sujeto 14 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	53
A.5. Sujeto 13 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	54

A.6. Sujeto 12 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	55
A.7. Sujeto 11 (Mujer): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	56
A.8. Sujeto 10 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	57
A.9. Sujeto 09 (Mujer): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	58
A.10. Sujeto 07 (Mujer): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	59
A.11. Sujeto 05 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	60
A.12. Sujeto 04 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	61
A.13. Sujeto 03 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	62
A.14. Sujeto 02 (Varón): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	63

A.15. Sujeto 01 (Mujer): Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la <i>transformada de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle T_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.	64
B.1. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{QT}}$ (línea negra) de la serie del intervalo QT y_{QT} (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Análisis de componentes principales</i>	66
B.2. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{pe}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{pe} $y_{T_{pe}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Análisis de componentes principales</i>	66
B.3. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{ra}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{ra} $y_{T_{ra}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Análisis de componentes principales</i>	67
B.4. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{rt}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{rt} $y_{T_{rt}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Análisis de componentes principales</i>	67
B.5. Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T'_c}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T'_c $y_{T'_c}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de <i>Análisis de componentes principales</i>	68

Lista de Tablas

3.1.	Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie \mathbf{y}_{QT} calculada utilizando <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b) .	29
3.2.	Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ calculada utilizando <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b) .	31
3.3.	Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ calculada utilizando <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b) .	34
3.4.	Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ calculada utilizando <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b) .	35
3.5.	Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ calculada utilizando <i>Transformada Inversa de Dower</i> (a) y <i>Análisis de Componentes Principales</i> (b) .	39

Capítulo 1

Introducción

1.1. Contexto

Una de las principales causas de defunción en los países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares. En referencia al año 2009, se produjeron en España 207310 fallecimientos, de los cuales 95064 correspondieron a hombres y 112246 a mujeres. Este número representó un 55.4% de los fallecimientos producidos en España durante ese año [1]. Muchas de las enfermedades cardíacas registradas se debieron a *arritmias*. Una arritmia se define como una alteración en la frecuencia de latido del corazón. Cuando el ritmo cardíaco es demasiado alto, se denomina *arritmia taquicárdica*, mientras que si es demasiado bajo, se denomina *arritmia bradicárdica*. Otro caso particular de arritmia es la *fibrilación*, que se produce cuando el corazón late de manera irregular debido a bucles y realimentaciones internas. La fibrilación ventricular, debida a irregularidades originadas en las cámaras inferiores del corazón, puede desembocar en *Muerte Súbita Cardiaca* (SCD, del inglés “Sudden Cardiac Death”), que es la muerte producida por un fallo inesperado de la capacidad cardíaca [2].

En el origen y el mantenimiento de las arritmias hay tres factores fundamentales involucrados: un miocardio vulnerable, un excitador y un modulador. La combinación de un excitador eléctrico con un miocardio vulnerable es peligrosa, ya que, generalmente, va a facilitar la aparición de arritmias que degeneren en SCD. Los moduladores pueden actuar alterando tanto el sustrato (miocardio vulnerable) como los propios excitadores, modificando así las propiedades electrofisiológicas del corazón. Uno de los moduladores más importantes es el *Sistema Nervioso Autónomo* (ANS, del inglés “Autonomic Nervous System”) [3], que se encarga de controlar la presión sanguínea o el ritmo cardíaco, entre otros.

En los últimos años se han venido proponiendo en la literatura distintos métodos para la estratificación de pacientes según su riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas desencadenantes de SCD. Uno de los métodos más robustos es el estudio de la repolarización ventricular y, más concretamente, de la dispersión espacial presente en la misma. La *repolarización ventricular* es el fenómeno eléctrico que ocurre en el ventrículo cuando éste se está contrayendo (expulsando la sangre). La dispersión de la repolarización hace referencia a la heterogeneidad espacial en la repolarización de los ventrículos, esto es, a las diferencias existentes en la vuelta al estado de reposo de las distintas células ventriculares [4]. Para estudiar la dispersión de la repolarización ventricular, en este proyecto se propone el análisis de distintos marcadores de riesgo arrítmico durante la prueba de “Tilt”, que somete al corazón a bruscos cambios de frecuencia.

1.2. El electrocardiograma (ECG)

El electrocardiograma es una medida de la actividad eléctrica del corazón. Es una lectura no invasiva ya que se obtiene aplicando electrodos sobre la superficie de la piel. El conjunto de ondas resultante describe las variaciones eléctricas a lo largo del tiempo, que vienen determinadas por los potenciales de acción de las distintas células cardíacas [5]. Todo esto se detalla a continuación.

1.2.1. Actividad eléctrica del corazón

La sangre procedente de las venas está cargada de dióxido de carbono y entra en el corazón por la aurícula derecha. Dicha aurícula bombea la sangre hacia el ventrículo derecho, de forma que éste la envía a los pulmones para que se oxigene. La sangre oxigenada es devuelta al corazón a través de la aurícula izquierda, que entrega la sangre al ventrículo izquierdo para que éste la bombee a todo el cuerpo.

Las células musculares (miocitos) no se pueden contraer si no hay una excitación eléctrica que las active, es decir, la excitación eléctrica siempre precede a la mecánica. Dicha excitación eléctrica es conocida más comúnmente como *potencial de acción* (AP, del inglés “Action Potential”). Como se ha señalado antes, el latido se origina en la aurícula derecha. Esto es así porque en su parte superior existe un conjunto de células que conforman el *nodo sinoauricular* (SA) que es el que origina la excitación eléctrica, transmitiéndola a lo largo de todo el corazón, desde la aurícula derecha hasta el ventrículo izquierdo. El electrocardiograma (ECG) es el conjunto de ondas resultante de sumar en el tiempo y en el espacio los potenciales de acción generados por millones de células cardíacas, describiendo de una forma global las diferentes fases eléctricas que suceden durante un ciclo cardíaco (latido). El ECG se mide con electrodos situados sobre la piel, de forma que cada uno ofrece una medida de potencial diferente, dependiente de su posición. La diferencia de potencial entre un par de electrodos recibe el nombre de *derivación*. De acuerdo con la hipótesis dipolar, la actividad eléctrica del corazón se puede aproximar por un dipolo eléctrico variante en el tiempo llamado *vector eléctrico del corazón* (EHV, del inglés “Electric Heart Vector”). El potencial medido en una derivación es la proyección del EHV sobre el vector unitario definido por el eje de la propia derivación [5]. Por lo tanto, cada derivación ofrece una señal ECG diferente, que dependerá de la posición en la que se encuentre el electrodo o los electrodos utilizados para el registro de dicha derivación.

Cada ciclo cardíaco se compone de dos fases: *depolarización* y *repolarización*. La fase de depolarización comprende el intervalo en el cual la célula cardíaca recibe el impulso eléctrico, pasando del estado de reposo a excitado. La fase de repolarización es el intervalo de tiempo en el que el potencial de membrana de las células vuelve gradualmente a su estado de reposo [5]. Este proyecto se centrará en el análisis de la fase de repolarización de los ventrículos.

Veamos a modo de ejemplo cómo el potencial de acción de los diferentes tipos de células cardíacas generan el ECG. Este proceso puede verse en la figura 1.1, donde el ECG mostrado correspondería a un electrodo situado en el tórax en el área correspondiente al ventrículo izquierdo. Durante la depolarización auricular, el vector eléctrico dominante apunta hacia el nodo AV, situado en la parte superior del ventrículo derecho, generando la onda “P”, cuya amplitud es muy baja porque la masa muscular de la aurícula es escasa. Durante la depolarización ventricular, la dirección del vector eléctrico dominante cambia tres veces: en la primera y la tercera apunta en

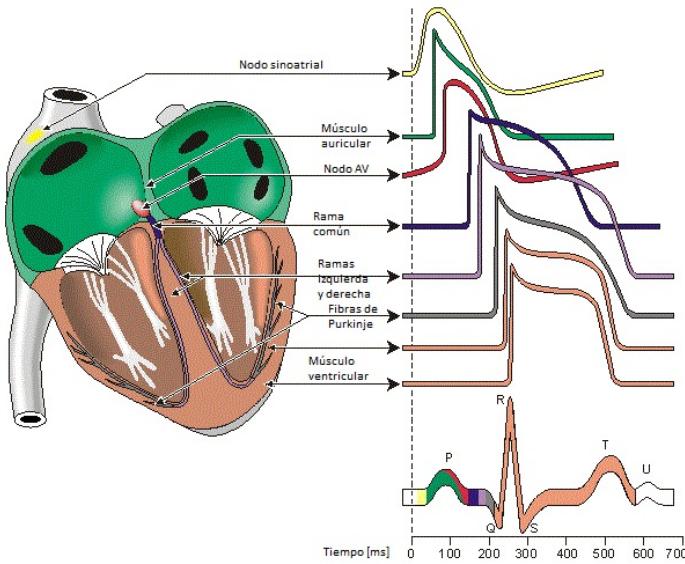


Figura 1.1: Morfología de los diferentes potenciales de acción formados en las diferentes áreas del corazón y el ECG resultante.

dirección contraria a donde está situado el electrodo, mientras que en la segunda es paralelo a él, de ahí el cambio de signo del ECG. Éstas se llaman, respectivamente, ondas “Q”, “R” y “S”, y tienen mayor amplitud que la onda “P” debido a que la masa muscular de los ventrículos es mayor. Como la repolarización auricular es simultánea a la depolarización ventricular, la repolarización auricular se enmascara con las ondas ventriculares, que tienen una amplitud mayor. Finalmente, la repolarización ventricular genera una onda suave de forma variable llamada onda “T” [5]. El origen del nombre de estas ondas puede encontrarse en [6].

Es muy importante entender que esta descripción corresponde únicamente a la onda medida por un electrodo situado precisamente en el lugar indicado anteriormente. Si hubiera estado situado en otro lugar, la forma de onda habría sido diferente a la que se muestra en la figura 1.1.

1.2.2. Derivaciones

Derivaciones estándares

Como se ha mencionado en el apartado 1.2.1, la actividad eléctrica del corazón reflejada en el ECG se mide aplicando electrodos sobre la superficie de la piel. La posición de dichos electrodos se elige de forma que los cambios espacio-temporales del campo eléctrico cardiaco puedan apreciarse. La técnica más comúnmente utilizada y que se ha aplicado para la obtención de los registros utilizados en este proyecto es el *ECG de 12 derivaciones*. Esta configuración se compone de tres tipos de derivaciones: las bipolares, las unipolares aumentadas y las unipolares precordiales. Sin embargo, sólo se necesitan 10 electrodos para el registro de estas 12 derivaciones, ya que algunas de ellas son linealmente dependientes de las demás, tal y como se describe a continuación.

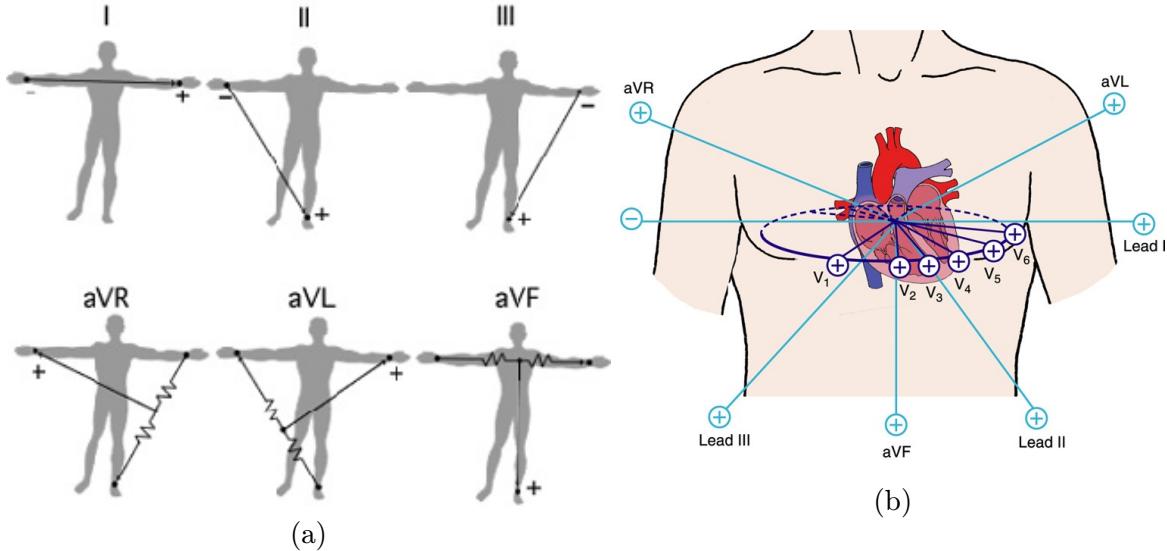


Figura 1.2: Derivaciones bipolares y unipolares aumentadas (a) y precordiales (b)

Las tres *derivaciones bipolares* se obtienen midiendo la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo, el brazo derecho y la pierna izquierda de la siguiente manera:

$$I = V_{LA} - V_{RA}, \quad (1.1)$$

$$II = V_{LL} - V_{RA}, \quad (1.2)$$

$$III = V_{LL} - V_{LA}, \quad (1.3)$$

donde V_{LA} , V_{RA} y V_{LL} representan el potencial medido en el brazo izquierdo (LA, del inglés “Left Arm”), brazo derecho (RA, del inglés “Right Arm”) y pierna izquierda (LL, del inglés “Left Leg”) respectivamente, como indica la figura 1.2.

Las tres *derivaciones unipolares aumentadas* complementan a las anteriores y utilizan los mismos electrodos que ellas, pero se definen de forma distinta (figura 1.2):

$$aVR = V_{RA} - \frac{V_{LA} + V_{LL}}{2}, \quad (1.4)$$

$$aVL = V_{LA} - \frac{V_{RA} + V_{LL}}{2}, \quad (1.5)$$

$$aVF = V_{LL} - \frac{V_{LA} + V_{RA}}{2}. \quad (1.6)$$

El conjunto de las 12 derivaciones puede verse en la figura 1.2.

Las *derivaciones precordiales* se obtienen colocando en sucesión seis electrodos en la parte superior izquierda del tórax rodeando a la zona del corazón, como muestra la figura 1.2(a). Se denominan, por orden: V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 y V_6 . Las derivaciones V_1 y V_2 reflejan principalmente la actividad del ventrículo derecho. Las derivaciones V_3 y V_4 cubren la parte frontal del ventrículo izquierdo, mientras que su lateral se mide con V_5 y V_6 [5]. Estas derivaciones son unipolares y

están referidas a un terminal central que se define como la media de los potenciales medidos en los brazos derecho e izquierdo y en la pierna izquierda,

$$V_{\text{WCT}} = \frac{V_{\text{LA}} + V_{\text{RA}} + V_{\text{LL}}}{3}. \quad (1.7)$$

donde la abreviatura “WCT” se refiere al *terminal central de Wilson* [5].

Sólo ocho de estas doce derivaciones son independientes entre sí. Bastaría, por ejemplo, considerar las seis derivaciones precordiales y dos derivaciones bipolares, para, a partir de ellas, tener representada la información de las doce derivaciones. En este proyecto se trabaja con las derivaciones $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6, I$ y III .

Derivaciones obtenidas por transformación

Cada derivación ofrece una visión diferente acerca de la actividad eléctrica del corazón, que depende del lugar donde se encuentre el electrodo o los electrodos utilizados para su registro. A veces resulta de interés obtener un ECG global que represente a los distintos ECGs obtenidos de derivaciones individuales. Es por esto que en esta sección se analizan dos técnicas para construir una base ortogonal compuesta por tres derivaciones a partir de las doce derivaciones estándares o de ocho de ellas independientes entre sí.

- **Análisis de Componentes Principales**

Análisis de Componentes Principales (PCA, del inglés “Principal Component Analysis”) es una técnica que aprovecha la estadística de la señal. Su objetivo es comprimir la información de un conjunto de variables correladas en otras variables incorreladas. PCA se usa en el procesado de la señal ECG como método para extraer de una forma robusta propiedades temporales y morfológicas de la ondas o para eliminar ruido presente en ellas.

Una forma de implementar PCA es aplicar *Descomposición en valores singulares* (SVD, del inglés “Singular Value Decomposition”) sobre las ocho derivaciones estándares ($I, III, V_1, V_2, V_3, V_4, V_5$ y V_6) para obtener ocho nuevas derivaciones $w_j[n], j=1,2,\dots,8$, utilizando la siguiente transformación:

$$\mathbf{w}[n] = \mathbf{V}^T \mathbf{l}[n] \quad (1.8)$$

donde el vector $\mathbf{l}[n] = [l_1[n], l_2[n], \dots, l_8[n]]^T$ contiene las derivaciones estándares y \mathbf{V} es la matriz que contiene los vectores propios a derecha obtenidos a partir de una matriz de entrenamiento \mathbf{L} . En este proyecto se ha definido $\mathbf{L} = [\mathbf{l}'_1, \dots, \mathbf{l}'_8]$, donde cada \mathbf{l}'_j contiene únicamente las muestras de la derivación j pertenecientes a las ondas T del registro (para potenciar la concentración de energía sobre dicha onda, que es la que interesa). Se tiene

$$\mathbf{L} = \mathbf{U} \Sigma \mathbf{V}^T \quad (1.9)$$

donde \mathbf{U} es una matriz cuyas columnas son los vectores propios a izquierda, \mathbf{V} es la matriz mencionada antes y la matriz Σ es una matriz diagonal que contiene los valores propios de \mathbf{L} .

Llamaremos $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ a las tres primeras componentes principales. Esta transformación se define de tal manera que la primera componente principal ($w_1[n]$) tenga la máxima varianza (es decir, abarca tanta varianza de la señal como sea posible), y cada componente sucesiva tenga la mayor varianza posible bajo la condición de que sea ortogonal (incorrelada) a las componentes precedentes.

El sentido espacial de PCA se puede interpretar como el traslado de información a otro sistema de coordenadas de forma que la coordenada principal (llamada la primera componente principal, $w_1[n]$) representa la dirección de máxima varianza, la segunda coordenada, $w_2[n]$, a la segunda componente de máxima varianza, etc. Es por esto que las componentes principales obtenidas reflejan el nivel de variabilidad morfológica del segmento escogido a lo largo de las distintas derivaciones. Cuando el valor propio asociado a la primera componente principal es mucho mayor que los demás, el conjunto presenta poca variabilidad morfológica; en cambio, un gran parecido entre los valores propios indica gran variabilidad [7].

■ Transformada Inversa de Dower

PCA es una estrategia de procesar información multiderivacional útil pero que, a la vez, sólamente explota dicha información de forma estadística. Otra alternativa es explotar la aproximación dipolar y buscar las derivaciones ortogonales que se pueden obtener a partir de las ocho derivaciones estándares mediante la transformación de Dower. La *matriz de Dower inversa* se define como

$$\mathbf{D}^{-1} = \begin{pmatrix} -0,172 & -0,074 & +0,122 & +0,231 & +0,239 & +0,194 & +0,156 & -0,010 \\ +0,057 & -0,019 & -0,106 & -0,022 & +0,041 & +0,048 & -0,227 & +0,887 \\ -0,299 & -0,310 & -0,246 & -0,063 & +0,055 & +0,108 & +0,022 & +0,102 \end{pmatrix}$$

y se utiliza para transformar un ECG de ocho derivaciones independientes en uno de tres que sean ortogonales. La ecuación de transformación [8] es la siguiente:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{X} \quad (1.10)$$

donde \mathbf{Y} representa la matriz que contiene las tres derivaciones ortogonales derivadas y \mathbf{X} es la matriz de las ocho derivaciones estándares (II, III, V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 y V_6). A las tres derivaciones resultantes contenidas en la matriz \mathbf{Y} las llamaremos: $v_1[n]$, $v_2[n]$ y $v_3[n]$. Este método trata de simbolizar las tres derivaciones (llamadas *derivaciones de Frank*) que se obtendrían colocando tres electrodos en los ejes x , y y z del corazón, hecho inviable físicamente porque no es posible colocar ninguno justo en esas posiciones (encima o debajo del corazón por ejemplo) [8].

1.2.3. Descripción de la señal ECG

En esta subsección se van a explicar y definir de una forma más concisa las ondas e intervalos clave para el análisis del ECG. Las ondas características son:

- **Onda P:** Refleja la depolarización auricular.
- **Ondas Q, R y S:** Juntas forman el *complejo QRS* que refleja la depolarización de los ventrículos. La repolarización auricular queda enmascarada por este fenómeno.

- **Onda T:** Representa la repolarización ventricular. Tanto su forma como su duración son dependientes de la frecuencia cardíaca y es la onda de interés en este proyecto. Cambios sustanciales en la onda T han mostrado ofrecer información relevante acerca del riesgo de que se produzcan arritmias ventriculares.

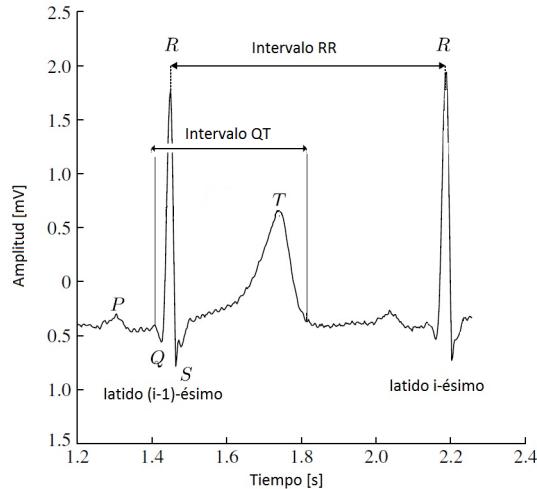


Figura 1.3: Ondas e índices más importantes del ECG.

La figura 1.3 muestra los puntos notables de un ECG, así como intervalos de interés del ciclo cardiaco.

- **Intervalo QT:** Intervalo de tiempo que abarca desde el comienzo de la depolarización (inicio del complejo QRS) hasta el final de la repolarización ventricular (final de la onda T).
- **Intervalo RR:** Intervalo de tiempo entre dos ondas R consecutivas. Es el inverso de la frecuencia cardíaca.
- **Intervalo T_{pe} :** Intervalo de tiempo que abarca desde el pico hasta el final de la onda T. Se considera un marcador de dispersión de la repolarización ventricular.

1.3. Detección y delineación del electrocardiograma

El proceso de detección aplicado a un ECG consiste en localizar la posición de los latidos. Generalmente, se detecta el *punto fiducial*, que es el centro de gravedad del complejo QRS. La delineación de un ECG consiste en marcar los inicios, finales, picos y otros puntos de notable interés de las ondas P, Q, R, S y T. La delineación automática se prefiere frente a la delineación manual, ya que evita la gran variabilidad existente en las marcas proporcionadas por dos observadores distintos e incluso las de un mismo observador en momentos diferentes [9]. A continuación se detallan en profundidad las técnicas de detección y delineación utilizadas en este proyecto.

1.3.1. Técnicas uniderivacionales

En la delineación uniderivacional se identifican los puntos de interés de cada derivación independientemente del resto. En este proyecto se ha utilizado un método robusto basado en la Transformada Wavelet (WT, del inglés “Wavelet Transform”) [9]. La WT describe la señal en los dominios del tiempo y de la frecuencia. Por lo tanto, permite representar las características temporales de la onda a distintos niveles (escalas) dependiendo de su contenido en frecuencia. Esta representación es proporcional a la derivada de la señal, por lo que un cruce por cero representa un pico de la señal original. El complejo QRS necesitará una escala distinta a las ondas P y T ya que su contenido frecuencial es sustancialmente diferente [10].

Como primer paso, se detecta la posición del punto fiducial dentro del complejo QRS (el conjunto de las tres ondas Q, R y S) y, una vez localizado, se procede a delinear estas tres ondas por separado. Finalmente, se delinean las ondas P y T mediante el deslizamiento de la ventana de interés [9]. La Relación Señal a Ruido (SNR, del inglés “Signal to Noise Ratio”) constituye un problema en la delineación uniderivacional ya que, si la señal tiene una SNR baja, resulta en ocasiones difícil encontrar los puntos de interés del ECG.

1.3.2. Técnicas multiderivacionales

El problema principal con la delineación uniderivacional es que marca puntos de interés sobre una señal que es muy dependiente del lugar donde el electrodo se ha colocado, es decir, proporciona una información de inicio y final de onda muy local. De esta manera, se obtienen tantas marcas de comienzo y final de onda como número de derivaciones se analicen. A partir de estas marcas puede observarse que, por ejemplo, en algunas derivaciones una determinada onda empieza considerablemente antes que en otras [11]. Sin embargo, el inicio y final del latido eléctrico del corazón es único y, por lo tanto, resulta conveniente encontrar una única marca que indique de forma fiable estos fenómenos, lo que se consigue con la delineación multiderivacional (ML, del inglés “Multilead”).

Delineación uniderivacional + Reglas a posteriori

Este método consiste en elegir una de las marcas obtenidas a partir de la delineación uniderivacional como representativa y aplicar sobre ella unos criterios de comparación con las marcas de las restantes derivaciones. De esta manera, si la marca es de inicio de onda, se ordenan todas las marcas de las derivaciones individuales y se escoge la primera (la de más a la izquierda), ya que es la más restrictiva porque todas las demás indican el inicio de onda más tarde, siempre y cuando se cumpla un criterio de protección que impone que k derivaciones tienen que tener su marca de inicio de onda dentro de un intervalo de duración δ . Los valores de k y δ se escogen según la aplicación. Si la marca es de final de onda, se actúa de la misma forma pero, esta vez, escogiendo la marca de más a la derecha. Si no se cumple el criterio de protección, la marca es desechada y no hay valor en el latido en cuestión. Para los índices de pico de onda, se usa el criterio de la mediana: se ordenan las marcas de menor a mayor posición y se escoge la del centro [12]. Sin embargo, este método no es del todo multiderivacional porque sólo explota la información de las marcas individuales, no la información de las propias ondas correspondientes a las distintas derivaciones.

Delineación 3D

El sistema de delineación multiderivacional utilizado en este proyecto y descrito en [10] considera tres derivaciones ortogonales entre sí. El vectorcardiograma (VCG) es la representación canónica del EHV definida por tres derivaciones ortogonales y se expresa como

$$\mathbf{s}[n] = [x[n], y[n], z[n]]^T. \quad (1.11)$$

donde $x[n]$, $y[n]$, $z[n]$ pueden ser tanto las derivaciones ortogonales obtenidas a partir del método de *Análisis de componentes principales* ($w_1[n]$, $w_2[n]$, $w_3[n]$), como las derivaciones ortogonales obtenidas a partir de la técnica de la *Transformada inversa de Dower* ($v_1[n]$, $v_2[n]$, $v_3[n]$). Si se representa el VCG en el sistema de coordenadas definido por x , y , z , se obtiene una onda espacial con forma de bucle (ya que la amplitud al inicio y al final de la onda es parecida, por lo que da la impresión de que esta onda espacial se cierra sobre sí misma). A dicho VCG se le aplica la Transformada Wavelet (WT) [9], obteniendo

$$\mathbf{w}_m[n] = [w_{x,m}[n], w_{y,m}[n], w_{z,m}[n]]^T. \quad (1.12)$$

donde $\mathbf{w}_m[n]$ define un bucle espacial, \mathbf{W}_{VCG} , que es la *Transformada Wavelet* de $\mathbf{s}[n]$. El parámetro m se relaciona con la escala a la que se realiza la transformación (banda frecuencial en la que se analiza la señal). Se obtienen diferentes derivaciones para cada latido y para cada punto específico que se quiera marcar sobre el ECG. La dirección principal $\mathbf{u} = [u_x, u_y, u_z]^T$ define el vector, asociado a un punto del bucle \mathbf{W}_{VCG} , donde conviene proyectar para obtener una señal con máxima relación señal a ruido en la zona de interés y, por lo tanto, óptima para delinear. La derivación resultante de proyectar $\mathbf{s}[n]$ sobre dicha dirección se calcula mediante

$$d[n] = \frac{\mathbf{s}^T[n]\mathbf{u}}{\|\mathbf{u}\|}, \quad (1.13)$$

mientras que la proyección de $\mathbf{w}_m[n]$ se obtiene de manera análoga reemplazando en la ecuación 1.13, $\mathbf{s}[n]$ por $\mathbf{w}_m[n]$. A continuación se lleva a cabo la delineación con el procedimiento explicado en la subsección 1.3.1, considerando que la nueva señal calculada mediante proyección ha sido obtenida para marcar un punto específico. Este procedimiento se sigue para la delineación de inicios y finales de onda. En cambio, para los picos, se delinean las señales $x[n]$, $y[n]$, $z[n]$ con una técnica de delineación uniderivacional y se aplica un filtro de mediana sobre las tres marcas obtenidas (ordenándolas de menor a mayor y escogiendo la del centro).

1.4. Repolarización

La mayoría de las SCDs ocurren debido a arritmias ventriculares como la taquicardia ventricular (VT, del inglés “Ventricular Tachycardia”) o la fibrilación ventricular (VF, del inglés “Ventricular Fibrillation”), mientras que sólo unos pocos casos son debidos a bradicardias [2]. Como se ha descrito en la sección (1.2.3), la onda T representa la repolarización ventricular en el ECG. El origen de esta onda depende tanto de la secuencia de activación del ventrículo como de las características del potencial de acción a lo largo del miocardio ventricular. La forma de la

onda T, expresada cualitativa y cuantitativamente, se ha ido utilizando como indicador de anomalías cardíacas. En [13] se describe cómo un aumento en la dispersión de la repolarización altera la forma característica de la onda T, haciéndola más alta y simétrica. Además, se sabe que la forma de la onda T varía con la frecuencia cardíaca y en [13] se probó que un aumento del ritmo cardíaco resultaba en un aumento en la amplitud y simetría de la onda. Estas variaciones se han estudiado no sólo a nivel del ECG sino que se han analizado además los mecanismos a nivel celular y subcelular que subyacen a ellas. En [14] se describen los intercambios iónicos que se producen durante la repolarización ventricular, sus manifestaciones en el potencial de acción de cada célula y en la señal ECG de superficie y se investiga cómo determinadas actuaciones en dichos intercambios pueden favorecer la génesis de arritmias ventriculares.

El potencial de acción asociado a cada célula cardíaca es el resultado de la entrada y salida de corrientes iónicas a través de su membrana celular. En la figura 1.4, se observa el potencial de acción generado por un miocito ventricular. En reposo, el interior de la célula se encuentra a una diferencia de potencial del orden de -90 mV respecto del exterior. Cuando el estímulo alcanza los receptores de la membrana plasmática, se activan los canales de sodio y de potasio, provocando su apertura y, por lo tanto, se producen cambios en las concentraciones interior y exterior de la célula. El canal de sodio es más rápido que el de potasio, por lo que se genera un flujo de iones de sodio de entrada a la célula inmediato, incrementando su potencial (fase 0). Las fases 1 y 2 vienen dadas por el flujo de salida inicial de iones de potasio y el de entrada de iones de calcio, respectivamente, produciéndose una meseta en el potencial de acción. Finalmente, se cierra el canal de sodio y termina de abrirse el de potasio, devolviendo a la célula a su estado de potencial inicial (fase 3). La fase 4 representa el *periodo refractario* que refleja el intervalo de tiempo en el que la célula no puede volver a excitarse, ya que está recuperando los niveles de reposo de los iones de sodio, calcio y potasio y la energía necesaria para volver a estar lista para la nueva depolarización [15].

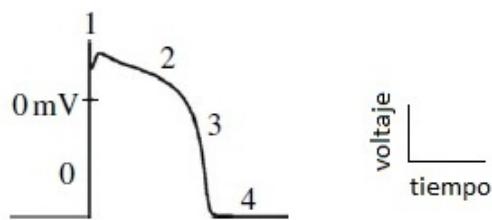


Figura 1.4: Fases del potencial de acción de un miocito ventricular

Si alguno de estos intercambios iónicos no se produce de forma correcta, esto se ve reflejado morfológicamente en la onda T. En condiciones normales, el retardo en la fase 3 del potencial de acción entre las células endocárdicas, epicárdicas y del miocardio medio da forma a esta onda. Por lo tanto, si por alguna razón esta fase 3 no se realiza con normalidad, la onda T no tiene la forma estándar. La amplificación de esta dispersión de la repolarización, esto es, de las heterogeneidades fisiológicas entre las distintas zonas del ventrículo, puede facilitar el desarrollo de arritmias cardíacas que acaben desembocando en SCD [16].

1.5. Objetivos

El objetivo principal de este proyecto es cuantificar de forma robusta sobre la señal ECG índices característicos de la repolarización cardiaca y de su dispersión espacial y caracterizar la dinámica de respuesta de éstos ante cambios marcados en el ritmo cardiaco.

Para lograr el objetivo planteado, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Desarrollar una metodología, basada en la delineación multiderivacional, con la que realizar la identificación de inicios, picos y finales de las ondas del ECG aprovechando toda la información espacial disponible.
- Evaluar índices representativos de la duración de la repolarización ventricular en el ECG y de la dispersión espacial de la repolarización cuantificada a partir de características morfológicas y de simetría de la onda T del ECG.
- Modelar la respuesta de la repolarización ventricular ante cambios marcados en el ritmo cardiaco y cuantificar el tiempo total de adaptación requerido para seguir dichos cambios.
- Comparar las respuestas obtenidas para los distintos índices de la repolarización evaluados y extraer conclusiones acerca de la relevancia de los resultados alcanzados para la predicción de arritmias ventriculares.

1.6. Estructura de esta memoria

Tras esta introducción, la estructura de esta memoria es la siguiente: en el capítulo 2 se describe la base de datos utilizada, el protocolo de registro de la prueba de “Tilt” y los métodos empleados para el cálculo fiable de las series y el análisis de su adaptación a cambios en la frecuencia cardiaca. En el capítulo 3 se describen y discuten los resultados obtenidos tras aplicar los métodos desarrollados a la base de datos estudiada. En el capítulo 4 se presentan las conclusiones del trabajo y las líneas futuras.

Capítulo 2

Materiales y Métodos

2.1. Materiales

2.1.1. Población de estudio

En este proyecto se ha analizado la base de datos adquirida para el estudio de cambios en el sistema nervioso autónomo (ANS-UZ), que contiene registros electrocardiográficos de 15 voluntarios sanos y sin ningún tipo de historial previo relacionado con enfermedades cardiovasculares. De los 15 sujetos, 11 son hombres y 4 son mujeres, con una edad media de 28.5 ± 2.8 años [17]. Esta base de datos se registró en la Escuela de Ingeniería y Arquitectura (antiguo Centro Politécnico Superior) perteneciente a la Universidad de Zaragoza. Cada registro consta de 8 derivaciones independientes de ECG medidas durante 13 minutos y 36 segundos, durante los cuales los sujetos realizaban una prueba de “Tilt” de acuerdo al protocolo señalado a continuación.

2.1.2. Prueba de “Tilt”

En la prueba de “Tilt” se coloca al sujeto en una camilla y se le sujet a ella. A continuación, la camilla se levanta hasta un determinado ángulo de inclinación y se mantiene esta posición durante unos minutos. Transcurrido este tiempo, se vuelve la camilla a su posición horizontal. Esta prueba se utiliza para evaluar la respuesta del sistema nervioso autónomo a cambios en el retorno venoso. Como se ha descrito en la sección 1.1, el ANS controla funciones internas como la presión sanguínea, el flujo sanguíneo, el ritmo cardíaco o la sudoración. Con esta prueba puede diagnosticarse hipotensión ortostática o síncope. Cuando una persona sana es inclinada mientras realiza esta prueba, la presión sanguínea no cae dramáticamente porque el cuerpo compensa esta postura con un incremento en la frecuencia del corazón y con la constricción de los vasos sanguíneos de las piernas. En consecuencia, lo que se espera que ocurra es un incremento abrupto de la frecuencia cardíaca (o decremento abrupto del intervalo RR).

El protocolo aplicado en esta prueba e ilustrado en la figura 2.1 es el siguiente:

- 4 minutos en posición supina (horizontal).
- 18 segundos durante un giro de camilla de 0° a 70° .

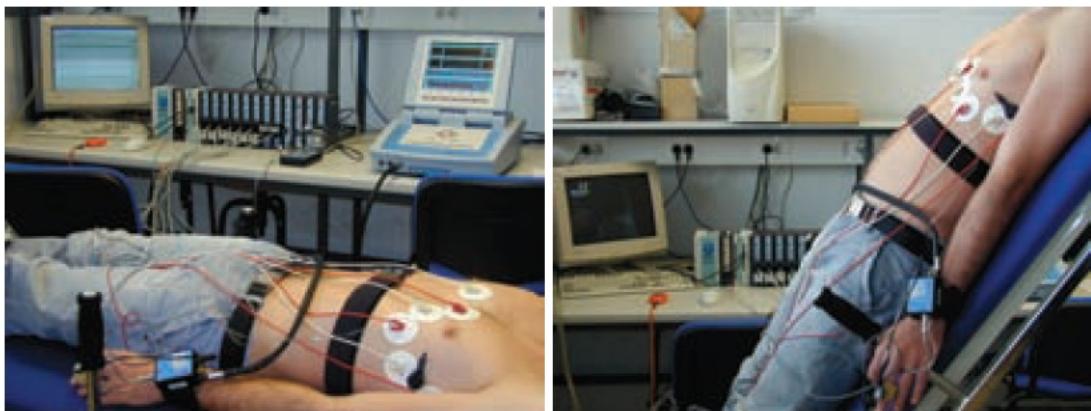


Figura 2.1: Fotografías de las posiciones supina y ortostática a un ángulo de 70° realizadas durante la prueba de “Tilt”.

- 5 minutos con la camilla inclinada a 70° .
- 18 segundos durante un giro de camilla de 70° a 0° .
- 4 minutos tumbado en posición supina (horizontal).

2.2. Métodos

2.2.1. Preprocesado de la señal

La señal ECG obtenida directamente de un sujeto o paciente suele necesitar un tratamiento antes de ser apta para trabajar con ella. Una vez grabadas las derivaciones del ECG, se definen cuatro pasos de procesado previo que se siguen antes de llevar a cabo el análisis de la repolarización propio de este proyecto [15]:

- **Filtrado de ruido eléctrico:** La contaminación de ruido eléctrico es muy habitual en los registros de ECG, ya que añade una componente de 50 Hz cuya amplitud puede enmascarar a la propia señal. Los métodos de delineación del ECG pueden verse afectados por este fenómeno y proporcionar marcas poco fiables, por lo que en este proyecto se ha realizado un filtrado de la señal con un *filtro rechazo de banda* centrado a esa frecuencia.
- **Filtrado muscular:** El ECG presenta señal de alta frecuencia procedente de fuentes no deseadas como, por ejemplo, el ruido muscular. Para evitar esto, se ha realizado un *filtro paso bajo a 40 Hz* con un filtro FIR de orden 300, de modo que no haya distorsión de fase y la banda de transición sea muy pronunciada.
- **Filtrado de ruido de línea de base:** Finalmente, es necesario eliminar el ruido de la *línea de base*. Este ruido se genera por las variaciones en la línea isoeléctrica producidas por interferencias de baja frecuencia debidas, principalmente, al movimiento lento de los electrodos sobre la piel [18]. En este proyecto se ha utilizado el *método de splines cúbicos*

en el que el objetivo es seleccionar un punto en cada latido por el que pase la estimación de línea de base o isoeléctrica. La elección de dicho punto se realiza dentro del segmento PR (entre las ondas “P” y “R”) ya que es más fácil localizarlo. Es, por ello, necesaria una delineación previa que marque la posición de estas ondas. Esta delineación se ha realizado con el método de *Delineación uniderivacional + Reglas a posteriori* descrito en la sección 1.3.2.

2.2.2. Índices de repolarización

En esta sección se describen los índices que se han analizado en este proyecto, su significado fisiológico y su interés en el estudio de la repolarización ventricular y la dispersión espacial de la misma. La dispersión de la repolarización mide, como se ha descrito en la sección 1.1, el grado de heterogeneidad espacial que hay en los potenciales de acción durante la repolarización ventricular. Basados en la idea de que cuanto mayor sea la dispersión durante la repolarización, mayor será la complejidad de la onda T [13], [19], se proponen algunos índices que tratan de describir las características morfológicas de esta onda. El cálculo de estos índices se ha realizado sobre señales ortogonales obtenidas bien mediante PCA o bien mediante el producto con la matriz inversa de Dower (sección 1.2.2).

Además del cálculo de los índices morfológicos que representan la dispersión ventricular, se han calculado las series de los intervalos QT y T_{pe} . Mientras que el intervalo QT da una medida de la duración global de la repolarización y depolarización ventricular [20], el intervalo T_{pe} representa una medida de la dispersión de la repolarización, en la que se incluyen, entre otras, las diferencias en los tiempos de repolarización de las distintas células de la pared ventricular.

Para la obtención de estos índices se han seguido los siguientes pasos, que se ilustran en el diagrama de bloques de la figura 2.2.

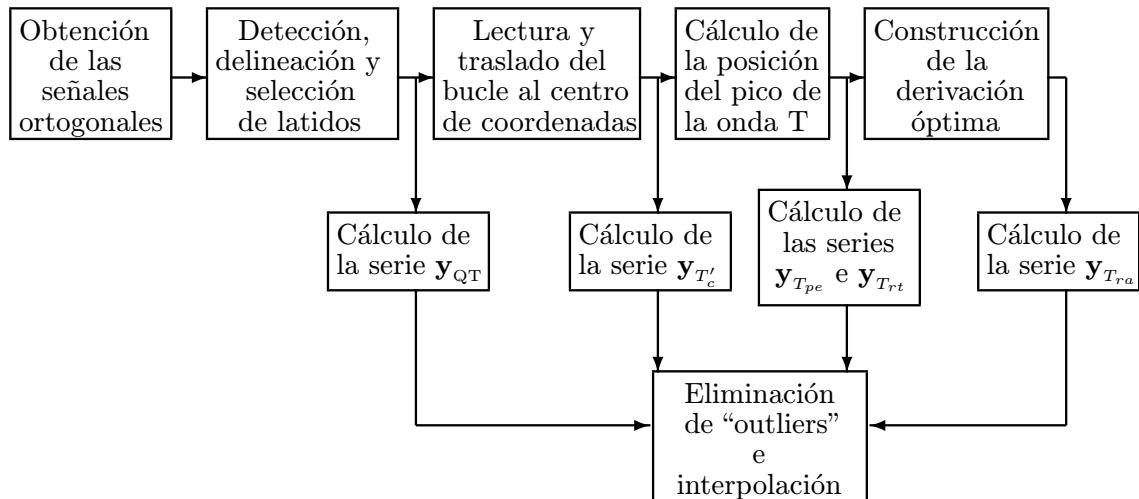


Figura 2.2: Diagrama de bloques que ilustra los pasos seguidos en este proyecto para obtener las series temporales de los índices de la repolarización ventricular analizados.

- **Obtención de las derivaciones ortogonales:** Como primer paso, se han obtenido tres derivaciones ortogonales a partir de las ocho independientes.

En el caso de la aplicación del método de *Análisis de Componentes Principales*, se delinearon previamente los registros ECG con el método de *Delineación uniderivacional + Reglas a posteriori* (sección 1.3.2) para delimitar el segmento de señal contenido en la matriz **L** de la ecuación 1.9. Este segmento únicamente incluye las muestras de señal pertenecientes a la onda T para potenciar la concentración de energía en esa zona. Se utilizaron las marcas del final del complejo QRS ($n_{QRS_{off}}$) en lugar del inicio de la onda T ($n_{T_{on}}$) para marcar el inicio de la ventana de análisis de esta onda, ya que su obtención es más fiable [10]. Con esta técnica se obtienen $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ a partir de I, III, V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 y V_6 .

En el caso de la aplicación del método de *Transformada inversa de Dower*, no es necesaria una delineación previa. Las tres derivaciones ortogonales $v_1[n]$, $v_2[n]$ y $v_3[n]$ se obtienen, como se explica en la sección 1.2.2, multiplicando las ocho derivaciones individuales independientes por la matriz inversa de Dower, obteniendo $v_1[n]$, $v_2[n]$ y $v_3[n]$ a partir de I, III, V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 y V_6 .

De forma genérica, llamaremos a las tres derivaciones ortogonales obtenidas en este paso (sin especificar método) $x[n]$, $y[n]$ y $z[n]$.

- **Detección y delineación de inicios y finales de onda:** Una vez obtenidas las señales ortogonales, se utiliza la técnica de delineación multiderivacional descrita en la sección 1.3.2, aplicándola en cada latido y marca de inicio y final de onda. En el caso del pico de la onda T se ha querido explotar al máximo la información multiderivacional espacial, por lo que se ha calculado esta marca n_T mediante la búsqueda de la dirección principal del bucle espacial formado por las tres derivaciones ortogonales, tal y como se describe más adelante.
- **Selección de latidos:** Con el proceso de delineación anterior puede ocurrir que haya latidos en los que no se hayan podido determinar algunas de las marcas, bien por falta de calidad de la señal o bien porque la onda en cuestión no presente las características esperadas. En consecuencia, hemos realizado una selección de latidos, rechazando aquéllos donde falte alguna de las marcas de inicio de onda T ($n_{T_{on}}$), pico de onda T (n_T), final de onda T ($n_{T_{off}}$) o inicio de QRS ($n_{QRS_{on}}$).
- **Cálculo de la serie y_{QT} :** La serie $y_{QT}[i]$ se calcula como el intervalo de tiempo entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T:

$$y_{QT}[i] = (n_{T_{off}}[i] - n_{QRS_{on}}[i])t_s \quad (2.1)$$

donde $n_{T_{off}}[i]$ y $n_{QRS_{on}}[i]$ son las muestras asociadas a las marcas de final de onda T e inicio del complejo QRS del latido i , respectivamente, y t_s es el periodo de muestreo. Las señales con las que se ha trabajado en este proyecto están muestreadas a una frecuencia, f_s , de 1000 Hz, por lo que $t_s = 1$ ms. La marca de $n_{T_{off}}$ se obtiene, como se ha dicho antes, utilizando el método de *delineación 3D* (sección 1.3.2) y proyectando en el final del bucle espacial formado por la transformada wavelet de la onda T. La marca de $n_{QRS_{on}}$ se obtiene de la misma manera pero proyectando en una ventana de análisis centrada en el inicio del bucle espacial formado por la transformada wavelet del complejo QRS.

- **Cálculo de la serie $y_{T'_c}$:** Tras haber seleccionado los latidos donde se encontraran las tres marcas de inicio, pico y fin de onda, se lee la onda T perteneciente a las tres derivaciones ortogonales. El bucle espacial correspondiente a la onda T del latido i en las tres derivaciones se denota por \mathbf{T}_{VCG} .

Un problema en la práctica es que el inicio y el final de las tres ondas ortogonales $x[n]$, $y[n]$ y $z[n]$ no están en un punto isoeléctrico (a cero voltios), sino que tienen un ligero nivel de continua. La consecuencia de esto es que el bucle espacial \mathbf{T}_{VCG} formado por estas tres derivaciones no tiene como origen el centro de coordenadas. En este proyecto se ha trasladado el bucle restando a cada una de las señales el valor medio del inicio y final de la onda:

$$x'[n] = x[n] - \frac{x[n_{T_{on}}] + x[n_{T_{off}}]}{2} \quad (2.2)$$

$$y'[n] = y[n] - \frac{y[n_{T_{on}}] + y[n_{T_{off}}]}{2} \quad (2.3)$$

$$z'[n] = z[n] - \frac{z[n_{T_{on}}] + z[n_{T_{off}}]}{2}. \quad (2.4)$$

La serie $y_{T'_c}$ se define como el ratio entre el primer y el segundo valor propio de la matriz de correlación $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}_i}$ [21]:

$$y_{T'_c}[i] = \frac{\lambda_2[i]}{\lambda_1[i]}, \quad (2.5)$$

donde la matriz $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}_i}$ se calcula mediante

$$\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}_i} = \sum_{n=0}^{M-1} \mathbf{X}_i(n) \mathbf{X}_i^T(n), \quad (2.6)$$

donde i representa el latido, M es el número de muestras de la onda T y \mathbf{X}_i es la matriz que contiene las muestras pertenecientes a la onda T de las tres derivaciones ortogonales definidas en las ecuaciones 2.2, 2.3 y PROCEDIMIENTO-6.

Estudios previos han demostrado que una repolarización heterogénea se manifiesta en un incremento de la contribución de los valores propios segundo y tercero, lo que, en particular, se traduciría en un aumento de $y_{T'_c}[i]$. Es por esto que a este índice T'_c se le conoce como *complejidad de la repolarización*. Un valor de $y_{T'_c}[i]$ cercano a 1 significa que el bucle es muy circular. Este índice aporta información que puede visualizarse como una analogía con los ejes largo y corto del bucle tridimensional de la onda T [22].

- **Localización del pico de la onda T a partir del bucle espacial:** Las tres ondas T ortogonales, $x[n]$, $y[n]$ y $z[n]$, pueden representarse en un espacio tridimensional, de manera que se puedan observar las variaciones del VCG, dadas por $\mathbf{v}_{VCG}[n] = [x[n], y[n], z[n]]^T$. Durante la repolarización, la dirección dominante \mathbf{u} del bucle de la onda T (T_{VCG}) apunta al máximo de dicho bucle. Esta dirección se denomina *eje eléctrico principal* de la onda T. En este proyecto se ha determinado la dirección principal \mathbf{u} y con ello se ha calculado la posición del pico de la onda T:

$$\mathbf{u} = [x'[n_T], y'[n_T], z'[n_T]]^T \quad (2.7)$$

con

$$n_T = \arg \max_n [x'^2[n] + y'^2[n] + z'^2[n]] \quad (2.8)$$

donde n recorre las muestras de la onda T. La posición n_T indica el pico de la onda T.

- **Cálculo de las series $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$:**

La serie $y_{T_{pe}}[i]$ se calcula como el intervalo de tiempo entre el pico y el final de la onda T:

$$y_{T_{pe}}[i] = (n_{T_{off}}[i] - n_T[i])t_s \quad (2.9)$$

donde $n_{T_{off}}$ y n_T son las muestras asociadas a las marcas de final y pico de la onda T.

La serie $y_{T_{rt}}[i]$ se calcula evaluando el ratio entre intervalos de tiempo a ambos lados del pico de la onda T:

$$y_{T_{op}}[i] = (n_T[i] - n_{T_{on}}[i])t_s \quad (2.10)$$

$$y_{T_{rt}}[i] = \frac{y_{T_{op}}[i]}{y_{T_{pe}}[i]} \quad (2.11)$$

donde $n_{T_{on}}$ es la marca de inicio de la onda T.

- **Construcción de la derivación óptima:** A partir de la dirección \mathbf{u} definida en la ecuación 2.7, se proyectan los puntos del bucle T_{VCG} sobre el eje \mathbf{u} particularizando la ecuación 1.13 de la siguiente manera:

$$g[n] = \frac{\mathbf{v}_{VCG}^T[n]\mathbf{u}}{\|\mathbf{u}\|} \quad (2.12)$$

obteniendo una onda T apta para el análisis morfológico [23].

- **Cálculo de la serie $\mathbf{y}_{T_{ra}}$:** Con la onda T obtenida mediante proyección en el paso anterior se calcula la serie $y_{T_{ra}}[i]$ evaluando el ratio entre el área de la mitad izquierda (S_2) y el área de la mitad derecha de la onda T (S_1):

$$y_{T_{ra}}[i] = \frac{S_2[i]}{S_1[i]} \quad (2.13)$$

S_2 se calcula como el área encerrada entre $n_{T_{on}}$ y n_T y S_1 se obtiene como el área encerrada entre n_T y $n_{T_{off}}$, donde n_T y $n_{T_{off}}$ son las marcas definidas anteriormente ($n_{T_{on}}$ y $n_{T_{off}}$ obtenidas mediante delineación multiderivacional y n_T obtenida a partir de la dirección principal del bucle de la onda T).

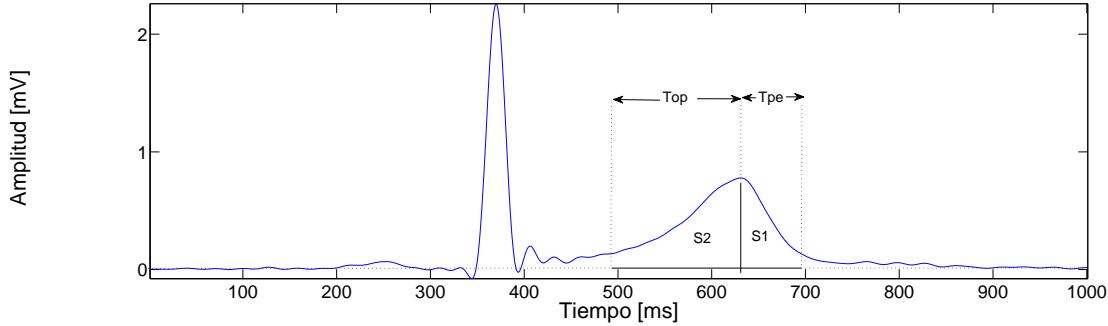


Figura 2.3: Áreas y tiempos de la mitad izquierda y derecha de la onda T

- **Eliminación de outliers e interpolación de las series:** Hay ocasiones en las que se producen errores en el registro del ECG o en la delineación de sus ondas. Estos errores alteran el cálculo de los índices de la repolarización y es necesario eliminarlos. Para ello, se aplica un *Filtro de desviación absoluta respecto de la mediana* (MAD, del inglés “Median Absolute Deviation filter”) [24]. Este tipo de filtro posee la característica de adaptarse a las variaciones de la serie que se procesa, siguiendo así posibles transiciones bruscas presentes en ella. Se define un umbral, un orden del filtro (en este proyecto, 17) y una ventana de segmentación para ir tratando segmentos cortos de la serie (en este proyecto, 25 muestras). Aquellos valores que superan el umbral aplicado sobre la desviación respecto de la mediana son eliminados. Finalmente, se interpolan las series filtradas a una frecuencia, $f_m = 1$ Hz.

2.2.3. Adaptación de la repolarización a cambios en la frecuencia cardiaca

Se ha demostrado en numerosos estudios que índices marcadores de riesgo de arritmias como el intervalo QT o el intervalo T_{pe} dependen de la frecuencia cardiaca, de forma que se ven modificados por cambios en ésta, además de la influencia que puedan ejercer otros factores como la acción directa del *Sistema Nervioso Autónomo* sobre el miocardio ventricular [25, 26]. Se ha comprobado también que la adaptación de estos índices a cambios en la frecuencia cardiaca, o equivalentemente en el intervalo RR, no es inmediata, sino que existe un tiempo desde que se produce el cambio brusco en el RR hasta que lo experimentan los índices que caracterizan la repolarización ventricular. Este fenómeno se denomina *histéresis* y se ha demostrado que un alargamiento extraordinario de dicha histéresis indica una mayor tendencia a sufrir arritmias ventriculares. La histéresis del intervalo QT es mayor que la del intervalo T_{pe} y, además, presenta dos fases de adaptación, una rápida y una lenta, mientras que para el intervalo T_{pe} sólo se ha descrito una rápida [17]. Uno de los objetivos de este proyecto es caracterizar el comportamiento de los índices propuestos T_{ra} , T_{rt} y T'_c en su adaptación a cambios en el intervalo RR y comparar dicho comportamiento con el mostrado por los índices QT y T_{pe} .

En esta sección se explica la metodología que hemos aplicado para cuantificar la adaptación de cada uno de los índices. Supóngase una serie genérica denotada por \mathbf{y}_x , donde x representa cualquiera de los índices QT, T_{pe} , T_{ra} , T_{rt} o T'_c estudiados en este proyecto. El modelo mostrado en la figura 2.4 se utiliza para cuantificar el tiempo de adaptación del índice x a cambios en el RR [20]. La entrada \mathbf{x}_{RR} representa la serie de intervalos RR para todos los latidos del registro.

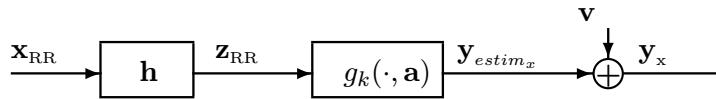


Figura 2.4: Diagrama de bloques usado para modelar la relación entre \mathbf{x}_{RR} e \mathbf{y}_x , donde \mathbf{v} es ruido añadido para incluir los posibles errores de modelado, así como los debidos a errores de delineación presentes en \mathbf{y}_x .

El primer bloque del modelo propuesto corresponde a un filtro FIR invariante en el tiempo de orden N con una respuesta al impulso:

$$\mathbf{h} = [h[1] \quad \dots \quad h[N]]^T \in \Re^N. \quad (2.14)$$

La salida de este primer bloque a la entrada \mathbf{x}_{RR} se denota por \mathbf{z}_{RR} . En este proyecto el valor de N se fijó en 150. Además, los elementos de \mathbf{h} se normalizan de manera que su suma sea igual a 1 (para asegurar ganancia del filtro normalizada) y se les somete a la restricción de que todos sean positivos (para darle un sentido fisiológico plausible). La respuesta al impulso \mathbf{h} aporta información sobre la memoria del sistema, es decir, caracteriza la influencia de una historia de intervalos previos de RR sobre cada medida del índice x:

$$z_{RR}[i] = h[1]x_{RR}[i] + h[2]x_{RR}[i-1] + \dots + h[N]x_{RR}[i-N+1] \quad (2.15)$$

De esta forma, $z_{RR}[i]$ representa a $x_{RR}[i]$ pero en un entorno estacionario, sin la influencia de la memoria en la adaptación.

El segundo bloque es la función $g_k(., \mathbf{a})$ dependiente del vector

$$\mathbf{a} = [a_0 \quad a_1]^T \quad (2.16)$$

y representa la relación entre la serie \mathbf{x}_{RR} y la serie \mathbf{y}_x en condiciones estacionarias. Se particulariza y optimiza para cada sujeto y cada una de las dos etapas del registro de “Tilt”: momento de inclinación de la camilla (desciende el RR) y de vuelta de la camilla a la posición horizontal (aumenta el RR). Para obtener dicha relación, se aplican transformaciones a $z_{RR}[i]$ para asemejarla a $y_x[i]$. En estudios previos donde se analizó la adaptación de la serie de QT respecto a la de RR se propusieron los diez modelos de regresión $g_k(., \mathbf{a})$ siguientes:

- Lineal: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \mathbf{z}_{RR}$
- Hiperbólico: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \frac{\alpha}{\mathbf{z}_{RR}}$
- Parabólico: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta (\mathbf{z}_{RR})^\alpha$
- Logarítmico: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \ln(\mathbf{z}_{RR})$
- Logarítmico inverso: $\mathbf{y}_{estim_x} = \ln(\beta + \alpha \mathbf{z}_{RR})$
- Exponencial: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha e^{-\mathbf{z}_{RR}}$
- Arco tangente: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \text{arctag}(\mathbf{z}_{RR})$
- Tangente hiperbólica: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \text{tgh}(\mathbf{z}_{RR})$
- Arco seno hiperbólico: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \text{arcsinh}(\mathbf{z}_{RR})$
- Arco coseno hiperbólico: $\mathbf{y}_{estim_x} = \beta + \alpha \text{arccosh}(\mathbf{z}_{RR})$.

En este proyecto se han considerado estos mismos modelos de regresión y se ha identificado, para cada sujeto y etapa de registro (incremento o decremento del ritmo cardiaco), aquél que proporciona un mejor ajuste a los datos, tal y como se describe a continuación [27].

En el algoritmo de optimización utilizado en este proyecto, se buscan los valores óptimos de la respuesta impulsional \mathbf{h} , el vector \mathbf{a} y la función \mathbf{g}_k que minimicen la diferencia existente entre la salida estimada \mathbf{y}_{estim_x} y la serie \mathbf{y}_x , independientemente para cada sujeto y etapa de registro. Para ello, se ha utilizado un método de minimización basado en el criterio de mínimos cuadrados aplicado a la función de coste

$$\mathbf{J}(\mathbf{h}, \mathbf{a}) = \|\mathbf{y}_x - \mathbf{y}_{estim_x}\|^2. \quad (2.17)$$

Puesto que el problema planteado puede poseer soluciones múltiples, para acotarlas, se añade un término de regularización a la ecuación 2.17. En estudios previos, la dependencia de los intervalos QT y T_{pe} con el RR se han modelado como caídas exponenciales [20][17]. Se propone aquí regularizar del mismo modo, penalizando las desviaciones que sufra \mathbf{h} de tener una forma exponencial. Para medir esta desviación se utiliza la matriz de Tikhonov [28] que depende de un parámetro τ :

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \tau & -1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \tau & -1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & 0 & \tau & -1 & & \\ \vdots & \vdots & & \ddots & \ddots & \\ 0 & 0 & 0 & & \tau & -1 \end{bmatrix}. \quad (2.18)$$

Para encontrar el valor de τ óptimo, se inicializa el vector \mathbf{h} como una función exponencial $h[i] = \tau^i$, donde τ varía entre 0 y 1. Para cada uno de estos vectores \mathbf{h} , se estiman a_0 y a_1 del modelo de regresión g_1 y se selecciona el valor de τ que genera el mínimo error cuadrático medio entre \mathbf{y}_x e \mathbf{y}_{estim_x} para definir la matriz de regularización \mathbf{D} . Finalmente, la ecuación de coste queda:

$$\mathbf{J}(\mathbf{h}, \mathbf{a}) = \|\mathbf{y}_x - \mathbf{y}_{estim_x}\|^2 + \beta^2 \|\mathbf{D}\mathbf{h}\|^2 \quad (2.19)$$

donde β es el parámetro de regularización que controla cuánto peso se le da al error de regularización, $\|\mathbf{D}\mathbf{h}\|$, en comparación con el dado al error residual $\|\mathbf{y}_x - \mathbf{y}_{estim_x}\|$. El primer término de la ecuación 2.19 representa la energía residual del modelo y el segundo, la energía de regularización. Nótese que se debe llegar a un compromiso para obtener la minimización óptima. En este proyecto se ha determinado el valor óptimo de β , β_{opt} , utilizando el criterio “L-curve” [17].

El tiempo que requiere la serie x para completar el 90 % de su adaptación, denotado por t_{90} , se calcula aplicando un umbral de 0.1 a la suma acumulada de los pesos del filtro FIR, $c[i]$:

$$c[i] = \sum_{l=i}^N h[l], \quad (2.20)$$

dando lugar a

$$t_{90} = \frac{1}{f_m} \arg \max_i (c[i] > 0,1) \quad (2.21)$$

donde $f_m = 1$, puesto que las series se han interpolado a 1 Hz en este proyecto. Un procedimiento similar se utiliza para calcular t_{70} , t_{50} , y t_{25} sustituyendo el umbral de 0.1 por 0.3, 0.5 y 0.75, respectivamente.

Capítulo 3

Resultados

3.1. Respuesta de la repolarización a cambios en la frecuencia cardíaca

En este capítulo se presentan los resultados y discusión de los mismos derivados del análisis de las series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ y su dinámica con las variaciones de la serie \mathbf{x}_{RR} (inversa de la frecuencia cardíaca) durante una prueba de “Tilt”. La relevancia del estudio de estas series queda avalada por la gran cantidad de estudios clínicos que muestran cómo una evolución temporal anómala de la repolarización ventricular y la dispersión de la misma pueden ser determinantes en el posterior desarrollo de arritmias ventriculares. En este proyecto se ha analizado de forma separada cada etapa de la prueba de “Tilt” (tiempo de inclinación de la camilla y tiempo en el que se vuelve a su posición horizontal), correspondientes a un aumento y a un decremento del ritmo cardíaco, respectivamente, con el objeto de establecer posibles diferencias entre ambas etapas. El cálculo de los índices de la repolarización estudiados en este proyecto se ha realizado aplicando técnicas de delineación multiderivacional sobre derivaciones ortogonales obtenidas por el método de *Transformada Inversa de Dower* y el de *Análisis de Componentes Principales*, que serán comparados en esta sección.

En la figura 3.1 se presentan las series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$, obtenidas para un registro particular analizado en este proyecto y representativo del comportamiento general observado en muchos de los sujetos estudiados. En la figura 3.1(a) se observan las cinco series obtenidas aplicando la *Transformada Inversa de Dower* y en la figura 3.1(b), aplicando el método de *Análisis de Componentes Principales*. Como puede observarse, ambas técnicas dan lugar a resultados similares. Estas mínimas diferencias entre la utilización de una u otra representación permiten concluir que la delineación multiderivacional es robusta frente a la elección de la base ortogonal de derivaciones utilizada para el análisis. Para medir el tiempo de adaptación de cada una de las series se utilizan los parámetros t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} descritos en la sección 2.2.3.

En estas gráficas se puede observar la dependencia que tienen las series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con la serie \mathbf{x}_{RR} , haciéndose dicha dependencia más pronunciada durante la prueba de Tilt. Cuando se inicia la prueba de Tilt, aumenta el ritmo cardíaco debido a que el sujeto es colocado en posición casi vertical y el corazón necesita bombeo con mayor frecuencia. Al aumentar el ritmo cardíaco, disminuye la serie \mathbf{x}_{RR} y disminuyen también \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$; las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$, en cambio, aumentan. Al finalizar la prueba de “Tilt” (el voluntario vuelve a

la posición supina), se produce el efecto inverso: disminuye el ritmo cardiaco, aumenta el RR y también \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$, pero de una forma más lenta que al inicio de la prueba, mientras que $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ disminuyen. Aunque los mecanismos que podrían explicar que la adaptación de los índices de la repolarización es más rápida ante un aumento que ante una disminución del ritmo cardiaco no están completamente elucidados, hay estudios que sugieren que los iones de sodio en el interior de los miocitos ventriculares pueden jugar un papel fundamental al respecto [29]. Así, ante un aumento del ritmo cardiaco, el sodio intracelular debe acumularse a gran velocidad y evitar con ello un acaballamiento de un latido con el siguiente. Tras una disminución del ritmo cardiaco, la pérdida de sodio puede producirse a una velocidad algo menor sin interferir con el inicio del latido siguiente.

En la parte inferior de la figura 3.1, se muestra la evolución morfológica que sufre la onda T obtenida a partir de la proyección definida en la ecuación 2.12 y aplicada tanto al bucle formado por las derivaciones ortogonales obtenidas a partir del *Análisis de componentes principales* $w_1[n]$, $w_2[n]$, $w_3[n]$ (a) como por las obtenidas a partir de la *Transformación inversa de Dower*, $v_1[n]$, $v_2[n]$, $v_3[n]$ (b) en distintos puntos del registro (tras 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s desde el inicio del mismo). Vemos que la amplitud en (b) es mayor porque se ha aplicado PCA considerando una matriz \mathbf{L} construida únicamente con las muestras de la onda T, concentrando así la energía en esa zona. Puede observarse que la amplitud de la onda disminuye en los instantes de tiempo correspondientes a la inclinación de la camilla (300 s, 400 s y 500 s), y, además, la onda T se vuelve más asimétrica, de forma que el pico no se encuentra centrado, sino que está más cercano al final que al inicio de la misma, provocando una disminución de los valores de $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ y un aumento de los valores de $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$, como puede comprobarse en las gráficas de la parte superior de la figura 3.1. Esta misma representación, para todos los sujetos, puede encontrarse en el anexo A.

3.2. Análisis de la serie \mathbf{y}_{QT}

Esta serie responde a los cambios de la serie \mathbf{x}_{RR} de forma similar para los distintos registros analizados en este proyecto. En todos los casos se ha observado que responde de manera más rápida al incremento en la frecuencia cardiaca que al decremento de la misma, tal y como se ilustra en la figura 3.1 para un registro en particular.

Un ejemplo de la reconstrucción de la serie \mathbf{y}_{QT} calculada utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*, tras haber estimado el perfil de adaptación \mathbf{h} , el modelo de regresión \mathbf{k} y el vector de coeficientes \mathbf{a} , se muestra en la figura 3.2 para el mismo registro mostrado en la figura 3.1. Los resultados obtenidos para las señales calculadas con la técnica de *Análisis de componentes principales* se muestran en la figura B.1 del anexo B. Se comprueba que estos resultados son muy parecidos a los mostrados en la figura 3.2. Comparando los resultados correspondientes a un aumento de la frecuencia cardiaca (comienzo del “Tilt”) con los de disminución de la frecuencia cardiaca (final del “Tilt”), se observa que, efectivamente, los perfiles de adaptación obtenidos tras un aumento de la frecuencia cardiaca presentan una mayor concentración de pesos en los primeros latidos, lo que equivale a una memoria más corta del intervalo QT en respuesta a los cambios en el RR. Asimismo, los modelos de regresión estimados son diferentes dependiendo de si aumenta el ritmo cardiaco o si disminuye. Tras un aumento de ritmo, el modelo mayoritariamente seleccionado entre todos los registros es el *lineal* y tras una disminución de ritmo, el *hiperbólico*. Podemos observar, además, que $\mathbf{y}_{estim_{QT}}$ es muy parecida

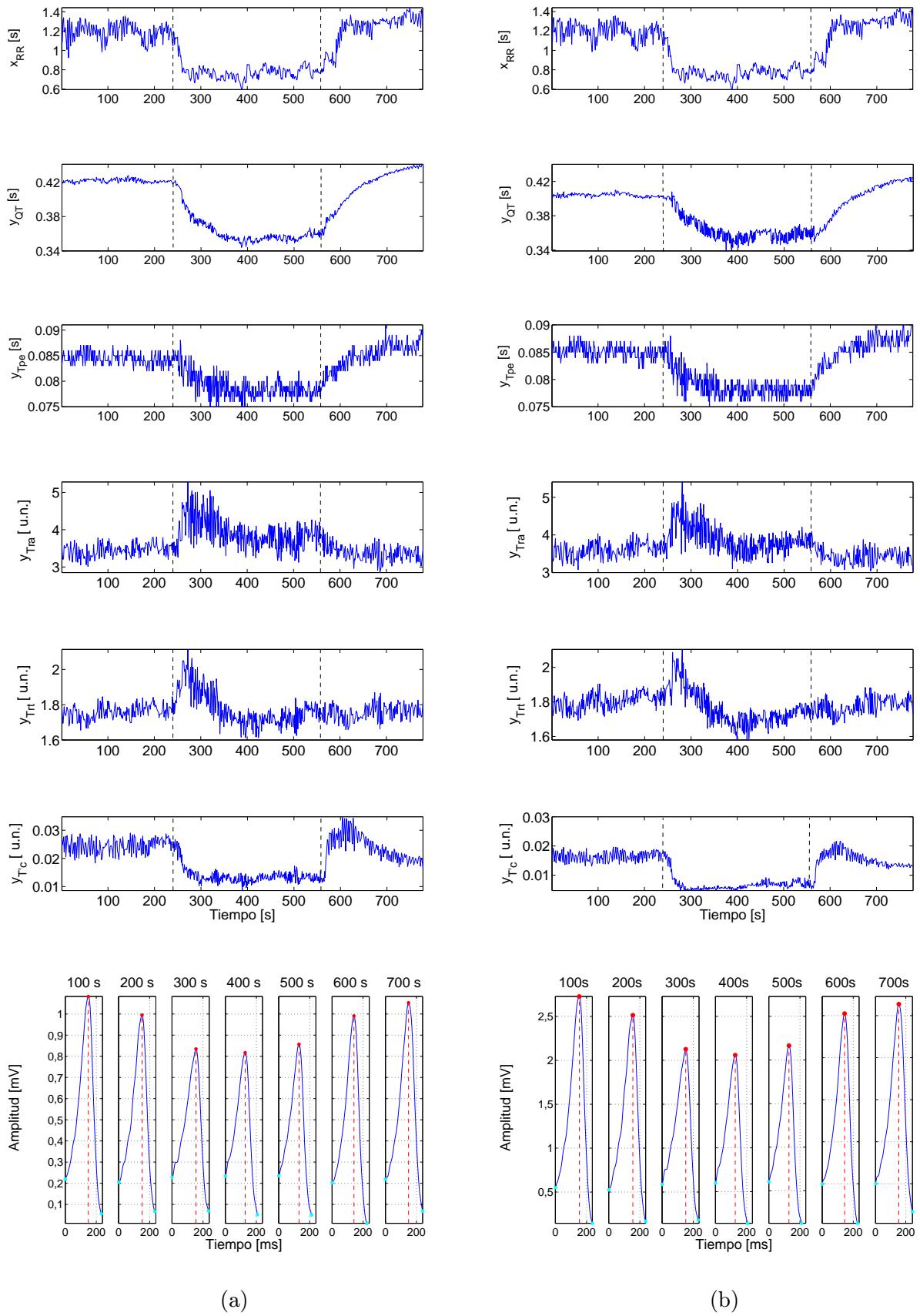


Figura 3.1: Series \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ con el método de la *transformada de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b). En las subgráficas de debajo se representa la evolución de la onda T óptima obtenida de proyectar sobre el máximo del bucle \mathbf{T}_{VCG} en distintos instantes de tiempo: 100 s, 200 s, 300 s, 400 s, 500 s, 600 s y 700 s, para cada uno de los dos métodos.

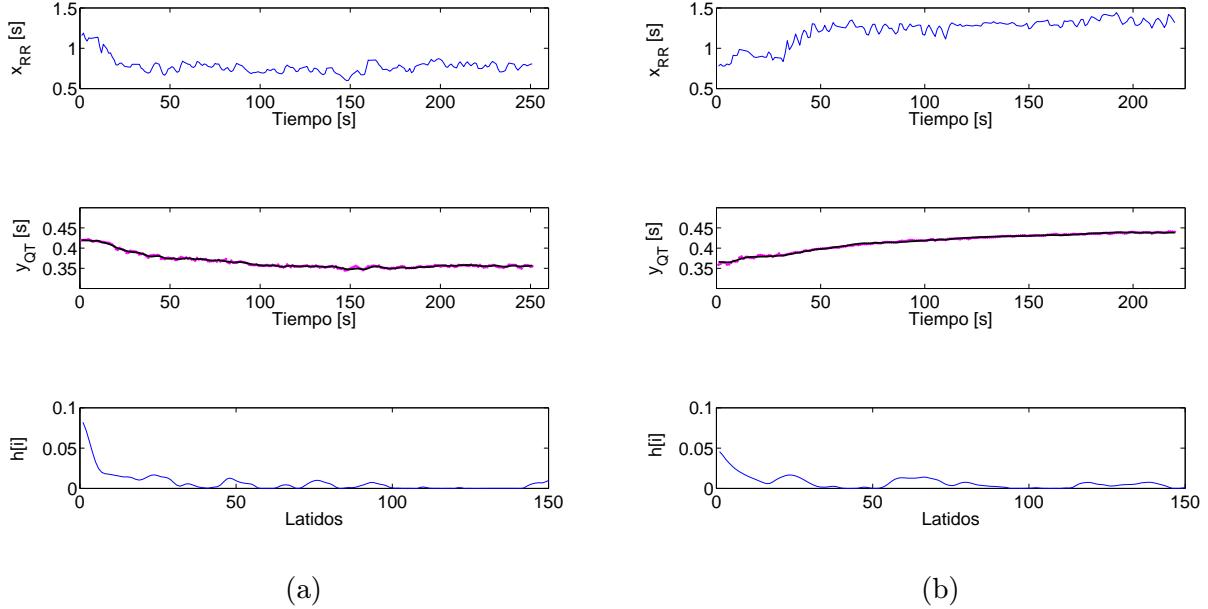


Figura 3.2: Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{QT}}$ (línea negra) de la serie del intervalo QT (y_{QT} puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*

a y_{QT} , lo que indica que el modelo propuesto para caracterizar la adaptación del intervalo QT es capaz de seguir con gran precisión los cambios producidos en dicho intervalo tras variaciones en el ritmo cardiaco.

Para cuantificar el tiempo de adaptación, se han medido los parámetros t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} en las etapas de inicio y final de la prueba de “Tilt”. Los resultados para el análisis con el método de *Transformada Inversa de Dower* y para el estudio con el método de *Análisis de Componentes Principales* se muestran en las tablas 3.1 (a) y (b). Puede observarse una gran similitud entre ambos.

A la vista de los perfiles de adaptación \mathbf{h} , una ilustración de los cuales se muestra en la figura 3.2, se ve que existe una fase rápida y una fase lenta de adaptación. La fase rápida se puede entender cuando se produce el 50 % de esta adaptación y viene marcada por el parámetro t_{50} , que, en el caso del intervalo QT, es 25 s aproximadamente cuando aumenta el ritmo cardiaco y 37 s cuando disminuye. El conjunto de la fase lenta y rápida viene marcado por el parámetro t_{90} y es, en este caso, 85 s al aumentar el ritmo cardiaco y 97 s cuando disminuye. Estos valores confirman, ahora de forma cuantitativa, cómo esta serie se adapta más rápido cuando aumenta la frecuencia cardíaca que cuando disminuye.

En la tabla 3.1 se muestran también los valores de los tiempos de adaptación calculados utilizando un valor del parámetro de regularización β que es 5 veces el valor óptimo calculado según se ha descrito en la sección 2.2.3. Se comprueba que, aumentando el grado de regularización, se incrementa el perfil exponencial del filtro \mathbf{h} , aunque esto no siempre implique una reducción de los pesos de la fase lenta de adaptación. De hecho, los valores obtenidos con un aumento de la regularización que se muestran en la tabla 3.1 no varían mucho respecto de los calculados con el parámetro β_{opt} .

		y_{QT}				y_{QT}	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo			aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	84.9 ± 24.7	92.3 ± 24.4	t_{90} [s]	β_{opt}	85.5 ± 23.8	102.7 ± 22.4
	$5^*\beta_{opt}$	81.3 ± 25	91.1 ± 33.9		$5^*\beta_{opt}$	82.3 ± 17.7	100.9 ± 22.9
t_{70} [s]	β_{opt}	46.5 ± 16.1	60.9 ± 18.9	t_{70} [s]	β_{opt}	48.5 ± 18.5	64.9 ± 18.8
	$5^*\beta_{opt}$	43.2 ± 14.3	50.9 ± 24.3		$5^*\beta_{opt}$	45.1 ± 12.3	64.3 ± 18.7
t_{50} [s]	β_{opt}	24.7 ± 11	35.4 ± 17.8	t_{50} [s]	β_{opt}	27.1 ± 15.5	39.3 ± 16.3
	$5^*\beta_{opt}$	23.8 ± 9.7	30.2 ± 18		$5^*\beta_{opt}$	24.7 ± 8.3	36.8 ± 15.6
t_{25} [s]	β_{opt}	8 ± 6.2	12.3 ± 10.7	t_{25} [s]	β_{opt}	9.1 ± 6.1	11.9 ± 6.9
	$5^*\beta_{opt}$	9.1 ± 4.3	11.3 ± 9		$5^*\beta_{opt}$	11 ± 8.4	12.7 ± 6

(a)

(b)

Tabla 3.1: Media \pm desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie y_{QT} calculada utilizando *Transformada Inversa de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b)

Los resultados del análisis de adaptación de la serie y_{QT} obtenidos en este proyecto se han comparado con los descritos en estudios previos. En [20] no se utilizó la misma base de datos que en este proyecto, sino que se investigaron registros ambulatorios de pacientes que habían sufrido infarto de miocardio, y se obtuvieron tiempos de adaptación mayores que los calculados en este proyecto para sujetos sanos. En [17] se analizó la misma base de datos pero la serie y_{QT} se calculó utilizando una *delineación uniderivacional* (sección 1.3.1) en lugar de la *delineación multiderivacional* utilizada en este proyecto. Los tiempos de adaptación descritos en [17] son sólo ligeramente inferiores a los de este proyecto.

Estos resultados reflejan que, para la base de datos utilizada, cambios en la frecuencia cardíaca cambian, en general, la medida global de depolarización y repolarización ventricular (representada por el intervalo QT), que se adapta siguiendo un patrón aproximadamente exponencial. El hecho de que los tiempos de adaptación calculados en este proyecto para sujetos sanos sean muy inferiores a los descritos en otros estudios para pacientes con algún tipo de disfunción cardíaca confirman que el análisis de adaptación del intervalo QT puede proporcionar información muy relevante para la estratificación de pacientes según su riesgo arrítmico. En concreto, nuestros análisis pueden sentar las bases para establecer una referencia en los tiempos y perfiles de adaptación con la cual poder, posteriormente, llevar a cabo la estratificación.

3.3. Análisis de la serie $y_{T_{pe}}$

Esta serie, ilustrada para un registro particular en la figura 3.1, responde a los cambios de la serie x_{RR} de forma muy heterogénea para los distintos registros. En 7 de los 15 registros analizados, el intervalo T_{pe} no varía visiblemente durante la prueba de “Tilt”, mientras que en los otros 8 registros, presenta una clara adaptación a los cambios en el ritmo cardíaco. Responde de manera más rápida ante un incremento en la frecuencia cardíaca que ante un decremento de la misma.

Un ejemplo de la reconstrucción de la serie $y_{T_{pe}}$, calculada utilizando el método de *Trans-*

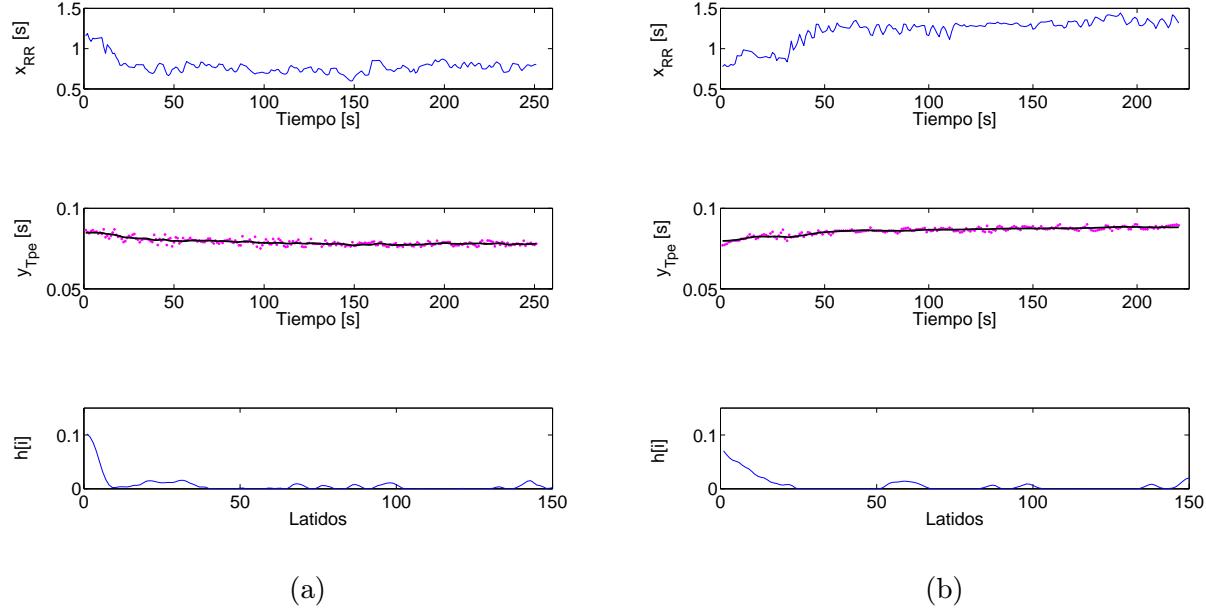


Figura 3.3: Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{Tpe}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{pe} y_{Tpe} (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*

formada Inversa de Dower, tras haber estimado \mathbf{h} , el modelo de regresión k y el vector de coeficientes \mathbf{a} , se muestra en la figura 3.3. Los resultados obtenidos para las series calculadas utilizando la técnica de *Análisis de componentes principales* se muestran en la figura B.2 del anexo B. Se comprueba que estos resultados son muy parecidos a los mostrados en la figura 3.3. En la adaptación de \mathbf{y}_{Tpe} a un aumento en el ritmo cardiaco, el modelo de regresión seleccionado para la mayoría de los sujetos es, como en el caso de \mathbf{y}_{QT} , el *lineal* y en la adaptación a una disminución del ritmo cardiaco, el *hiperbólico*. $y_{estim_{Tpe}}$ se separa más de \mathbf{y}_{Tpe} , lo que indica que los modelos de regresión y la regularización empleados se ajustan mejor a las características de la serie \mathbf{y}_{QT} que a las de \mathbf{y}_{Tpe} .

Los valores de t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} se presentan en la tabla 3.2(a) para el caso de la serie \mathbf{y}_{Tpe} calculada con el método de *Transformada Inversa de Dower* y en la tabla 3.2(b) para el estudio con el método de *Análisis de Componentes Principales*. Comparando ambas se ve cómo los valores son, también en este caso, parecidos.

Viendo los perfiles de adaptación \mathbf{h} para la serie \mathbf{y}_{Tpe} , un ejemplo de los cuales se ilustra en la figura 3.3, se aprecia cómo también existe una fase rápida y una fase lenta de adaptación. \mathbf{y}_{Tpe} tarda 38 s aproximadamente en completar el 50 % de la adaptación cuando aumenta el ritmo cardiaco y 35 s, cuando disminuye. Y tarda 91 s en adaptarse al 90 % al aumentar el ritmo cardiaco y 94 s, cuando disminuye. Estos valores demuestran cómo esta serie se adapta también antes cuando aumenta la frecuencia cardíaca que cuando disminuye, pero las diferencias no son tan marcadas como en el caso de la serie \mathbf{y}_{QT} .

Como se comprueba en las tablas 3.2(a) y (b), los tiempos de adaptación obtenidos con un aumento de la regularización son mucho menores que aquellos obtenidos con el valor de β_{opt} . Esto significa que la regularización ha quitado importancia a los últimos pesos y ha potenciado

		$\mathbf{y}_{T_{pe}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	97.8 ± 40.2	99.2 ± 48.4
	$5^*\beta_{opt}$	69.7 ± 56.5	69.5 ± 54.7
t_{70} [s]	β_{opt}	59.8 ± 38.4	65.5 ± 44.6
	$5^*\beta_{opt}$	45.3 ± 44.5	45.9 ± 41.8
t_{50} [s]	β_{opt}	39.7 ± 32.1	42.1 ± 37
	$5^*\beta_{opt}$	30.9 ± 33.9	30.5 ± 32
t_{25} [s]	β_{opt}	14.7 ± 16.9	23.7 ± 31.1
	$5^*\beta_{opt}$	16.5 ± 22.6	18.3 ± 26.3

(a)

		$\mathbf{y}_{T_{pe}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	86.1 ± 49.6	91.3 ± 56.1
	$5^*\beta_{opt}$	60.7 ± 55.4	60 ± 63.9
t_{70} [s]	β_{opt}	55.2 ± 44.7	64 ± 50
	$5^*\beta_{opt}$	41.5 ± 46.4	46.2 ± 52.1
t_{50} [s]	β_{opt}	36.6 ± 38.5	29.1 ± 33.9
	$5^*\beta_{opt}$	30.7 ± 38.2	33.1 ± 41.4
t_{25} [s]	β_{opt}	16.1 ± 24.8	15.5 ± 26.4
	$5^*\beta_{opt}$	15.1 ± 21.5	16.3 ± 28.8

(b)

Tabla 3.2: Media ± desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ calculada utilizando *Transformada Inversa de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b)

aquellos relacionados con los latidos inmediatamente anteriores al latido i , o, dicho de otra manera, los valores de la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ dependen más de los valores inmediatamente anteriores de la serie \mathbf{x}_{RR} .

Comparando los resultados de este proyecto para la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ con los que se obtuvieron en [17], se observa que los tiempos de adaptación son mucho más altos que los calculados en [17], donde el resultado de t_{90} era de 23.5 ± 29.7 s (teniendo en cuenta que en [17] este dato es la media entre los valores de t_{90} calculados en la adaptación a aumento y decremento del ritmo cardiaco). Una explicación a estas diferencias cabe encontrarla en el hecho de que en este proyecto se ha calculado $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ utilizando delineación multiderivacional, en la que las posiciones de pico y final de onda T se obtienen en cada latido proyectando sobre direcciones diferentes el bucle T_{VCG} , generando series $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ más planas y, en consecuencia, tiempos de adaptación muy grandes. Los resultados de [17], calculados sobre una única derivación, pueden verse más afectados por rotaciones del bucle T_{VCG} inducidas por el cambio postural (de supino a inclinado y viceversa). Esto se manifestaría en un cambio más marcado del índice $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, como efectivamente se tiene en [17], que, sin embargo, no se observa en los resultados de este proyecto.

Nuestros resultados reflejan que cambios en la frecuencia cardíaca inducen cambios en la dispersión de la repolarización, aunque la dependencia de $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ es menos marcada que la de \mathbf{y}_{QT} . Un aumento de la frecuencia cardíaca se manifiesta mayoritariamente en un aumento en la dispersión de la repolarización cuantificada a través de $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, aunque dicho aumento es muy moderado.

3.4. Análisis de las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$

Estas series también responden a los cambios en la frecuencia cardíaca. Lo curioso es que no se ha encontrado una respuesta común a lo largo de los registros de las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ a los cambios producidos durante la prueba de “Tilt”, sino que esta respuesta es muy particular de cada sujeto.

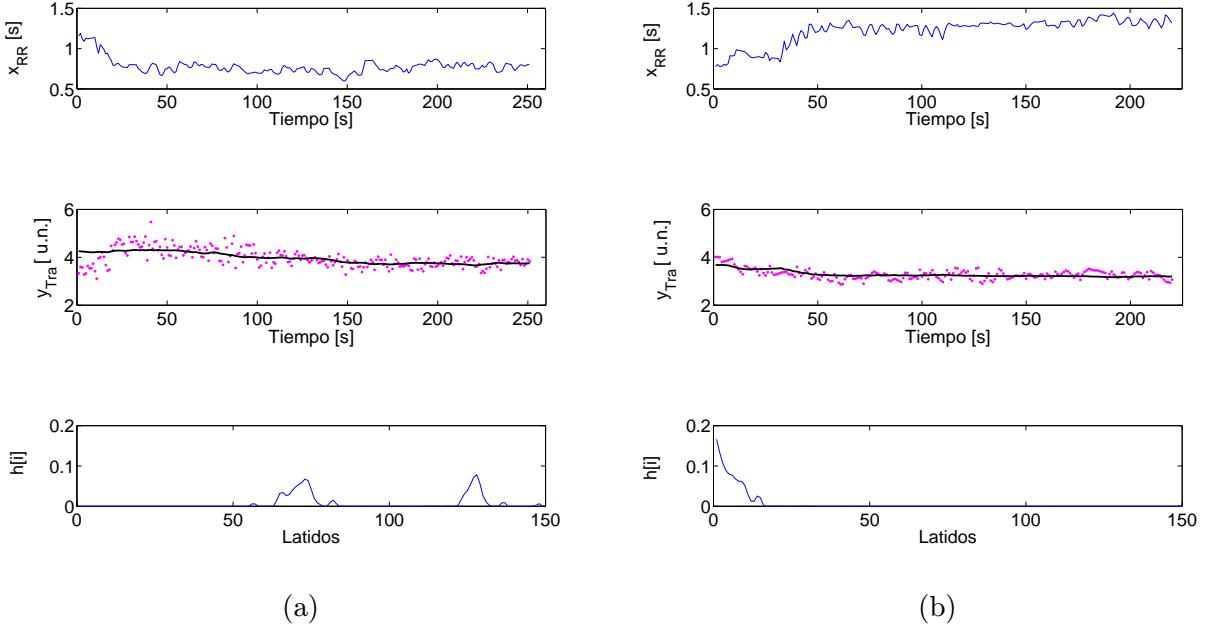


Figura 3.4: Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{ra}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{ra} $y_{T_{ra}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*

Para poder obtener un resultado fiable de $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ y de $\mathbf{y}_{T_{rt}}$, ha sido necesario asegurar que la delineación fuera robusta ya que pequeños cambios en la posición de las marcas $n_{T_{on}}[i]$, $n_T[i]$ y $n_{T_{off}}[i]$ ocasionaban gran variabilidad en estas dos series. Es importante hacer notar esta dificultad añadida.

Un ejemplo de la reconstrucción de las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$, calculadas utilizando *Transformada Inversa de Dower*, tras haber estimado \mathbf{h} , el modelo de regresión k y el vector de coeficientes \mathbf{a} , se muestran en las figuras 3.4 y 3.5. Los resultados obtenidos para las series calculadas con la técnica de *Análisis de componentes principales* se muestran en las figuras B.3 y B.4 del anexo B. En la adaptación a un aumento del ritmo cardiaco el modelo es, mayoritariamente, el *logarítmico inverso* en el caso de $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ y el *lineal* para la serie $y_{T_{rt}}$. Para decrementos del ritmo cardiaco, el modelo mayoritario es el *hiperbólico* para ambas series. Las series $y_{estim_{T_{ra}}}$ e $y_{estim_{T_{rt}}}$ se separan bastante más de $y_{T_{ra}}$ e $y_{T_{rt}}$ que en el caso de \mathbf{y}_{QT} o $\mathbf{y}_{T_{pe}}$. Esto puede explicarse porque las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ no siempre responden a los cambios de la serie \mathbf{x}_{RR} .

Los valores de t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} se presentan en las tablas 3.3 (para $\mathbf{y}_{T_{ra}}$) y 3.4 (para $\mathbf{y}_{T_{rt}}$) para el análisis con el método de *Transformada Inversa de Dower* (a) y con *Análisis de Componentes Principales* (b). También en este caso se observa gran semejanza entre los resultados proporcionados por ambos métodos.

En el caso de $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, los tiempos de adaptación son parecidos a los de \mathbf{y}_{QT} , con la diferencia de que esta serie es más lenta en adaptarse a un aumento de la frecuencia cardíaca que a una disminución, a diferencia de lo observado para el resto de series. La serie $\mathbf{y}_{T_{rt}}$, en cambio, tiene unos tiempos de adaptación un poco mayores que los de \mathbf{y}_{QT} pero su comportamiento ante aumentos y decrementos de ritmo es similar. Viendo los perfiles de \mathbf{h} en las figuras 3.4 y 3.5, se ve claramente cómo la memoria no es exponencial en el cálculo de la adaptación al incremento

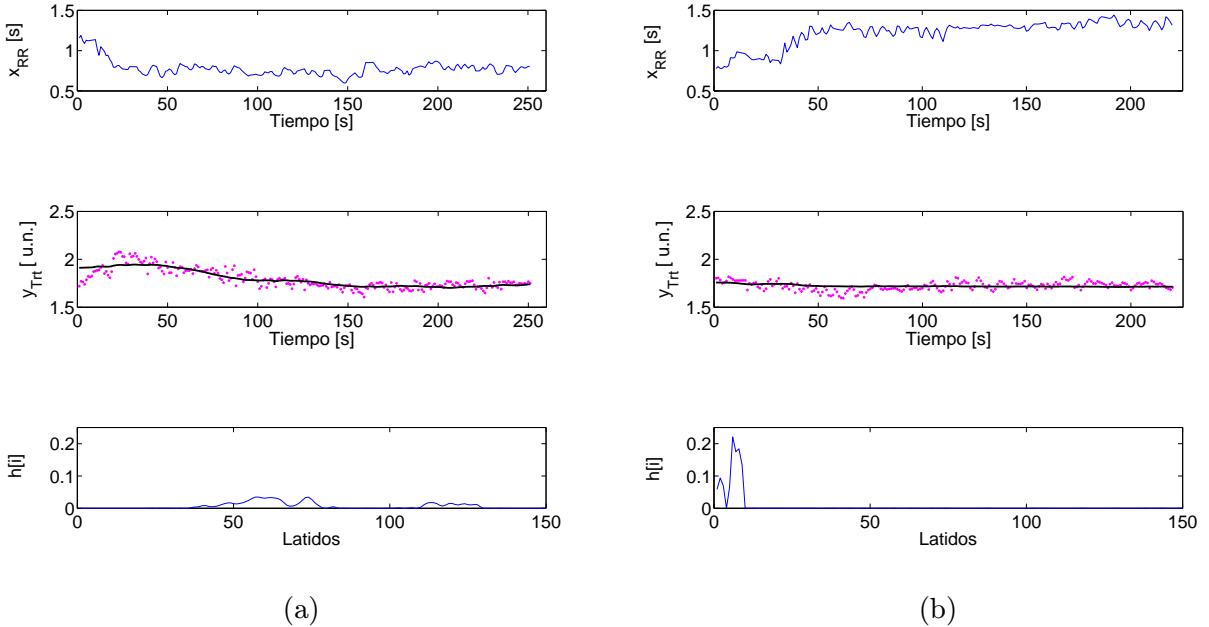


Figura 3.5: Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T_{rt}}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T_{rt} ($y_{T_{rt}}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*

del ritmo cardiaco. Esto puede deberse al pico de subida que tienen las series unos 20 segundos después de comenzar la prueba de “Tilt”, para luego volver a bajar, un comportamiento que no se observa en la serie x_{RR} . Al no tener, pues, el mismo tipo de respuesta al cambio en la frecuencia cardiaca, no es posible modelar la dependencia con una memoria que tenga los pesos repartidos de manera exponencial. Esto se confirma al ver que, aumentando la regularización, no se acortan los tiempos de adaptación, pues los perfiles \mathbf{h} distan en gran medida de tener forma exponencial.

Las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ también se habían analizado en otros estudios, pero no sobre esta misma base de datos. Estos análisis se habían realizado sobre registros realizados a sujetos sometidos a cambios posturales (BPC del inglés “Body Postural Changes”) y mediante prueba de esfuerzo en la cual voluntarios y pacientes realizaban ejercicio físico [30]. Los resultados aquí obtenidos son, en general, concordantes con los de dichos estudios.

Nuestros resultados reflejan que, en los sujetos sanos estudiados en este proyecto, cambios en la frecuencia inducen cambios en la simetría de la onda T. Aunque existe gran variabilidad entre los sujetos analizados, el comportamiento general refleja que un aumento de ritmo genera ondas T más simétricas, lo que concuerda con los resultados descritos en [13].

3.5. Análisis de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$

La serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ responde bruscamente a los cambios en el ritmo cardiaco. Al igual que para el resto de series analizadas, los resultados son similares cuando $\mathbf{y}_{T'_c}$ se calcula aplicando la delineación multiderivacional sobre señales obtenidas utilizando el método de *Transformada*

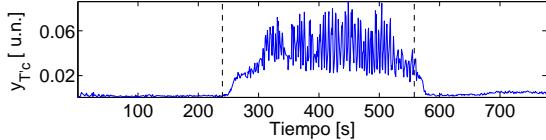
		$\mathbf{y}_{T_{ra}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	86.1 ± 50.2	78 ± 59.3
	$5^*\beta_{opt}$	69.4 ± 47.5	66.5 ± 58.5
t_{70} [s]	β_{opt}	52.9 ± 39.6	56.9 ± 56.6
	$5^*\beta_{opt}$	43.7 ± 38.8	53.7 ± 50.6
t_{50} [s]	β_{opt}	34.5 ± 28.2	39.8 ± 43.2
	$5^*\beta_{opt}$	28.5 ± 27.1	35 ± 39.2
t_{25} [s]	β_{opt}	23 ± 26	23.9 ± 31.7
	$5^*\beta_{opt}$	19 ± 24.3	23.5 ± 30.7

(a)

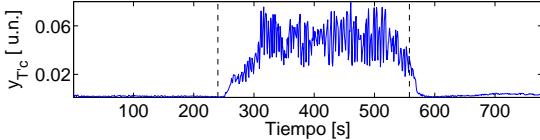
		$\mathbf{y}_{T_{ra}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	86.5 ± 49.6	62.9 ± 50
	$5^*\beta_{opt}$	81.6 ± 47.9	54 ± 52.7
t_{70} [s]	β_{opt}	55.7 ± 36.2	42.3 ± 41.4
	$5^*\beta_{opt}$	48.7 ± 37.9	39.5 ± 43.4
t_{50} [s]	β_{opt}	38.5 ± 29.5	32.2 ± 33.6
	$5^*\beta_{opt}$	33.5 ± 28.2	30.1 ± 33.6
t_{25} [s]	β_{opt}	21.1 ± 23.1	18.8 ± 22
	$5^*\beta_{opt}$	20.8 ± 23.4	18.1 ± 22.7

(b)

Tabla 3.3: Media \pm desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ calculada utilizando *Transformada Inversa de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b)



(a)



(b)

Figura 3.6: Serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ obtenida en un registro con comportamiento anormal en comparación con los demás por el método de *Transformada Inversa de Dower* (a) y por el método de *Análisis de Componentes Principales* (b)

inversa de Dower o el de *Análisis de componentes principales*, aunque en este caso difiere algo más que para cualquiera de las otras series. Esto es debido a que hemos realizado PCA sobre unas señales ortogonales $x[n]$, $y[n]$, $z[n]$ que pueden ser o bien obtenidas a partir de las $v_1[n]$, $v_2[n]$, $v_3[n]$ o bien a partir de las $w_1[n]$, $w_2[n]$, $w_3[n]$ (sección 1.2.2) y los dos conjuntos no tienen por qué contener la misma información en términos de distribución de energía. Al hacer PCA sobre las $w_j[n]$, $j=1,2,3$, se está concentrando la energía de una señal que ya había concentrado la energía de las derivaciones estándar I, III, V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 y V_6 , con lo que el nivel de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$, que mide el cociente entre el segundo y el primero de los valores propios, es, en general, más bajo.

La respuesta de esta serie a la prueba de “Tilt” se ilustra para un registro en particular en la figura 3.1. Únicamente se han encontrado dos registros en los que la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ sigue una tendencia opuesta, uno de los cuales se muestra en la figura 3.6.

La serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ mide la dispersión espacial de la repolarización. Puede interpretarse como el cociente entre el eje menor y el eje mayor del bucle espacial de la onda T en cada latido. Cuanto mayor sea este cociente, mayor será el cambio en la morfología de la onda entre derivaciones. Como ejemplo, se muestran en la figura 3.7 las derivaciones ortogonales, $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ (sección 1.2.2) obtenidas (gráfica superior izquierda), la derivación generada tras proyectar en

		$\mathbf{y}_{T_{rt}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	91.5 ± 40.5	88.3 ± 55.2
	$5^*\beta_{opt}$	80.3 ± 45.2	69.9 ± 61.5
t_{70} [s]	β_{opt}	55.7 ± 39.1	71.1 ± 53.1
	$5^*\beta_{opt}$	49.7 ± 41.4	58.3 ± 56.4
t_{50} [s]	β_{opt}	41.7 ± 38.2	46.2 ± 48
	$5^*\beta_{opt}$	40.4 ± 40.1	43.9 ± 48.4
t_{25} [s]	β_{opt}	31.5 ± 39.9	31.5 ± 38
	$5^*\beta_{opt}$	30.3 ± 39.3	31.1 ± 39.3

(a)

		$\mathbf{y}_{T_{rt}}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	91.9 ± 50.4	101.2 ± 44.8
	$5^*\beta_{opt}$	73.7 ± 49.8	71.5 ± 59.3
t_{70} [s]	β_{opt}	57.5 ± 42.1	68.5 ± 52.5
	$5^*\beta_{opt}$	43.8 ± 39	57.8 ± 53.7
t_{50} [s]	β_{opt}	38.7 ± 36.4	55.6 ± 46.3
	$5^*\beta_{opt}$	32.2 ± 35.7	43.3 ± 42.2
t_{25} [s]	β_{opt}	17.4 ± 22.6	30.8 ± 31.3
	$5^*\beta_{opt}$	16.9 ± 22.2	23.3 ± 25.1

(b)

Tabla 3.4: Media \pm desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ calculada utilizando *Transformada Inversa de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b)

el máximo del bucle (gráfica inferior izquierda) y el bucle espacial (gráfica derecha) en tres instantes de tiempo (tras 100 s, 400 s y 700 s desde el inicio del registro) que corresponden al intervalo antes de iniciar la prueba de “Tilt”, en la primera etapa de la prueba y en la segunda etapa de la prueba, respectivamente. Se puede ver cómo en (b) las amplitudes de $w_1[n]$ y $w_2[n]$ disminuyen respecto de las que hay en (a) y (c). Esto se ve reflejado también en la amplitud de la derivación resultante. Observando la evolución del bucle se comprueba cómo se estrecha en la gráfica que corresponde al instante de la primera etapa de la prueba de “Tilt”, pasando de tener una forma más o menos redonda a una forma estirada para luego en (c) volver a la forma redondeada. Estos resultados justifican la evolución de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ mostrada en la figura 3.1. Este comportamiento se ha obtenido en 13 de los 15 registros analizados. En los otros dos, en cambio, la respuesta es invertida: la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ aumenta al comenzar la prueba de “Tilt”, como se puede ver en la figura 3.6 y de la misma forma podemos ver cómo se traduce esto en los bucles de la figura 3.8. Se observa cómo en (b) disminuye la amplitud de $w_1[n]$ respecto de la que tiene en (a) y (c) y, en cambio, la amplitud de $w_2[n]$ aumenta. Observando las derivaciones individuales originales registradas, se observó en estos dos sujetos que había derivaciones que no presentaban onda T hasta el inicio del “Tilt”. Esto podría explicar la tendencia invertida de sus series $\mathbf{y}_{T'_c}$.

Un ejemplo de la reconstrucción de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$, calculada aplicando la delineación sobre derivaciones obtenidas con el método de *Transformada Inversa de Dower* tras haber estimado \mathbf{h} , el modelo de regresión k y el vector de coeficientes \mathbf{a} , se muestra en la figura 3.9. Los resultados obtenidos con la técnica de *Análisis de componentes principales* se muestran en la figura B.5 del anexo B. En la adaptación a un aumento del ritmo cardiaco, el modelo de regresión mayoritario entre registros es el *parabólico* y en la adaptación a una disminución del ritmo cardiaco, el *hiperbólico*. La serie $\mathbf{y}_{estim_{T'_c}}$ se ajusta bien a $\mathbf{y}_{T'_c}$ cuando aumenta el ritmo cardiaco, pero no cuando disminuye. Esto puede explicarse de manera análoga a como se hizo para las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$. La serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ presenta cambios diferentes a los de la serie \mathbf{x}_{RR} en la segunda etapa de la prueba de “Tilt”. El modelo propuesto no es capaz de seguir tales variaciones y los perfiles de adaptación \mathbf{h} distan mucho de tener una forma exponencial.

Los valores de t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} se presentan en la tabla 3.5 (a) para el análisis con el

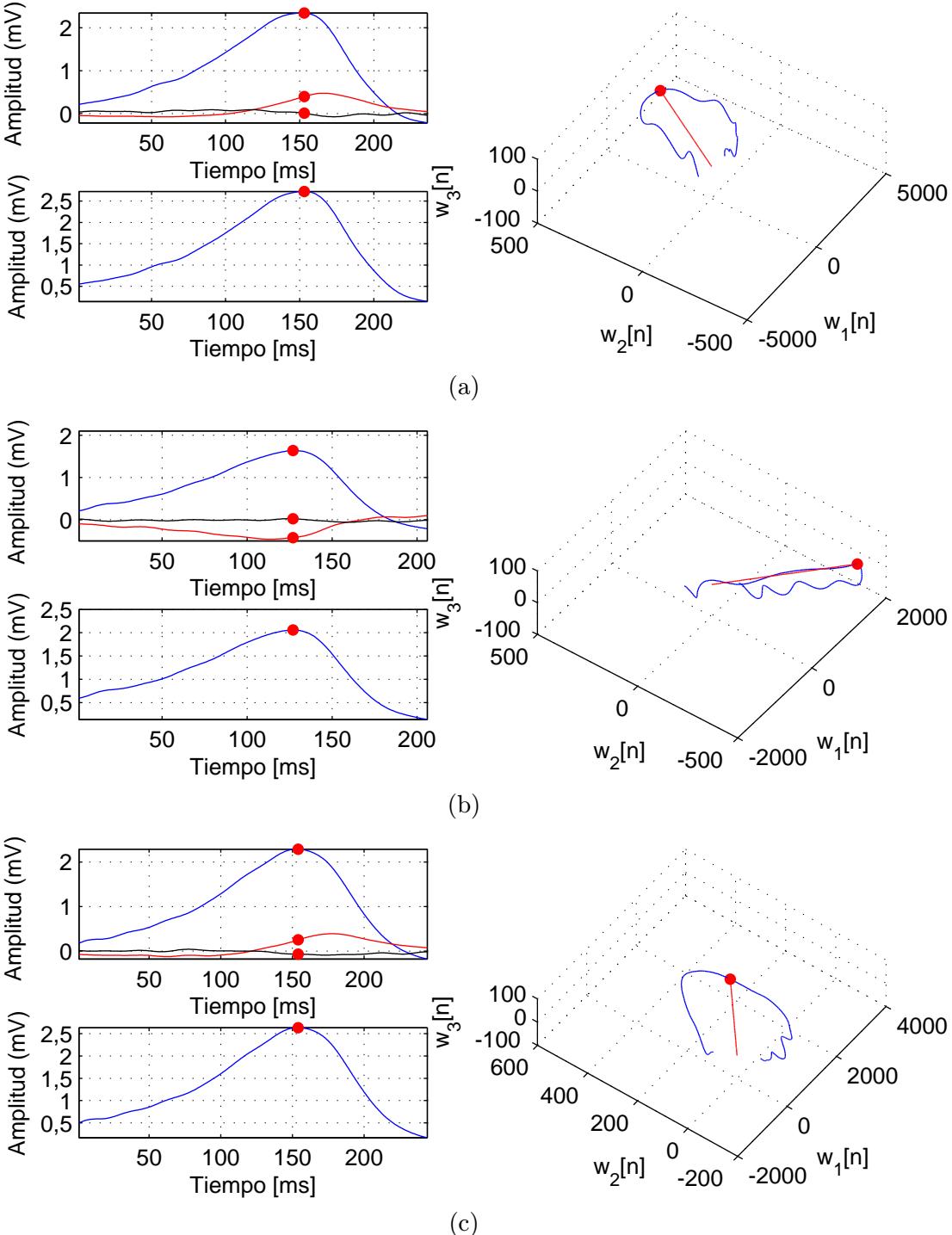


Figura 3.7: (a) Ejemplo del bucle formado por las tres señales $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ (arriba a la izquierda en azul, rojo y negro, respectivamente) En un instante anterior al comienzo de la prueba de “Tilt”. Debajo a la izquierda, derivación resultante de proyectar en el punto máximo del bucle. (b) Resultados análogos en un instante de la primera etapa de la prueba de “Tilt”. (c) Resultados análogos en un instante de la segunda etapa de la prueba de “Tilt”.

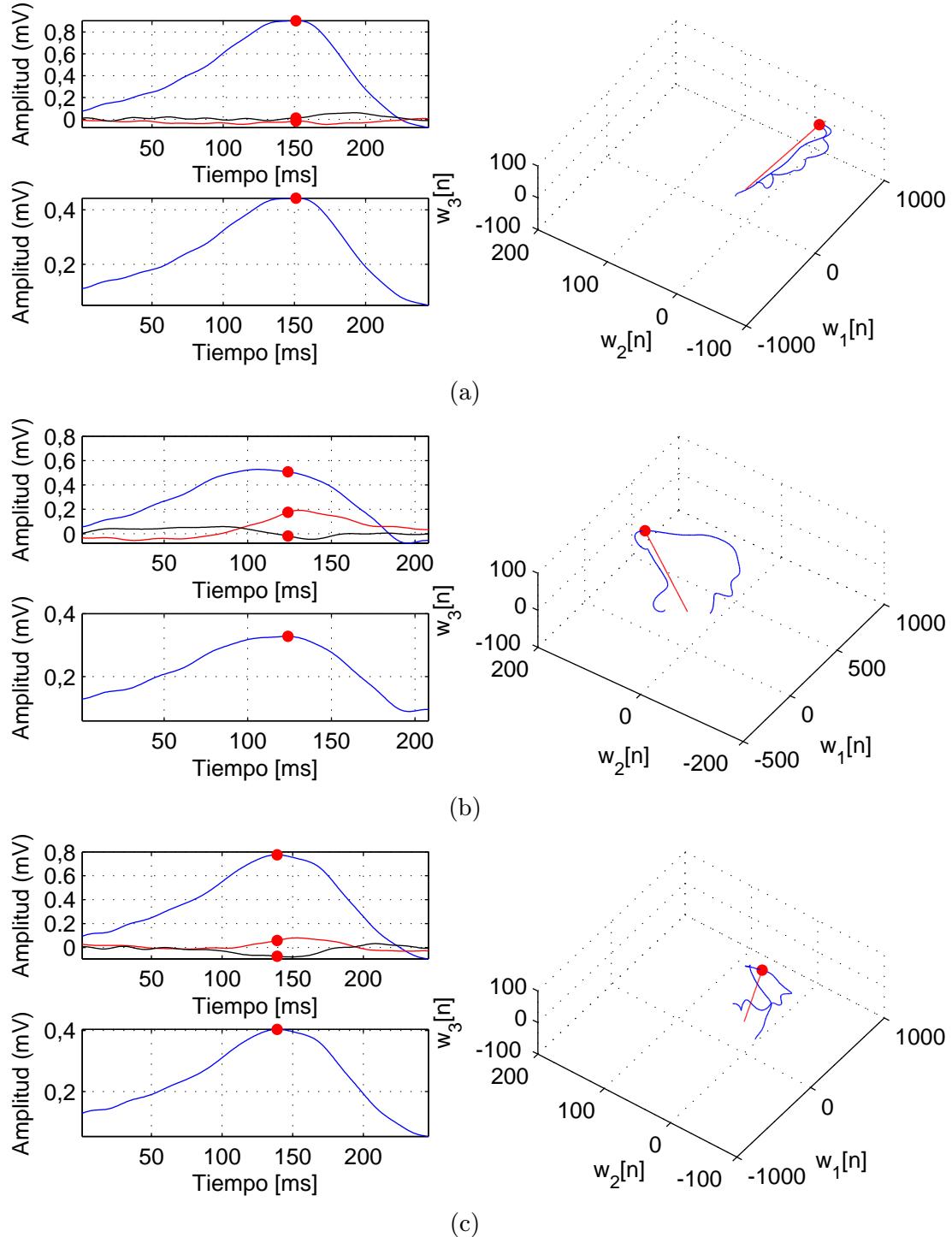


Figura 3.8: (a) Ejemplo del bucle formado por las tres señales $w_1[n]$, $w_2[n]$ y $w_3[n]$ (arriba a la izquierda en azul, rojo y negro, respectivamente) En un instante anterior al comienzo de la prueba de “Tilt” obtenido en un registro con comportamiento anormal en comparación con los demás para esta base de datos. Debajo a la izquierda, derivación resultante de proyectar en el punto máximo del bucle. (b) Resultados análogos en un instante de la primera etapa de la prueba de “Tilt”. (c) Resultados análogos en un instante de la segunda etapa de la prueba de “Tilt”.

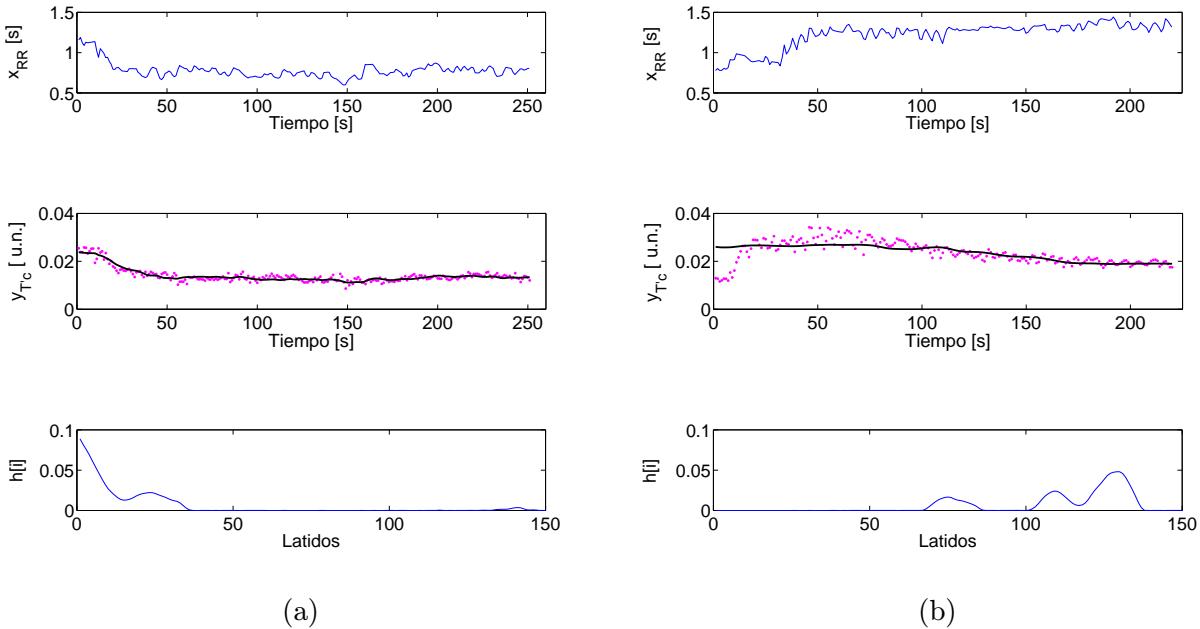


Figura 3.9: Ejemplo de la reconstrucción $y_{estim_{T'_c}}$ (línea negra) de la serie del intervalo T'_c $y_{T'_c}$ (puntos rosas) a partir de x_{RR} y a través de estimaciones de $h[i]$ y $g_k(., \mathbf{a})$ cuando se inicia la prueba de “Tilt” (a) y cuando finaliza la prueba de “Tilt” (b) utilizando el método de *Transformada Inversa de Dower*

método de *Transformada Inversa de Dower* y en (b) para el estudio con el método de *Análisis de Componentes Principales*, que muestran la media y desviación estándar de los tiempos de adaptación entre sujetos. Comparando ambas se ve cómo los tiempos de adaptación son cortos, pero hay una variabilidad muy alta entre registros. Esto es debido a que el comportamiento de $\mathbf{y}_{T'_c}$ es muy abrupto cuando cambia la frecuencia cardiaca para muchos de los sujetos estudiados, de manera que en cuanto un sujeto no es tan sensible a este cambio y presenta un tiempo de adaptación prolongado, como se ha observado en algunos casos, se alteran mucho los valores promedio y de ahí la gran dispersión de los resultados mostrados en la tabla 3.5. Vemos que la regularización no altera los valores sustancialmente.

La caracterización de la dinámica de la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ a cambios en la frecuencia cardiaca no se había analizado en otros estudios de la literatura. Nuestros resultados reflejan que, para sujetos sanos, cambios en la frecuencia cardiaca cambian, en general, la dispersión espacial de la repolarización. En 13 de los 15 registros analizados esta dispersión disminuye cuando aumenta la frecuencia cardiaca. Los cambios observados en la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ en respuesta a los cambios de ritmo son mucho más claros que los observados en la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$. Puesto que ambos índices reflejan dispersión de la repolarización, nuestros resultados sugieren el uso de $\mathbf{y}_{T'_c}$ siempre que deseé caracterizarse cómo responde dicha dispersión a variaciones en el ritmo.

3.6. Comparación entre los índices de la repolarización

La serie \mathbf{y}_{QT} se comporta aproximadamente de la misma manera para todos los registros analizados. Presenta una velocidad de respuesta más rápida cuando aumenta el ritmo cardíaco

		$\mathbf{y}_{T'_c}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	69.5 ± 50.3	72.3 ± 61.2
	$5^*\beta_{opt}$	54.4 ± 44.1	66.3 ± 59.7
t_{70} [s]	β_{opt}	24.1 ± 19.4	55 ± 51.3
	$5^*\beta_{opt}$	22.2 ± 20.7	54.5 ± 53.2
t_{50} [s]	β_{opt}	15.5 ± 16.7	39.3 ± 43.7
	$5^*\beta_{opt}$	14.4 ± 15.1	39.6 ± 44.2
t_{25} [s]	β_{opt}	6.5 ± 7.9	24.3 ± 37.8
	$5^*\beta_{opt}$	7 ± 8.5	25.4 ± 37.3

		$\mathbf{y}_{T'_c}$	
		aumento de ritmo	decremento de ritmo
t_{90} [s]	β_{opt}	67.2 ± 50.9	72.4 ± 60.7
	$5^*\beta_{opt}$	62.1 ± 51.2	59.5 ± 59
t_{70} [s]	β_{opt}	38.9 ± 43.4	40.9 ± 44.6
	$5^*\beta_{opt}$	32.1 ± 34.1	35.1 ± 44.6
t_{50} [s]	β_{opt}	23.9 ± 30.7	26.4 ± 36.2
	$5^*\beta_{opt}$	22.1 ± 31.4	24.9 ± 36.4
t_{25} [s]	β_{opt}	12.4 ± 17.6	17.4 ± 31.8
	$5^*\beta_{opt}$	11.1 ± 17.8	16.5 ± 31.3

(a)

(b)

Tabla 3.5: Media \pm desviación estándar entre sujetos de los tiempos de adaptación ante aumentos y decrementos del ritmo cardiaco para la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ calculada utilizando *Transformada Inversa de Dower* (a) y *Análisis de Componentes Principales* (b)

que cuando disminuye.

La serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$ se comporta de manera diferente para los distintos sujetos estudiados. En algunos la respuesta es de aumento del intervalo T_{pe} durante el “Tilt”, en otros es de disminución y en otros es casi plana. Los tiempos de adaptación calculados reflejan que la adaptación es más rápida cuando aumenta el ritmo cardiaco, aunque las diferencias no son tan claras como en el caso de \mathbf{y}_{QT} .

Las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ presentan también gran variabilidad entre sujetos. Su comportamiento se ve siempre afectado por el cambio en el intervalo RR, pero los patrones de respuesta son altamente heterogéneos. Además, no responden de igual manera al incremento en la frecuencia cardiaca que al decremento (algunos registros tienen un pico de subida cuando se inclina la camilla, pero no cuando se vuelve a su posición horizontal). Al igual que la serie $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, estas dos series no responden de forma muy marcada a ninguno de los dos cambios en la frecuencia cardiaca.

La serie $\mathbf{y}_{T'_c}$ se comporta de similar manera a lo largo de 13 de los 15 registros analizados. Esta serie sí que presenta una dependencia muy clara con el ritmo cardiaco y, además, al igual que ocurría con la serie \mathbf{y}_{QT} , sí que se percibe una respuesta más rápida cuando aumenta el ritmo cardiaco que cuando disminuye.

En lo que se refiere a los perfiles de adaptación, la serie \mathbf{y}_{QT} presenta perfiles \mathbf{h} con forma exponencial tanto en la adaptación al aumento como al decremento en el ritmo cardiaco. Las series $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$ en cambio, no tienen el perfil de \mathbf{h} exponencial en todos los registros, sólo en aquellos donde la respuesta de la serie sigue más de cerca las variaciones de la serie \mathbf{x}_{RR} . Estos casos de adaptación no exponencial llevan en ocasiones a obtener tiempos de adaptación muy altos, que podrían estar alterando los valores promedios calculados para toda la población de estudio. Estos resultados sugieren que en futuros estudios podría abordarse el modelado de la adaptación de los índices investigados.

Capítulo 4

Conclusiones y Líneas Futuras

4.1. Conclusiones

En este proyecto se ha desarrollado una metodología de análisis multiderivacional con la cual se han logrado cuantificar de forma robusta índices representativos de la repolarización ventricular y su dispersión espacial sobre la señal ECG de superficie. En concreto, se han investigado los intervalos QT y T_{pe} , los índices de simetría T_{ra} y T_{rt} y el índice de dispersión T'_c . Además, se ha llevado a cabo la modelización de la dependencia de cada uno de estos índices con la frecuencia cardiaca y se han cuantificado los tiempos de respuesta ante aumentos y decrementos en dicha frecuencia inducidos durante una prueba de “Tilt”.

Como conclusión podemos afirmar que las cinco series analizadas, \mathbf{y}_{QT} , $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$, $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ e $\mathbf{y}_{T'_c}$, dependen de la frecuencia cardiaca y se ven modificadas cuando ésta cambia. Las series \mathbf{y}_{QT} y $\mathbf{y}_{T'_c}$ reaccionan de una forma más clara a estos cambios, mientras que las otras tres muestran patrones que no siempre siguen los cambios observados en la frecuencia cardiaca. Las series \mathbf{y}_{QT} e $\mathbf{y}_{T'_c}$ tienen un comportamiento homogéneo a lo largo de los registros, mientras que $\mathbf{y}_{T_{pe}}$, $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ e $\mathbf{y}_{T_{rt}}$ tienen una respuesta con una variabilidad mucho mayor entre sujetos.

Se puede comprobar en las tablas de resultados de este proyecto que las cinco series poseen una memoria larga, siendo el mínimo valor del tiempo requerido para completar el 90 % de la adaptación a cambios en la frecuencia cardiaca de 67 s para la serie $\mathbf{y}_{T'_c}$. En la mayoría de los casos se observa una fase rápida y una fase lenta en la adaptación.

Los resultados de este proyecto ponen de manifiesto la necesidad de considerar modelos dinámicos a la hora de caracterizar la repolarización ventricular y la dispersión de la misma. Muchos estudios clínicos quedan limitados al análisis de segmentos de ECG en los que el ritmo cardiaco presenta un comportamiento estable. Los resultados aquí presentados demuestran que es posible seguir la evolución temporal de la repolarización y abren con ello la posibilidad de estudios clínicos en los que se abarquen condiciones de registro mucho más generales y no restringidas por la limitación de que el ritmo cardiaco sea estable.

4.2. Líneas futuras

En lo que se refiere a líneas futuras sobre la base de este proyecto, podríamos nombrar las siguientes:

- Proponer un modelo de adaptación de la repolarización en el que la regularización no sea necesariamente exponencial, sino que presente formas distintas que mejoren la caracterización de las series $\mathbf{y}_{T_{ra}}$ y $\mathbf{y}_{T_{rt}}$.
- Ampliar este estudio al análisis de registros obtenidos de pacientes con disfunciones cardíacas y comprobar en qué medida difieren los tiempos de adaptación de los índices de la repolarización investigados.
- Determinar los mecanismos celulares y sub-celulares que explican las causas de los diferentes patrones que se observan en la repolarización ventricular y su eventual relación con el riesgo arrítmico.

Bibliografía

- [1] www.ine.es *Instituto Nacional de Estadística*, 2009.
- [2] www.americanheart.org *American Heart Association*, 2007.
- [3] P.Coumel, “Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 4, pp. 338–355, 1993.
- [4] R. Zayas, R. Díaz, and M. Dorantes, “Dispersión del intervalo QT: un predictor de arritmias ventriculares malignas,” *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, vol. 14, pp. 116–123, 2000.
- [5] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier, 2005.
- [6] J. W. Hurst, “Naming of the waves in the ECG, with a brief account of their genesis,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 98, pp. 1937–1942, 1998.
- [7] F. Castells, P. Laguna, L. Sörnmo, A. Bollmann, and J. Roig, “Principal component analysis in ECG signal processing,” *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2007, p. 21, 2007.
- [8] G. E. Dower, “The ECGD: A derivation of the ECG from VCG leads,” *Journal of Electrocardiology*, vol. 17, pp. 189–191, 1984.
- [9] J. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. Rocha, and P. Laguna, “A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, pp. 570–581, 2004.
- [10] R. Almeida, J. Martínez, A. Rocha, and P. Laguna, “Multilead ECG delineation using spatially projected leads from wavelet transform loops,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, pp. 1996–2005, 2009.
- [11] R. Borges, *Automatic ECG Characterization: Application to QT Interval Variability*. PhD thesis, Universidade do Porto, 2006.
- [12] P. Laguna, R. Jané, and P. Caminal, “Automatic detection of wave boundaries in multi-lead ECG signals: Validation with the CSE database,” *Computational Biomedical Research*, vol. 27, pp. 45–60, 1994.
- [13] P. Langley, D. Bernardo, and A. Murray, “Quantification of T wave shape changes following exercise,” *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 25, pp. 1230–1234, 2002.

- [14] K. Gima and Y. Rudy, "Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study," *Circulation Research*, vol. 90, pp. 889–896, 2002.
- [15] E. Pueyo, J. Martínez, and P. Laguna, "Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram," *Philosophical Transactions of the Royal Society*, vol. 367, pp. 213–233, 2009.
- [16] C. Antzelevitch, "Cellular basis for the repolarization waves of the ECG," *National Institutes of Health*, vol. 1080, pp. 268–281, 2006.
- [17] A. Mincholé, *Automatic Detection of Ischemia in Holter Recordings and Search for New Risk Markers from the Electrocardiographic Signal*. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, 2011.
- [18] M. Royo and P. Laguna, "Cancelación de variaciones de línea de base en el ECG: estudio comparativo de diferentes técnicas," pp. 135–138, XVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, 1998.
- [19] D. di Bernardo and A. Murray, "Computer model for study of cardiac repolarization," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 11, pp. 895–899, 2000.
- [20] E. Pueyo, P. Smetana, P. Caminal, A. B. de Luna, M. Malik, and P. Laguna, "Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, pp. 1511–1520, 2004.
- [21] S. Priori, D. Mortara, C. Napolitano, L. Diehl, V. Paganini, F. Cantù, G. Cantú, and P. Schwartz, "Evaluation of the spatial aspects of T wave complexity in the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 96, pp. 3006–3012, 1997.
- [22] P. Okin, R. Devereux, E. Lee, J. Galloway, and B. Howard, "Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes," *The Strong Heart Study*, vol. 53, pp. 434–440, 2004.
- [23] D. Romero, M. Ringborn, P. Laguna, O. Pahlm, and E. Pueyo, "Depolarization changes during acute myocardial ischemia by evaluation of QRS slopes: Standard lead and vectorial approach," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, pp. 110–120, 2011.
- [24] R. Hampel, E. Ronchetti, P. Rousseeuw, and W. Stahel, *Robust Statistics*. John Wiley and Sons, 1986.
- [25] S. Ahnve and H. Vallin, "Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval," *Circulation*, vol. 65, pp. 435–439, 1982.
- [26] K. Browne, D. Zipes, J. Heger, and E. Prystowsky, "Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man," *American Journal of Cardiology*, vol. 50, pp. 1099–1103, 1982.
- [27] E. Pueyo, *Determinación de heterogeneidades en la depolarización y repolarización cardíacas a partir del electrocardiograma como mejora en la predicción del riesgo frente a arritmias*. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, 2005.

- [28] P. Hansen, “Rank-deficient and discrete ill-posed problems,” 1998.
- [29] E. Pueyo, Z. Husti, T. Hornyik, I. Baczkó, P. Laguna, A. Varró, and B. Rodríguez, “Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk,” *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 298, pp. H1577–H1587, 2010.
- [30] F. Simón, “Análisis de las características morfológicas de la onda T en el electrocardiograma y relación con el riesgo de muerte arrítmica,” *PFC. Universidad de Zaragoza*.

