



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Estudio de la variabilidad del intervalo QT no relacionada con la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo para la identificación de enfermedades en las arterias coronarias.

Analysis of QT variability unrelated to RR variability during stress testing for the identification of coronary artery disease.

Autor

Marta González del Castillo Sancho

Directores

Raquel Bailón Luesma

Esther Pueyo Paules



# RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en países industrializados, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuente de entre todas ellas. Una detección precoz de estas enfermedades proporciona beneficios al disminuir la morbilidad y mortalidad a las que estas se vinculan, pues el tratamiento temprano se asocia a una mejor respuesta terapéutica y curso de la enfermedad. Un procedimiento común por el que se identifican algunas de estas enfermedades, en particular la cardiopatía isquémica, es el estudio de la actividad eléctrica del corazón a través de electrocardiogramas (ECGs) registrados durante prueba de esfuerzo. Los ECGs facilitan el conocimiento de la existencia y gravedad de una enfermedad cardiaca.

Estudios recientes señalan una relación entre las variaciones de la fase cardiaca de repolarización ventricular y la existencia de una cardiopatía isquémica. Siguiendo estas líneas de investigación, el objetivo de este trabajo fin de grado es evaluar la capacidad de un índice de variabilidad de la repolarización ventricular durante prueba de esfuerzo extraído del ECG. Específicamente, el nuevo índice cuantifica la repolarización ventricular a través de la variabilidad del intervalo QT no relacionado con el intervalo RR.

Las señales ECG analizadas pertenecen a la base de datos FINCAVAS (Finlandia), que contiene los registros durante prueba de esfuerzo de pacientes de los cuales se conoce si sufren o no enfermedades de las arterias coronarias.

Se parte de la hipótesis de que el análisis de la repolarización ventricular a través de la variabilidad de QT no relacionada con el RR puede permitir una mejor identificación de los pacientes con cardiopatía isquémica que los índices derivados del ECG utilizados en la actualidad. Esta variabilidad reflejaría la modulación directa de la repolarización ventricular por parte del sistema nervioso autónomo, excluyendo los efectos indirectos que generan las variaciones en el RR.

Uno de los retos de este trabajo es conseguir una delineación robusta de los inicios y finales de las ondas del electrocardiograma, en particular, de las ondas Q y T, ya que los ECGs registrados durante prueba de esfuerzo se ven altamente contaminados por ruido muscular y artefactos de movimiento. Posteriormente, se obtiene la variabilidad de estos intervalos y la descomposición de la variabilidad de QT relacionada y no relacionada con el ritmo cardiaco utilizando un análisis tiempo-frecuencia.

Los resultados muestran una relación entre la variabilidad del intervalo QT no relacionada con RR y la presencia de cardiopatía isquémica, mostrando una tendencia a una mayor variabilidad de QT no relacionada con RR en sujetos sin CAD.



# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Contexto y motivación . . . . .	1
1.2. Anatomía y actividad eléctrica del corazón . . . . .	2
1.3. El electrocardiograma . . . . .	4
1.4. Enfermedades coronarias . . . . .	7
1.5. Objetivos . . . . .	8
1.6. Organización de la memoria . . . . .	8
<b>2. Métodos</b>	<b>9</b>
2.1. Detección . . . . .	9
2.2. Delineación . . . . .	9
2.2.1. Inicio del complejo QRS . . . . .	10
2.2.2. Onda T . . . . .	12
2.3. Estimación intervalos QT y RR . . . . .	14
2.4. Obtención de las series de QT y RR . . . . .	14
2.5. Caracterización de la variabilidad no relacionada con el ritmo cardíaco	15
2.6. Índices de detección CAD . . . . .	19
<b>3. Materiales</b>	<b>21</b>
3.1. Descripción de la base de datos . . . . .	21
3.2. Elección de derivación óptima . . . . .	22
3.3. Detección de episodios arrítmicos y exclusión de sujetos . . . . .	22
<b>4. Resultados</b>	<b>25</b>
4.1. Evolución temporal del intervalo QT y RR y sus variabilidades . . . . .	25
4.2. Diferencias entre los grupos CAD, no CAD y bajo riesgo . . . . .	30
<b>5. Discusión</b>	<b>33</b>
5.1. Discusión metodológica . . . . .	33
5.2. Discusión de los resultados en el estado del arte . . . . .	34

<b>6. Conclusiones y líneas futuras</b>	<b>35</b>
6.1. Conclusiones . . . . .	35
6.2. Líneas futuras . . . . .	35
<b>7. Bibliografía</b>	<b>37</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>41</b>
<b>Lista de Tablas</b>	<b>43</b>
<b>Anexos</b>	<b>44</b>
<b>A. Índices de detección CAD</b>	<b>47</b>

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Contexto y motivación

Este trabajo se realiza dentro de las líneas de investigación del grupo BSICoS (Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation) perteneciente al Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) de la Universidad de Zaragoza y el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina.

Las enfermedades relacionadas con el sistema circulatorio forman parte de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. Según el informe publicado por Instituto Nacional de Estadística [1], un 32 % de las muertes ocurridas en España en 2017 tuvieron su origen en el sistema circulatorio, situándose como la primera causa de muerte. La mayor parte de estas muertes se deben a enfermedades de las arterias coronarias o cardiopatía isquémica. Por ello, se desea conseguir una detección precoz para poder disminuir esta tasa de mortalidad.

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica se realiza fundamentalmente mediante una angiografía coronaria, que tiene altos costes tanto económicos como de efectos secundarios para el paciente. Un procedimiento común en el diagnóstico de primer nivel es el estudio del electrocardiograma durante una prueba de esfuerzo [2]. Sin embargo, el diagnóstico de CAD basado en los criterios actuales tiene una precisión limitada.

El objetivo de este trabajo es proponer un método para caracterizar la repolarización ventricular a través de una prueba de esfuerzo y evaluar su capacidad para separar grupos de sujetos con y sin cardiopatía isquémica. En particular, el índice propuesto se basa en la variabilidad del intervalo QT, separando la parte de dicha variabilidad que está relacionada con las variaciones del intervalo RR y la que no está relacionada con el ritmo cardíaco, reflejando esta última la modulación directa de la repolarización ventricular por parte del sistema nervioso autónomo [3].

## 1.2. Anatomía y actividad eléctrica del corazón

El corazón es el órgano principal del aparato circulatorio. Es el responsable de distribuir la sangre por todo el cuerpo humano. Para llevar a cabo su funcionamiento, el corazón sigue un ciclo riguroso, denominado ciclo cardíaco, que se repite periódicamente. Cada latido corresponde con un ciclo cardíaco completo.

El corazón se divide en dos lados, el lado izquierdo y el lado derecho, que a su vez están divididos en dos cavidades: aurícula y ventrículo. Las cuatro cavidades funcionan conjuntamente y de manera sincronizada para completar cada ciclo cardíaco.

Se define el comienzo del ciclo cardíaco cuando la sangre que proviene de todas las venas del cuerpo se recoge en la aurícula derecha. A continuación, pasa al ventrículo derecho que, al llenarse, se contrae y distribuye la sangre a los pulmones. Una vez ha llegado a los pulmones y ha sustituido su carga de dióxido de carbono por oxígeno, las venas pulmonares envían la sangre a la aurícula izquierda. Esta se volverá a desplazar al ventrículo izquierdo donde se distribuirá a todo el cuerpo por las arterias y volverá al corazón a través de las venas, completando el ciclo cardíaco.

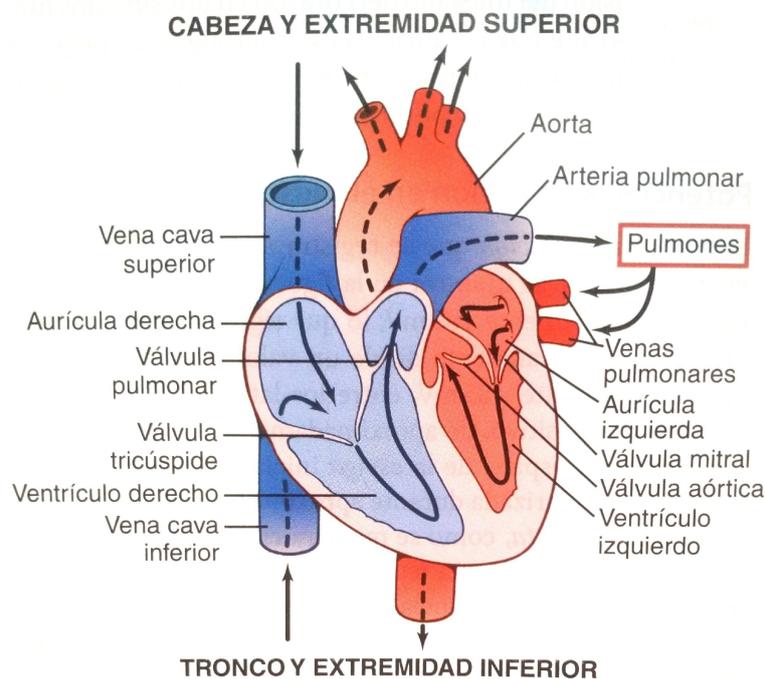


Figura 1.1: Estructura del corazón y trayecto del flujo sanguíneo a través de las cavidades cardíacas y de las válvulas cardíacas (reproducida de [4]).

El comienzo de cada ciclo cardíaco sucede cuando un impulso eléctrico se propaga a través del corazón. Esta excitación eléctrica, también denominada potencial de acción, estimula el tejido muscular del corazón, causando su contracción. El rápido cambio de potencial de membrana que sucede en una célula provoca que las células vecinas

también lo sufran. A este fenómeno se le denomina despolarización. A continuación, las células vuelven a su estado original (repolarización).

La respuesta eléctrica celular, representada a través del potencial de acción, comprende distintas fases, tal como puede observarse en la figura 1.2. La célula sin excitar se caracteriza por poseer un potencial de reposo. Este aumenta al recibir un estímulo eléctrico alcanzando el potencial umbral, desencadenando una rápida despolarización de la célula. A continuación, se produce una leve repolarización rápida seguida por una repolarización lenta continuada por otra fase de repolarización rápida. Finalmente, la célula vuelve al potencial de reposo donde se encontraba antes de sufrir la excitación. Mientras la célula presente un potencial superior al denominado potencial umbral la célula no podrá volver a excitarse aunque reciba un nuevo estímulo.

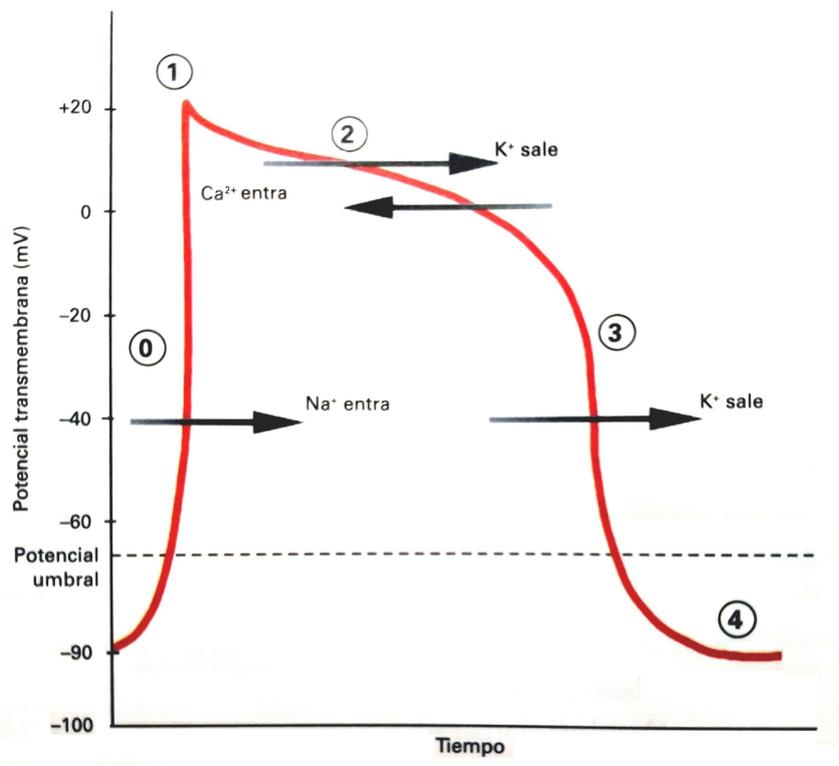


Figura 1.2: Potencial transmembrana de una célula cardíaca (reproducida de [5]).

El impulso eléctrico inicial se origina normalmente en un conjunto de células denominado nodo sinoauricular. Estas células son capaces de originar un impulso eléctrico espontáneamente, ya que se autoexcitan, y de conducirlo. Este impulso se propaga inicialmente por las aurículas generando su despolarización. Cuando todas las células de esta región se encuentran despolarizadas comienza su repolarización. La onda se desplaza hasta el nodo auriculoventricular donde se demora 0,1 segundos para permitir que aumente el nivel de sangre en los ventrículos antes de que suceda su

contracción y se expulsa. Este retardo se consigue gracias a una conducción más lenta del impulso provocada por el tejido muscular de esa área. El impulso entra en la pared que se encuentra entre dos ventrículos a través de un haz de fibras denominado haz de His. Posteriormente, el impulso se distribuye de forma unificada por todas las células de los ventrículos a través de un conjunto de fibras denominadas fibras de Purkinje, generando la contracción de ambos ventrículos.

La despolarización y repolarización que sufre cada célula cardíaca sucede en instantes de tiempo que solo son similares a las células de su alrededor, pero difiere del resto de células del miocardio. Cada conjunto de células que se despolariza en un mismo instante posee diferentes potenciales de acción, que ocurren en distintos instantes temporales y pueden poseer distinta magnitud.

Las variaciones de potencial de las diferentes regiones del corazón pueden ser visualizadas a través de electrodos situados en la piel en lados opuestos del corazón. Estos sensores recogen los flujos eléctricos provenientes del miocardio que se han propagado a través de tejidos adyacentes hasta la superficie humana. A través de estos electrodos, se obtiene el electrocardiograma.

### 1.3. El electrocardiograma

El electrocardiograma o señal electrocardiográfica (ECG) es una medida no invasiva de la actividad eléctrica del corazón en función del tiempo [6]. El ECG está compuesto por un conjunto de ondas periódicas. Estas ondas reflejan la sucesión y/o superposición de cada potencial de acción de las distintas regiones del corazón.

Las diferentes fases que forman un ciclo cardíaco quedan caracterizadas en las distintas ondas y los intervalos observados en un ECG. Estas ondas, observadas en la Figura 1.3, se definen como:

**Onda P:** Indica el comienzo del ciclo cardíaco. Corresponde a la despolarización auricular de ambas aurículas. Posee una amplitud que suele ser menor de  $300\mu V$  y una duración aproximada de 0,1 segundos. Suele poseer una morfología monofásica con polarización positiva. Si no existe esta onda puede implicar que el latido no se ha originado en el nodo sinoauricular.

**Complejo QRS:** identifica la despolarización del ventrículo derecho e izquierdo. Este complejo está formado por una primera reflexión negativa denominada onda Q, continuada por una onda positiva R sucedida por una amplitud negativa que se denomina onda S. Su morfología puede variar, identificando la existencia de un latido ectópico o distintas patologías, como la hipertrofia ventricular. La duración normal del complejo QRS es de 0,08-0,1s [5].

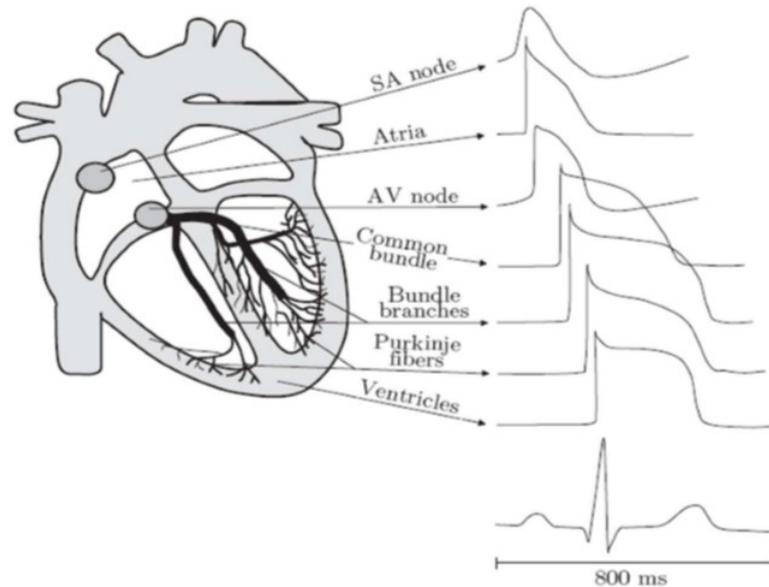


Figura 1.3: Potenciales de acción y sus instantes temporales de ocurrencia para distintas regiones del corazón (reproducido de [6]).

**Onda T:** refleja la repolarización ventricular. Su posición y duración es dependiente del ritmo cardíaco, situándose más cerca del intervalo QRS con ritmos cardíacos altos. En la mayoría de los casos, la onda T es monofásica y toma una amplitud positiva. Existen excepciones que están asociadas a diferentes patologías. por lo que una forma y amplitud distinta indicarían una alteración del correcto funcionamiento de los ventrículos.

**Intervalo RR:** indica la duración del ciclo cardíaco. El ritmo cardíaco se mide a través del intervalo de tiempo entre dos ondas R consecutivas. Además, se usa para identificar arritmias y la variabilidad del ritmo cardíaco.

**Intervalo QT:** representa el tiempo transcurrido entre el comienzo de la despolarización ventricular (inicio onda Q) hasta la finalización de la repolarización ventricular (fin de onda T). Este intervalo depende del RR y se acorta si este disminuye. Habitualmente, es de aproximadamente 0,35 segundos [4]. Un intervalo QT prolongado puede identificar enfermedades cardíacas asociadas con un aumento del riesgo de muerte súbita.

La morfología de cada una de las ondas que componen un ECG varía con respecto a la posición de los electrodos que generan el registro. En un ECG, la diferencia de potencial entre dos electrodos se denomina derivación.

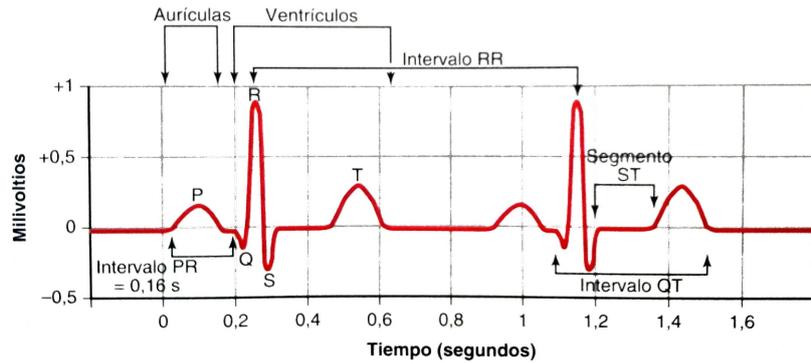


Figura 1.4: Electrocardiograma y sus ondas e intervalos representativos (reproducido de [4]).

## Derivaciones

La actividad eléctrica del corazón se mide a través de electrodos. Estos sensores se colocan sobre la superficie de la piel de tal forma que se puedan observar las diferentes variaciones espaciotemporales propias de la actividad eléctrica del corazón.

El ECG suele estar formado por dos tipos distintos de derivaciones, unipolares y bipolares. Se denomina unipolar cuando la derivación se obtiene de la variación de voltaje de un electrodo con respecto a un electrodo con voltaje aproximadamente constante. Por otro lado, se define una derivación bipolar como la diferencia de voltaje entre dos electrodos de medida.

Un valor positivo en una derivación expresa la existencia de intensidades netas en el sentido del electrodo principal, mientras que en negativo indica que la intensidad se produce en el sentido contrario.

Actualmente, existen posicionamientos estandarizados de los electrodos. Uno de los más habituales, y el que se utiliza en este trabajo, consiste en doce derivaciones a través de 10 electrodos. Tres son derivaciones bipolares, tres derivaciones unipolares aumentadas y las seis restantes son derivaciones precordiales. Las características de las ondas del ECG no son similares en todas las derivaciones, siendo importante usar unas u otras derivaciones dependiendo de lo que se desea estudiar.

**Derivaciones bipolares:** miden la diferencia de potencial entre dos extremidades del sujeto: entre ambos brazos, entre el brazo derecho y la pierna izquierda o entre el brazo izquierdo y la pierna izquierda. Son las denominadas derivaciones I, II y III respectivamente.

**Derivaciones unipolares aumentadas:** utilizan los mismos electrodos que las derivaciones bipolares, pero representan la diferencia de voltaje entre una de las extremidades analizadas y la media de las dos extremidades restantes. Por lo cual,

estas derivaciones poseen una dirección en el espacio que difiere  $30^\circ$  de las derivaciones bipolares. Se consideran unipolares porque comparan el electrodo principal con la media de los otros dos como un electrodo de referencia.

**Derivaciones precordiales:** aportan una visualización más detallada que la aportada por las derivaciones obtenidas desde las extremidades. Los electrodos se colocan de manera sucesiva en la parte frontal y lado izquierdo del tórax. Las seis derivaciones precordiales unipolares se definen como V1 a V6. Están referidas a la media de los voltajes medidos en ambos brazos y en la pierna izquierda.

## 1.4. Enfermedades coronarias

Según la OMS [7], la cardiopatía isquémica es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Esta es la consecuencia de un flujo sanguíneo coronario insuficiente. La oclusión de una arteria coronaria produce una falta de irrigación del musculo cardíaco pudiendo provocar una angina de pecho o un infarto, muriendo irreversiblemente una zona del miocardio. Por tanto, existe una necesidad real de realizar diagnósticos precoces con el objetivo de reducir las posibles consecuencias de estas enfermedades.

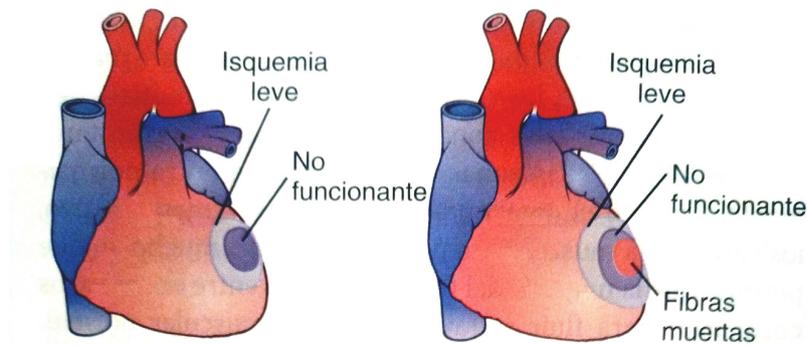


Figura 1.5: Superficie pequeña y grande de isquemia coronaria (reproducida de [4]).

Los sujetos que tienen un riesgo bajo de sufrir cardiopatía isquémica (CAD, por sus siglas en inglés) se someten a pruebas de esfuerzo para determinar la necesidad de procedimientos invasivos. Es importante que solo los sujetos con un riesgo real se sometan a pruebas invasivas, como es la angiografía. En la actualidad, solo el 38 % de los pacientes que se someten a una angiografía coronaria sufren una enfermedad obstructiva [8]. Cualquier marcador biológico que ayude a aumentar la eficacia de estos procedimientos, como el que se busca en este trabajo, es vital. De esta manera, puede disminuirse el número de pacientes que se someten a pruebas invasivas sin poseer una verdadera necesidad, disminuyendo a su vez el gasto económico que estas suponen,

y, de manera más importante, pueden identificarse precozmente pacientes con dicha enfermedad.

## 1.5. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es caracterizar la repolarización ventricular, su variabilidad y su variabilidad no relacionada con el ritmo cardíaco mediante el análisis del ECG durante prueba de esfuerzo para la identificación de pacientes con enfermedades de las arterias coronarias.

El índice propuesto para caracterizar la repolarización ventricular se basa en el intervalo QT y requiere la correcta delineación de las ondas Q y T, que no es trivial en prueba de esfuerzo dada la alta contaminación del ECG por ruido muscular y artefactos de movimiento. Por tanto, el primer reto es realizar una delineación del ECG robusta para las ondas Q y T durante prueba de esfuerzo. A continuación, se estimará la variabilidad del intervalo QT e intervalo RR de cada sujeto. Después, se estimará la parte de la variabilidad del intervalo QT que no está relacionada con el intervalo RR, utilizando para ello un método tiempo-frecuencia.

Finalmente, se estudiarán cuáles de los índices de repolarización ventricular propuestos permiten discriminar mejor pacientes con cardiopatía isquémica.

## 1.6. Organización de la memoria

Tras esta introducción, la estructura de la memoria es la siguiente:

En el capítulo 2 se detallan los métodos empleados en este proyecto. Se explica el proceso que se han seguido para alcanzar el objetivo de este trabajo, desde el procesado de la señal hasta el análisis estadístico de los datos.

En el capítulo 3 se exponen los materiales utilizados, tanto referidos a la base de datos utilizada como a las características de la prueba de esfuerzo realizada a los pacientes estudiados.

En el capítulo 4 se presentan los principales resultados obtenidos.

En el capítulo 5 se discuten dichos resultados.

En el capítulo 6 se recogen las conclusiones del proyecto.

# Capítulo 2

## Métodos

### 2.1. Detección

La detección del latido cardíaco es fundamental para el inicio del procesado de la señal de ECG. Se define como detección el proceso por el cual se determina el instante temporal en el que ocurre cada uno de los latidos. Generalmente se basa en la detección del complejo QRS determinando su punto fiducial. A partir de esta detección es posible realizar la delineación de las ondas propias de cada ciclo cardíaco. En este trabajo tanto la detección de los puntos fiduciales como la delineación se han obtenido utilizando un método basado en wavelets [9].

### 2.2. Delineación

El método por el que se determina el inicio y el fin de cada onda se denomina delineación. Una vez la onda ha sido delineada, se calcula la amplitud y se caracteriza su morfología fácilmente. También se detecta si una onda no está presente en un latido cardíaco.

Existen diferentes metodologías para obtener las delineaciones, entre ellas se han estudiado dos principalmente: delineación uniderivacional y delineación multiderivacional. En este trabajo se ha escogido realizar una delineación uniderivacional.

#### Delineación uniderivacional

En este caso la delineación se realiza sobre cada una de las derivaciones independientemente de las demás. En este estudio se utiliza el método basado en la transformada wavelet [9].

Este método descompone frecuencialmente cada onda en diferentes niveles denominados escalas con el objetivo de representar sus características temporales. Un

pico de la señal se verá representado por un cruce por cero de la derivada de acuerdo con el método que se ha implementado en este trabajo. es proporcional a la derivada de la señal. Como se expone en [9], el primer paso es la localización del punto fiducial que se encuentra en el complejo QRS. A continuación, se delinean las ondas diferenciadas de este complejo. Finalmente, se delinean las ondas P y T.

En concreto, se va a analizar el proceso de delineación del inicio del complejo QRS y del final de la onda T. Este delineador, ampliamente validado en otras bases de datos [9], ha tenido que ser adaptado para poder aplicarlo sobre pruebas de esfuerzo para el análisis a realizar. Se debe afrontar el entorno ruidoso propio de una prueba de esfuerzo que afecta al proceso de delineación, necesitando este último ciertas modificaciones para no verse afectado por este entorno de medida.

### 2.2.1. Inicio del complejo QRS

El inicio de la despolarización ventricular queda definido por el inicio del complejo QRS. Es por ello por lo que, si vamos a analizar el intervalo QT, es esencial que quede definido correctamente el comienzo del complejo QRS (que denominamos QR<sub>son</sub>).

En una primera aproximación utilizando el delineador inicial, se observó que las series de intervalo QT obtenidas contenían una variabilidad muy superior a la esperada fisiológicamente, como puede observarse en la gráfica superior de la Figura 2.2.

Analizando en detalle lo que ocurría, se observó que el delineador identificaba los QRS de latidos consecutivos como pertenecientes a distintos tipos, cuando no es esperable que el tipo de complejo QRS cambie de latido a latido.

El complejo QRS puede presentar distintas morfologías, algunas de las cuales se observan en la Figura 2.1, para las cuales el inicio del complejo QRS se determina de manera distinta. Por ejemplo en la figura 2.3, en el primer complejo QRS, de tipo qR o QR<sub>S</sub>, el inicio del QRS se toma en el inicio de la onda Q, mientras que en el segundo complejo QRS, de tipo RS, el inicio del QRS se toma en el inicio de la onda R.

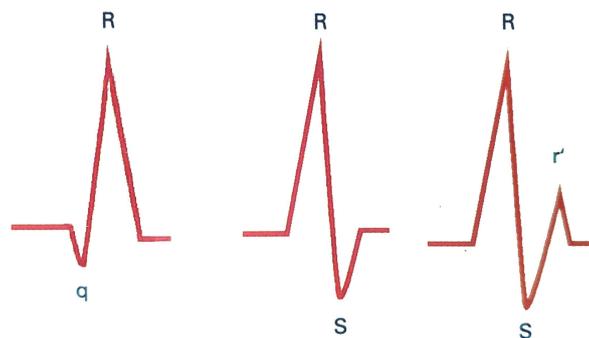


Figura 2.1: Ejemplos variantes del complejo QRS (reproducido de [5]).

En este trabajo, debido a la derivación analizada, casi todos los complejos QRS son del tipo RS pero, debido a la gran contaminación de ruido del ECG de prueba de esfuerzo, muchos latidos son identificados como pertenecientes al tipo qR. Esto hace que la delineación del inicio del QRS cambie de latido a latido del inicio de la onda R al inicio de la onda Q, introduciendo una variabilidad artificial en la serie del intervalo QT.

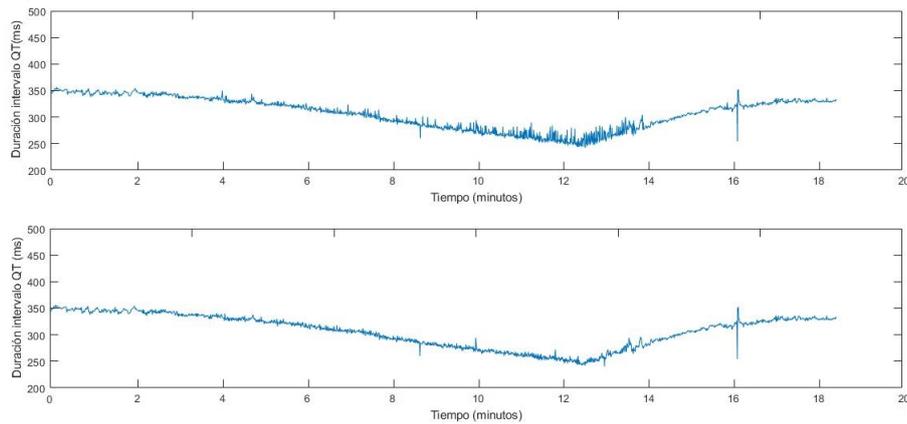


Figura 2.2: Evolución del intervalo QT: antes y después de modificar la delineación del complejo QRS.

Por tanto, se realiza la identificación del inicio del intervalo QT eligiendo el inicio de la onda R en lugar de la onda Q al ser más robusto este marcador, independientemente del tipo de latido detectado. Un ejemplo de los resultados de esta modificación se observan en la Figura 2.2. Se observa una mejora en la zona alrededor del pico de esfuerzo, minuto 12.

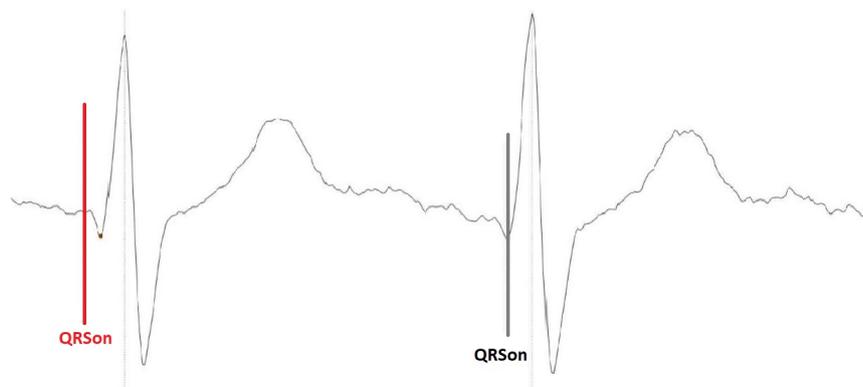


Figura 2.3: Delineación del inicio del complejo QRS utilizando el delineador sin ninguna modificación.

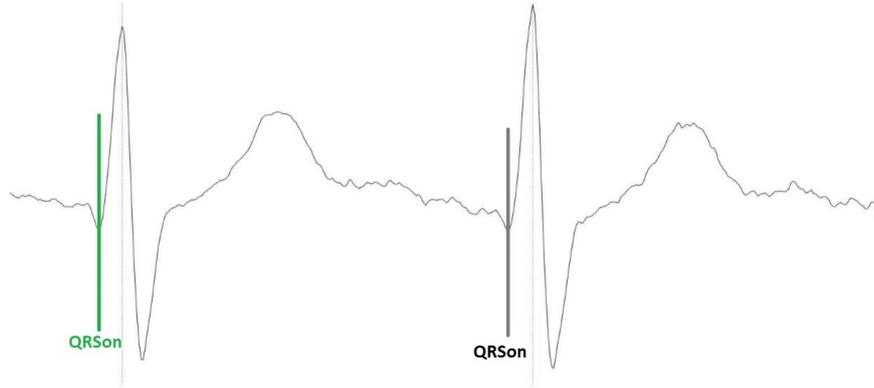


Figura 2.4: Delineación del inicio del complejo QRS tras realizar modificaciones sobre el delineador.

### 2.2.2. Onda T

Con el objetivo de caracterizar el final de la repolarización ventricular se debe analizar la terminación de la onda T. Esta onda se caracteriza por poseer una amplitud menor que el complejo QRS que le precede, una transición gradual entre su máximo y su final y por poseer distintas morfologías [6].

Dada esta transición gradual, la delineación del final de la onda T (denominada  $T_{off}$ ) puede ser errónea si el ECG se ve afectado por ruido externo, como ocurre frecuentemente en esta base de datos. Una incorrecta delineación (tanto de  $QRS_{on}$  como de  $T_{off}$ ) perjudica cualquier análisis posterior, variando artificialmente la duración de cada intervalo QT, como se observa en la gráfica superior de la Figura 2.5. Se propone una modificación de este método de delineación con el objetivo de obtener mejores resultados.

La delineación de la onda T se realiza en función de su morfología, como ocurría con el complejo QRS. La clasificación de las ondas T según su morfología se realiza según su forma, amplitud y la existencia de cruces por cero en la derivada de la señal ECG. Esta onda suele poseer una amplitud positiva o negativa si el paciente no sufre ninguna patología relacionada.

Los latidos en los que se ha realizado una delineación que conlleva una clasificación diferente a los latidos adyacentes o/y sin ninguna frecuencia de repetición no corresponden a un fenómeno fisiológico, sino que se debe a una delineación errónea. En concreto, si una onda T es incorrectamente clasificada en algunos latidos como onda T bifásica, el marcador de  $T_{off}$  obtenido será posterior al valor real.

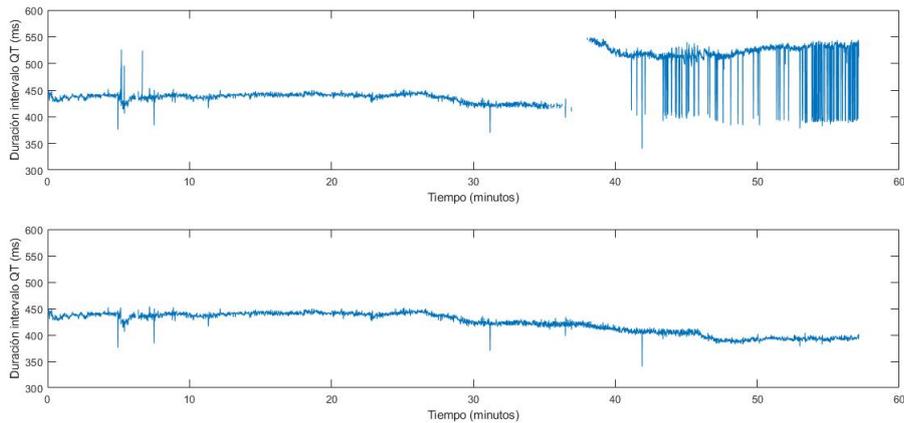


Figura 2.5: Evolución intervalo QT: antes y después de modificar la delineación de la onda T

Se observa que, aunque esta clasificación sucede frecuentemente, los sujetos no reflejan la existencia de una patología que se relacione con la exhibición de ondas T bifásicas. Es necesario que el delineador ignore esta posible clasificación. Para que el delineador indique que ningún latido posee onda T bifásica se asume que, si ha detectado dos reflexiones (una positiva y una negativa), solo la de mayor magnitud corresponde al valor esperado. Si la reflexión mayor es la positiva, se clasifica como onda T positiva, y si es negativa, se clasifica como onda T negativa.

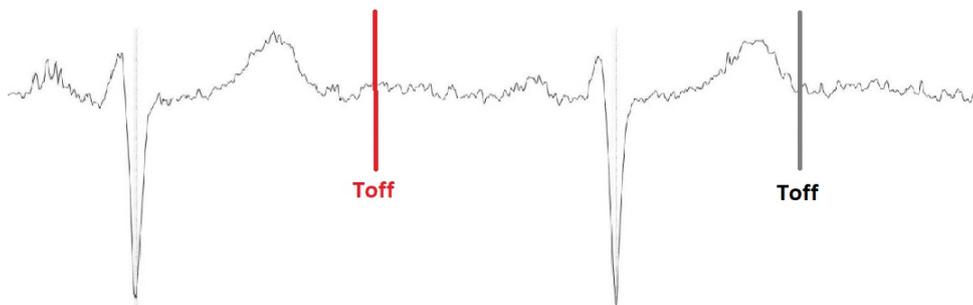


Figura 2.6: Ejemplo de delineación del final de la onda T antes de realizar modificaciones en el delineador.

De esta manera, si la magnitud de la reflexión artificial no es superior a la de la onda T, la delineación se realizará de manera satisfactoria. Gracias a esta modificación, se observa una mejora de la delineación del final de la onda T, pudiendo asumir que la delineación es suficientemente robusta y no introduce una variabilidad artificial al definir el intervalo QT.

En la Figura 2.6 se observa cómo en un primer latido se ha clasificado la onda T como bifásica, seguida por otro latido con onda T positiva. Esta delineación incorrecta del primer latido es eliminada al realizar la modificación propuesta, consiguiendo que

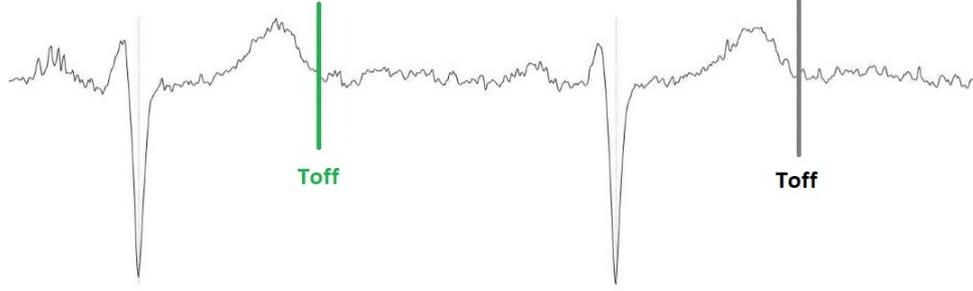


Figura 2.7: Ejemplo de delineación del final de la onda T tras introducir modificaciones en el delineador.

ambos latidos se delinieren de la misma forma, como se observa en la Figura 2.7.

### 2.3. Estimación intervalos QT y RR

Una vez obtenidos las marcas temporales necesarias, se procede a obtener los intervalos a estudiar.

El intervalo QT se define como el intervalo de tiempo que sucede entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T correspondiente en cada latido,

$$QT[t_i] = T_{off}[t_i] - QRS_{on}[t_i], \quad (2.1)$$

siendo  $t_i$  el instante temporal asociado al latido  $i$ -ésimo  $T_{off}[t_i]$  y  $QRS_{on}[t_i]$  el final de la onda T y el inicio del complejo QRS en de ese latido.

Se habrá obtenido un intervalo QT en un latido dado si se poseen ambos marcadores. Si uno de los marcadores o los dos no están definidos para un latido, el intervalo QT tampoco quedará definido. Cualquier intervalo QT que se haya detectado y supere los 550 ms, se asume que corresponde con una detección incorrecta [10] [11] de uno o los dos marcadores y se elimina automáticamente. A aquellos latidos en los que no se haya conseguido definir el intervalo QT se les asignará un valor de QT obtenido mediante la interpolación de los valores vecinos.

El intervalo RR se define, de manera semejante, como el intervalo de tiempo entre dos ondas R consecutivas, es decir entre dos latidos sucesivos.

$$RR[t_i] = R[t_{i+1}] - R[t_i] \quad (2.2)$$

### 2.4. Obtención de las series de QT y RR

Se realizan un conjunto de modificaciones a los intervalos QT y RR antes de proceder a realizar cálculos de variabilidad. El procedimiento seguido en este apartado

corresponde al procesamiento realizado en [3].

Según lo descrito en el apartado 2.3 aquellos latidos en los que no se haya podido estimar el intervalo QT, o este hubiera resultado en un valor aberrante, quedan ausentes de medida.

Por otro lado, pueden existen cambios bruscos en las series de intervalos QT y RR, producidos por una mala delineación de las ondas o una arritmia. Estos cambios afectarán negativamente a la variabilidad y deben ser corregidos antes de continuar con el análisis. Un valor mucho menor de RR podría corresponder a un falso positivo, es decir, a la detección de un latido inexistente. En cambio, un valor mucho mayor podría corresponder a un falso negativo, es decir, un latido no detectado.

Para identificar estos valores anómalos, se realiza un filtro de mediana unidimensional de orden 30 tanto a QT como a RR. Se establece que aquellas medidas del ritmo cardíaco instantáneo o de QT cuyas derivadas sean 60 ms o 150 ms superiores a su adyacentes respectivamente o 5 veces superiores al resultado obtenido por el filtro de mediana en el mismo instante de tiempo se eliminan. A aquellos latidos para los cuales o bien no se había conseguido estimar un valor de QT o bien sus valores de QT o RR han sido considerados anómalos, se les asigna un nuevo valor de QT y/o RR obtenido mediante la interpolación de sus vecinos.

Las medidas del intervalo QT y el intervalo RR están muestreadas a la frecuencia cardiaca instantánea, por lo que no tienen un muestreo uniforme, necesario para el análisis de la variabilidad que se desea realizar en este trabajo. Por tanto, se realiza una interpolación a una frecuencia de muestreo 4 Hz [3]. Esta frecuencia, superior a cualquier ritmo cardíaco típico de una prueba de esfuerzo, permite obtener unas series de QT y RR muestreadas uniformemente

Gracias al procesado de los apartados anteriores, se asume que se ha podido eliminar cualquier variabilidad artificial originada por una delineación incorrecta. Por consiguiente, la variabilidad del intervalo QT, que se obtenga se podrá dividir satisfactoriamente en la variabilidad relacionada con la variabilidad del intervalo RR y no relacionada.

## **2.5. Caracterización de la variabilidad no relacionada con el ritmo cardíaco**

La información de la repolarización ventricular, objeto de este estudio, se encuentra en el intervalo QT, específicamente en la información independiente del intervalo RR. Es por ello que existe la necesidad de obtener la variabilidad del intervalo QT no

relacionada con la variabilidad del intervalo RR (QTVuRRV, del inglés QT Variability unrelated to RR Variability). Así QTVuRRV excluye los efectos indirectos que generan las variaciones en el RR.

Para poder realizar la descomposición necesaria de la parte de la variabilidad del QT relacionada (QTVrRRV) y no relacionada (QTVuRRV) con el RR, se sigue el método expuesto en [3] y se adapta para su aplicación a prueba de esfuerzo, conforme a los intereses de este trabajo.

### Obtención de las series de variabilidad del QT y del RR

La variabilidad del intervalo RR (denominada RRV) y QT (denominada QTV) se obtiene a través de un filtro de Butterworth paso alto de tercer orden con una frecuencia de corte de 0.03 Hz sobre las series interpoladas, según lo explicado en el apartado anterior.

### Obtención del espectro de la variabilidad de QT no relacionada con RR

Para eliminar la influencia del intervalo RR en la variabilidad del intervalo QT, se propone una metodología basada en un análisis en el dominio tiempo-frecuencia (TF) usando las distribuciones de la clase de Cohen. Esta descompone el espectro no estacionario de QTV en un espectro que posee la información relacionada con la variabilidad de RR y otro espectro con la información no relacionada, siendo esta última objetivo de este estudio. Los espectros de QTVrRRV y QTVuRRV obtenidos son incorrelados entre sí.

En la figura 2.8, se expone la relación entre la señal de salida  $x_3$  y las señales de entrada  $x_1$  y  $x_2$  a través de dos señales intermedias,  $x_{3,r1}$  y  $x_{3,r2}$ . Estas últimas representan las dos componentes en las que se puede descomponer la señal de salida: la relacionada con  $x_1$  y la relacionada con  $x_2$  respectivamente. Siguiendo ese modelo, un espectro de salida se puede definir como:

$$\begin{aligned} S_{3,u1}(t, f) &= S_{33}(t, f) - S_{3,r1}(t, f) \\ &= [1 - \gamma_{31}^2(t, f)]S_{33}(t, f) \end{aligned} \quad (2.3)$$

Siendo  $\gamma_{31}^2(t, f)$  la coherencia espectral entre la entrada  $x_1$  y la salida  $x_3$ . La coherencia espectral cuantifica el grado de acoplo entre estas dos señales, si es igual a 1 indica que las señales están linealmente correladas. Particularizando la ecuación 2.3 para nuestro estudio:

$$\begin{aligned} S_{QT,uRR}(t, f) &= S_{QT}(t, f) - S_{QT,rRR}(t, f) \\ &= [1 - \gamma_{QT,RR}^2(t, f)]S_{QT}(t, f) \end{aligned} \quad (2.4)$$

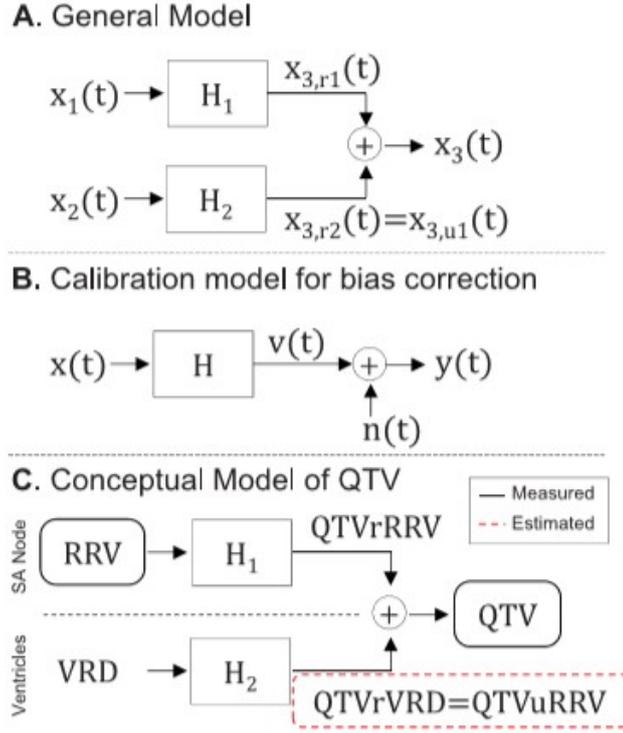


Figura 2.8: A: Modelo general de un sistema de dos entradas y una salida, con entradas incorreladas. B: modelo de calibración para definir y corregir el sesgo de coherencia tiempo frecuencia. C: Modelo fisiológico de la variabilidad de QT, creado a partir de A (esquema reproducido de [3])

Y la coherencia espectral:

$$\gamma_{QT,RR}^2(t, f) = \frac{S_{QT,RR}(t, f)}{S_{RR}(t, f)S_{QT}(t, f)} \quad (2.5)$$

La densidad espectral de potencia tanto de QTV como de RRV se obtiene mediante la distribución cuadrática de clases de Cohen. Se calcula el espectro cruzado y el propio de cada señal no estacionaria como:

$$\hat{S}_{xy}(t, f) = \iint_{-\infty}^{\infty} \phi_{d-D}(\tau, \nu) \hat{A}_{x,y}(\tau, \nu) e^{j2\pi(t\nu - f\tau)} d\nu d\tau \quad (2.6)$$

$$\hat{A}_{xy}(\tau, \nu) = \int_{-\infty}^{-\infty} x(t + \frac{\tau}{2}) y^*(t - \frac{\tau}{2}) e^{-j2\pi\nu t} dt \quad (2.7)$$

Siendo  $A$  la función simétrica de ambigüedad de banda estrecha y  $\phi$  el exponencial elíptico de kernel. El kernel reduce la interferencia de los términos cuadrados de esta distribución, delimitando también la resolución tiempo frecuencia. Además, el kernel determina el sesgo de la estimación de coherencia.

## Estimación y eliminación del sesgo

El sesgo que introduce este estimador no es nulo, de manera que es necesario realizar un algoritmo para corregir el sesgo producido por la función de kernel. El sesgo se define con una función definida como  $G$ , que está asociada al kernel utilizado, y su inversa se utiliza para reducir este sesgo. La función  $G$  se obtiene a través de un sistema de calibración, generando aleatoriamente unas señales fiables para simular los intervalos QT y RR. Se conoce la relación de coherencia de estos intervalos como  $\gamma_{QT,RR}^{ref}(t, f)$ . Esta coherencia espectral se toma como referencia y se compara con la coherencia estimada. Únicamente existe una función  $G$  para cada kernel.

Una vez obtenida una relación de coherencia sin sesgo, será la que se utilice para calcular  $S_{QTuRR}(t, f)$  como se indica en 2.4.

## Estimación potencia instantánea

Obtenido la densidad espectral sin verse afectada por el sesgo, la potencia instantánea y la coherencia se definen en una banda espectral concreta como:

$$P_x^{\Omega_P}(t) = \int_{\Omega_P} \hat{S}_{xx}(t, f) df; \quad (2.8)$$

## Delimitación bandas espectrales

Gracias a este método, podemos obtener la potencia del intervalo QT relacionada y no relacionada con RR. La potencia instantánea se calcula según tres bandas espectrales: baja frecuencia (LF) entre 0.03 y 0.15 Hz, alta frecuencia (HF) entre 0.15 y 0.40 Hz y banda total entre 0.03 y 0.40 Hz. El análisis de la potencia por bandas revela información del funcionamiento del sistema nervioso autónomo. El aumento de LF y HF indica un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y parasimpático respectivamente [12].

Tanto el intervalo QT como el intervalo RR están muestreados a la frecuencia del ritmo cardíaco por lo que el espectro se repite periódicamente con una periodicidad de la mitad del ritmo cardíaco instantáneo. Por lo tanto, es necesario establecer la frecuencia máxima en los intervalos según su periodicidad instantánea con el fin de no introducir componentes periódicas en el estudio. Se establece el límite superior como la mitad del ritmo cardíaco para la banda de alta frecuencia y la total.

En la Figura 2.9 se pueden observar los mapas tiempo-frecuencia de las series de variabilidad del intervalo QT, del intervalo RR, y de la variabilidad del QT no relacionada con el RR. Se observa una coherencia alta tanto en la banda de LF como en la banda de 0.4 Hz? sobre todo en la zona de esfuerzo medio y en la recuperación.

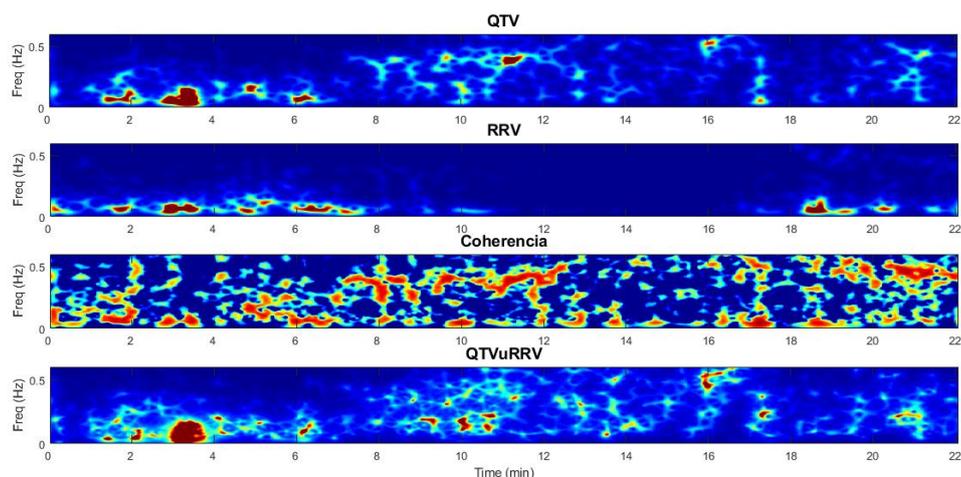


Figura 2.9: Espectro de la variabilidad de QT, RR, su coherencia y la variabilidad no relacionada de un sujeto

## 2.6. Índices de detección CAD

Se debe obtener un índice que caracterice la repolarización ventricular durante prueba de esfuerzo y permita estudiar si es posible la discriminación de pacientes con CAD. Los índices estudiados se obtienen realizando la media de la potencia instantánea de QTVuRRV y QTVuRRV normalizada por la potencia de QTV en un intervalo temporal en la banda de baja frecuencia.

Estos marcadores han de ser obtenidos en las mismas condiciones para todos los sujetos. Los registros de ECG obtenidos son de distinta duración dependiendo de los síntomas que han indicado durante la prueba de esfuerzo, variando a su vez el pico de esfuerzo de cada sujeto. Por lo que para obtener un marcador no es posible establecer un inicio y fin fijo para todos los sujetos. Por esta razón, se establecerán los límites de los intervalos por los que se obtienen los índices respecto al pico de esfuerzo, como se indica en la Figura 2.10.

Se estudian distintos intervalos temporales en los cuales se van obtener los índices. Se consideran intervalos de 1 minuto de duración tanto en las fases de esfuerzo como de recuperación. . Además, se estudiarán intervalos de diferente duración definidos en función del porcentaje de la diferencia entre el ritmo cardíaco máximo en el pico de esfuerzo y el valor del ritmo cardíaco medio en la fase de reposo.

En la figura 2.10 la línea cian representa el pico de esfuerzo. Las líneas verdes y magentas representan dos intervalos: el inicio y el final del intervalo estudiado. En este ejemplo, el primer intervalo comienza dos minutos antes del pico y termina un minuto antes de este y el segundo comienza un minuto después del pico y acaba dos minutos después de este. Una vez obtenido cada índice se debe analizar con el fin de averiguar si

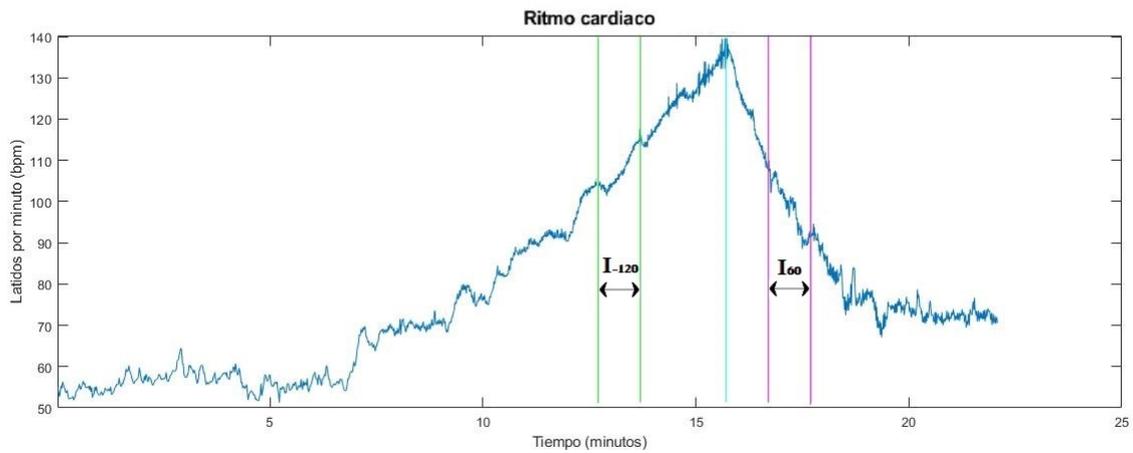


Figura 2.10: Ejemplo intervalo temporal para la obtención de un índice a través de intervalos fijos.

es suficientemente representativo como para ser identificativo de cada grupo. Primero se ha realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si los índices siguen una distribución normal. Al poseer pocos sujetos en cada grupo, los índices no siguen una distribución normal. Por tanto, se realiza la prueba U de Mann Whitney para comprobar si existen diferencias significativas entre cada grupo. De esta manera, se comprueba si el procedimiento por el que se obtiene el índice sirve para identificar cada grupo. Se considera que las diferencias son significativas cuando  $p$ , probabilidad de error al rechazar la hipótesis nula, es menor que 0.05.

# Capítulo 3

## Materiales

### 3.1. Descripción de la base de datos

En este trabajo se ha analizado un subconjunto de la base de datos del estudio cardiovascular finlandés (FINCAVAS) [13]. Este estudio tiene como objetivo caracterizar pacientes con riesgo de morbilidad o mortalidad causados por problemas cardiovasculares con el fin de encontrar marcadores genéticos que predigan eventos cardiovasculares y probabilidad de muerte. Los sujetos realizaron una prueba de esfuerzo en el hospital de la universidad de Tampere en una bicicleta ergómetro con frenos eléctricos. La carga de trabajo inicial varía de 20 a 30W, aumentándose entre 10 y 30W cada minuto, hasta la extenuación del paciente o la manifestación de puntos de finalización de la prueba. Se dispone del registro del ECG de 12 derivaciones con una frecuencia de muestreo de 500 Hz durante toda la prueba y al menos 5 minutos de la fase de recuperación.

El estudio fue aprobado por el correspondiente Comité Ético y todos los pacientes del estudio firmaron un consentimiento informado antes de participar en el mismo.

Se han analizado sujetos pertenecientes a tres grupos diferenciados: sujetos con poca probabilidad de CAD, sujetos con CAD y sujetos sin o bajo CAD. Los pertenecientes al primer grupo fueron clasificados en base a su información clínica y a la ausencia de síntomas durante la prueba de esfuerzo. A ninguno de los ellos se les realizó un angiografía. En función de los resultados de la prueba de esfuerzo, un subgrupo de pacientes fueron referidos a angiografía coronaria. El grupo de sujetos con CAD está formado por aquellos sujetos a los que se les realizó una angiografía y presentaron al menos un 50% de oclusión en el diámetro de al menos una arteria coronaria principal o ramificación. [14] Si presentan un porcentaje inferior pertenecen al grupo que se denomina sin CAD.

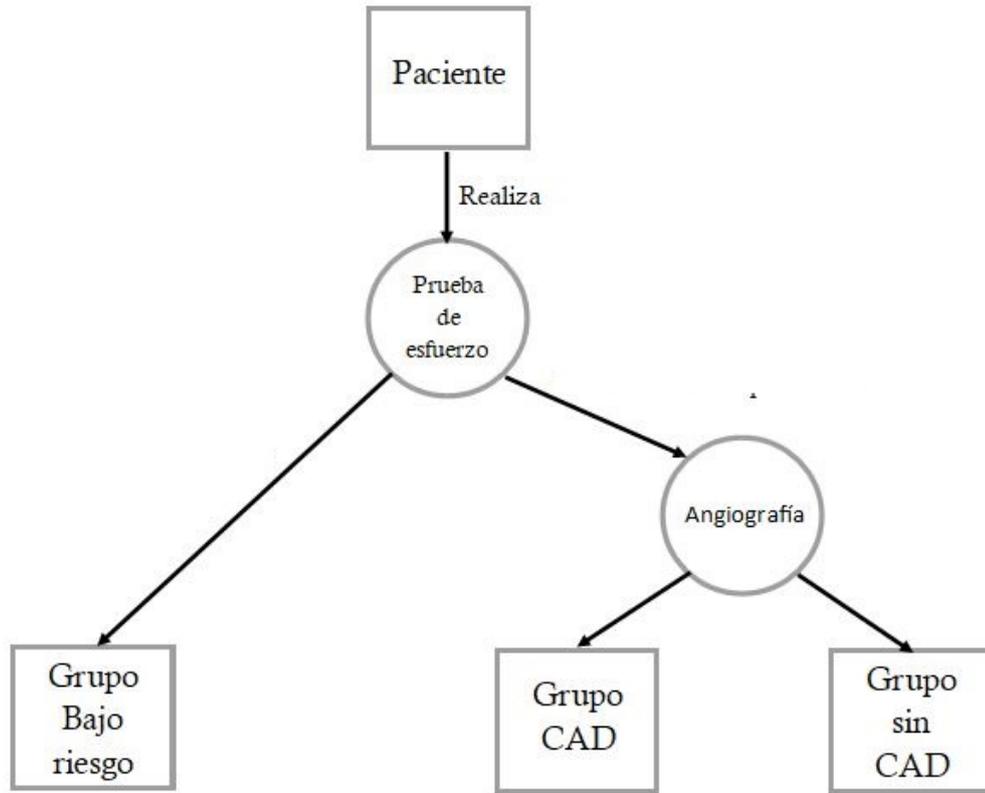


Figura 3.1: Esquema clasificación sujetos

En este trabajo se analizan 5 sujetos de cada subgrupo explicado. Se comprueba que estos 15 sujetos sean apropiados para este análisis, eliminando aquellos que sufran arritmias como se describe en un apartado posterior.

### 3.2. Elección de derivación óptima

La metodología expuesta en el capítulo anterior puede aplicarse a cualquier derivación del ECG pero es importante asegurarse de que la delineación es robusta.

La derivación óptima corresponderá a la que se vea menos afectada por el ruido externo al delinearse el inicio del complejo QRS, la onda R y el final de la onda T. Se escoge la delineación V4 para realizar el análisis. Esta derivación precordial representa la onda T con mayor energía en los sujetos analizados y ha sido utilizada en otros trabajos en los que se analiza el final de la onda T [15] y el intervalo QT [3].

### 3.3. Detección de episodios arrítmicos y exclusión de sujetos

Los pacientes analizados pueden presentar intervalos de episodios arrítmicos. Esta alteración de la función cardiaca implica un ritmo cardiaco anormal. Existen diferentes

causas que las provocan y distintas clasificaciones según el ritmo de bombeo del corazón [16]

En consecuencia, las arritmias producen alteraciones de la longitud normal de los intervalos RR y QT, afectando a la variabilidad del intervalo RR y QT, de manera que también afectarán a la variabilidad del intervalo QT no relacionada con la variabilidad del ritmo cardiaco. Por tanto, es necesario establecer ciertos criterios a cumplir para asumir que las medidas no se ven afectadas por esta patología. Estos criterios están basados en los criterios expuestos en [12].

Se realiza un análisis del ritmo cardiaco por segmentos de 1.5 minutos con un solapamiento de 30 segundos. Cada segmento debe cumplir los siguientes criterios para que se considere que no se ve afectado por arritmias.

- La variabilidad del ritmo cardiaco entre latidos forma parte de un rango esperado en al menos el 75 % de los latidos.
- La diferencia entre el ritmo cardiaco máximo y el mínimo en ese segmento es menor que el 60 % de la diferencia del ritmo cardiaco máximo y el mínimo de la derivación completa.
- La diferencia entre un intervalo RR y el anterior debe ser menor que 150ms, y esto se debe cumplir en al menos el 75 % de los latidos.

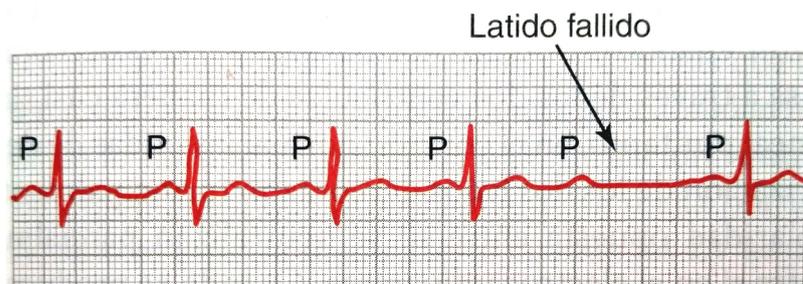


Figura 3.2: Esquema clasificación sujetos

En este análisis los sujetos que no cumplen estas condiciones en al menos un segmento se descartan para el análisis.



# Capítulo 4

## Resultados

### 4.1. Evolución temporal del intervalo QT y RR y sus variabilidades

Gracias a la metodología propuesta para la delineación robusta del inicio del complejo QRS y el final de la onda T en prueba de esfuerzo, se ha mejorado la estimación de los intervalos QT. En algunos sujetos este cambio afecta hasta el 7% de los latidos. En media, se ha mejorado la delineación del inicio del complejo QRS en un 3.3% de latidos. Respecto a la onda T se ha mejorado su delineación en 9% de los latidos, llegando en algunos sujetos a afectar hasta el 14% de los latidos.

A continuación, se muestran las series obtenidas para un paciente representativo para cada uno de los grupos

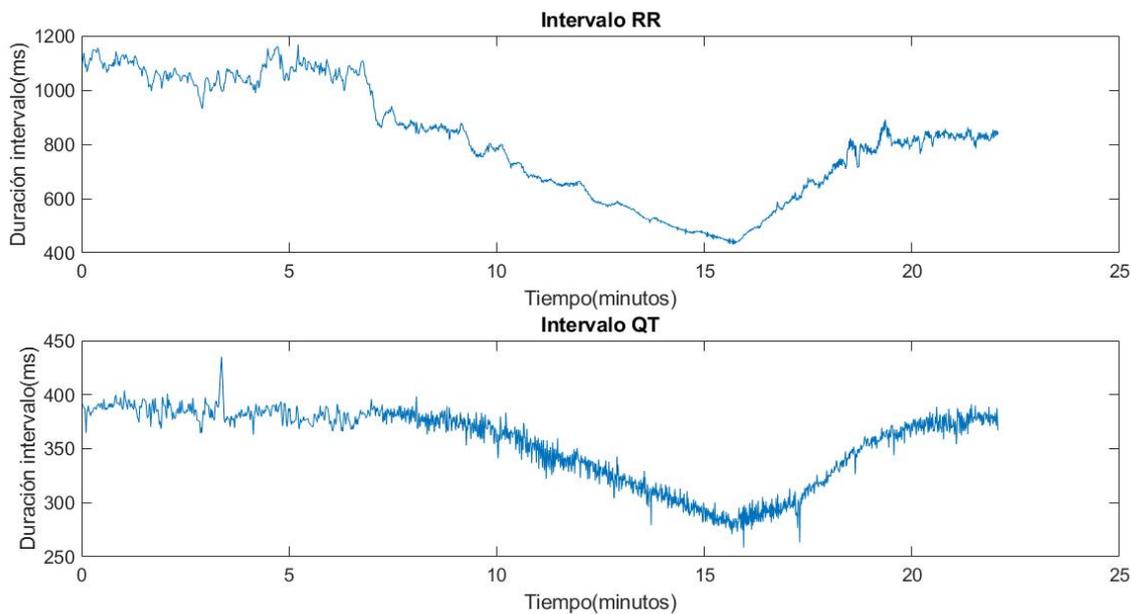


Figura 4.1: Evolución intervalo QT y RR sujeto CAD

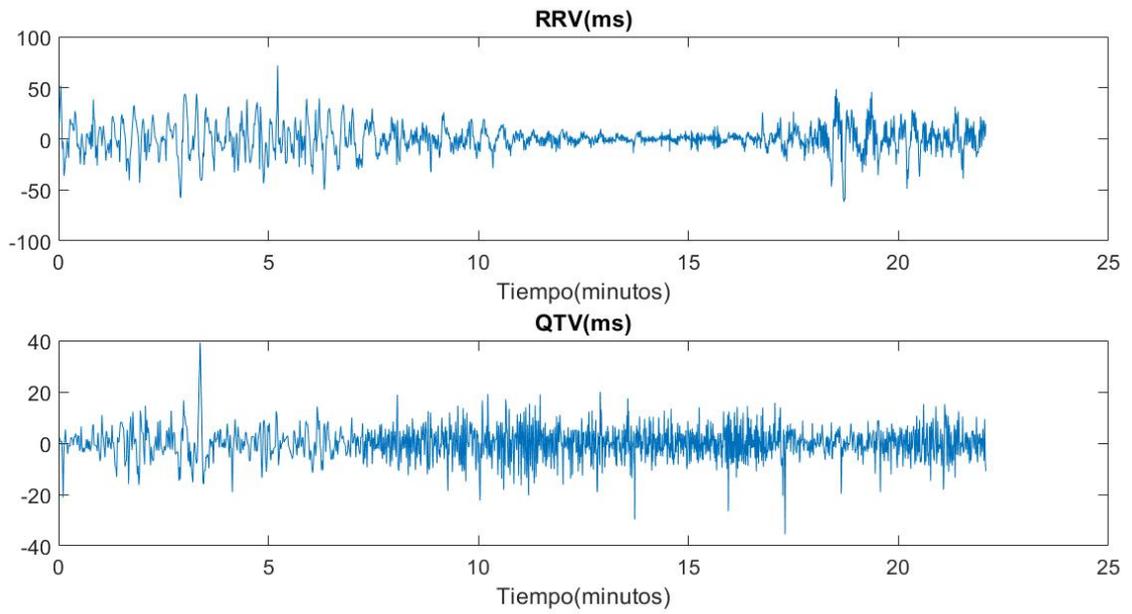


Figura 4.2: Evolución intervalo QTV y RRV sujeto CAD

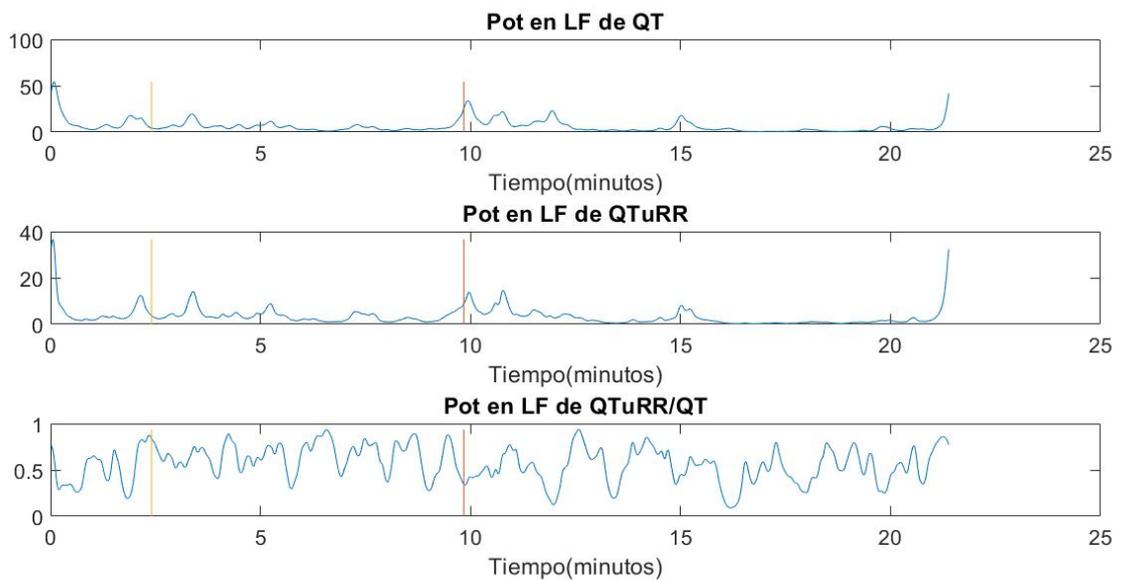


Figura 4.3: Potencias sujeto con CAD

Se puede observar en las figuras 4.3 y 4.9 como el sujeto sin CAD muestra una mayor potencia de  $QTVuRRV/QT$  que el sujeto con CAD. Esta tendencia es la que se ve representada en el análisis estadístico de los siguientes apartados.

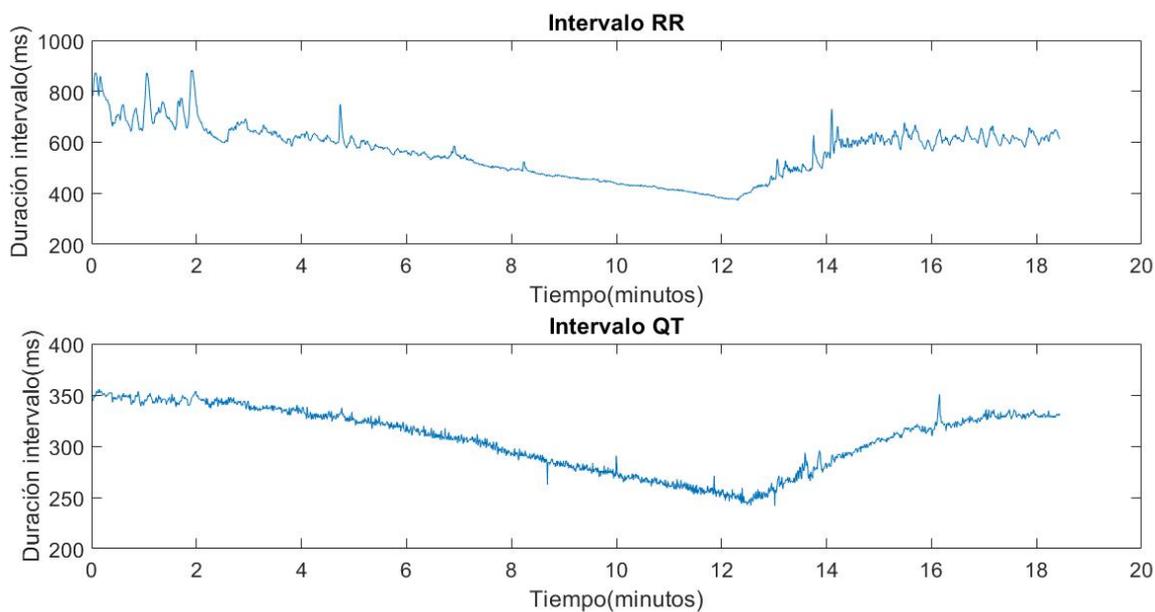


Figura 4.4: Evolución intervalo QT y RR en sujeto bajo riesgo

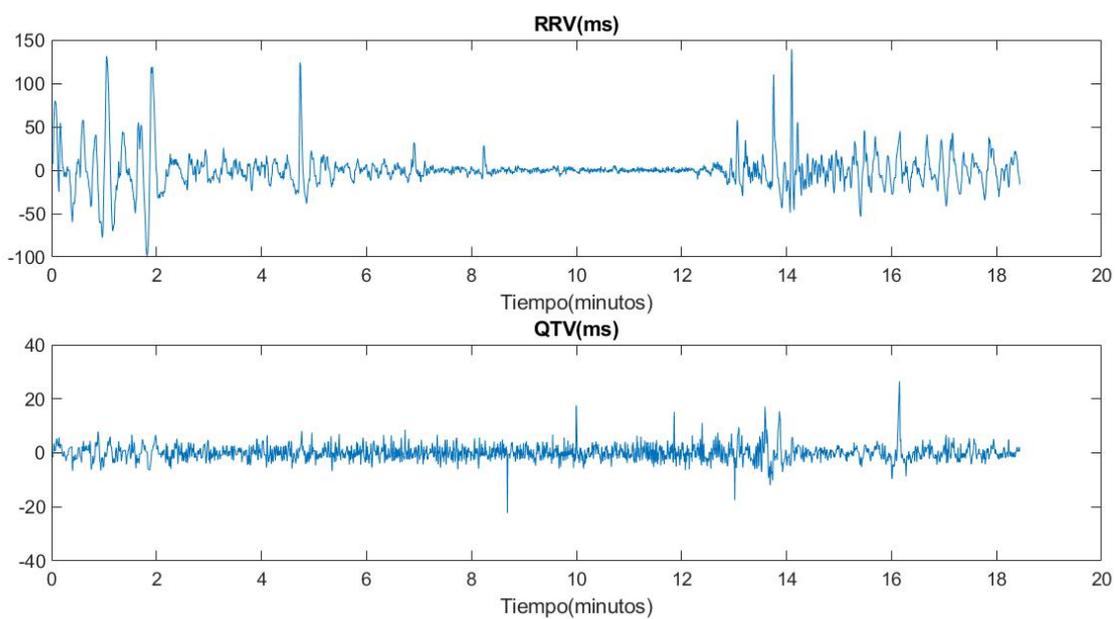


Figura 4.5: Evolución intervalo QTV y RRV en sujeto bajo riesgo

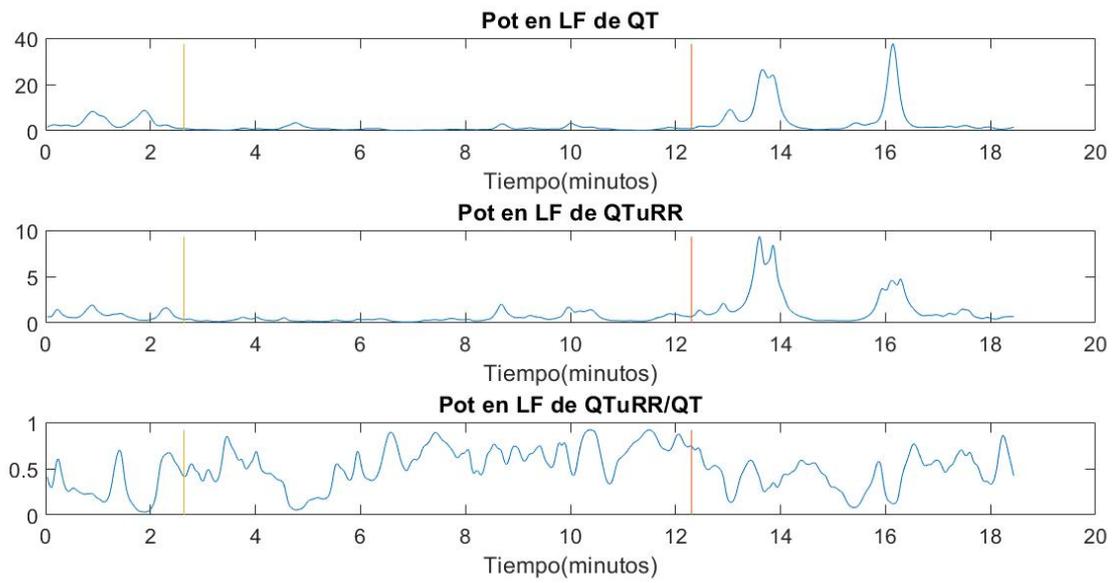


Figura 4.6: Potencias sujeto bajo riesgo

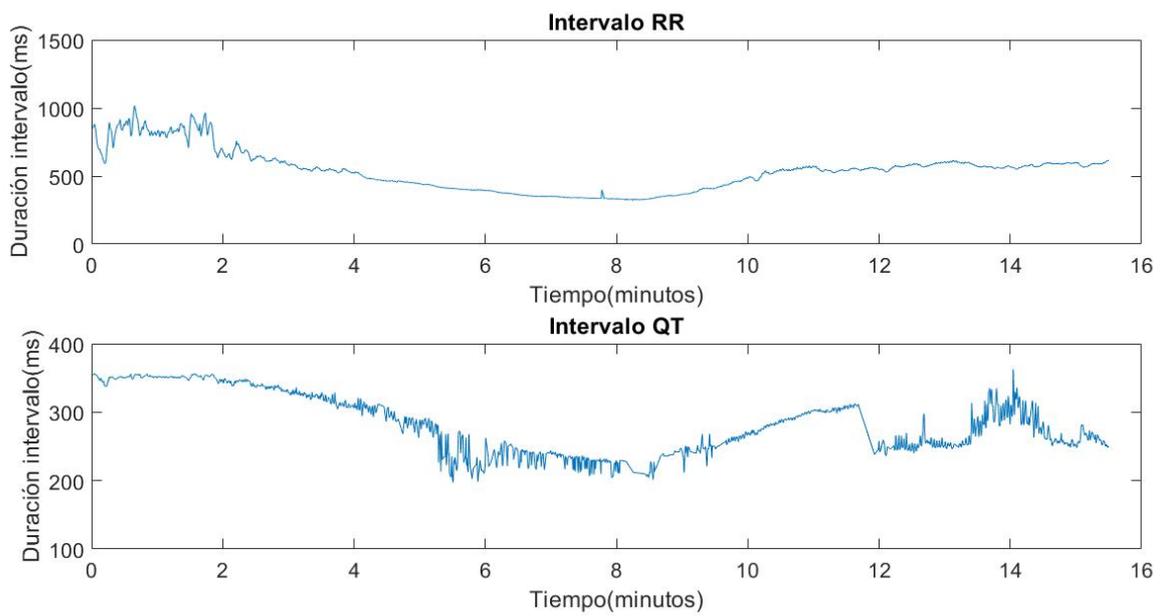


Figura 4.7: Evolución intervalo QT y RR sujeto sin CAD

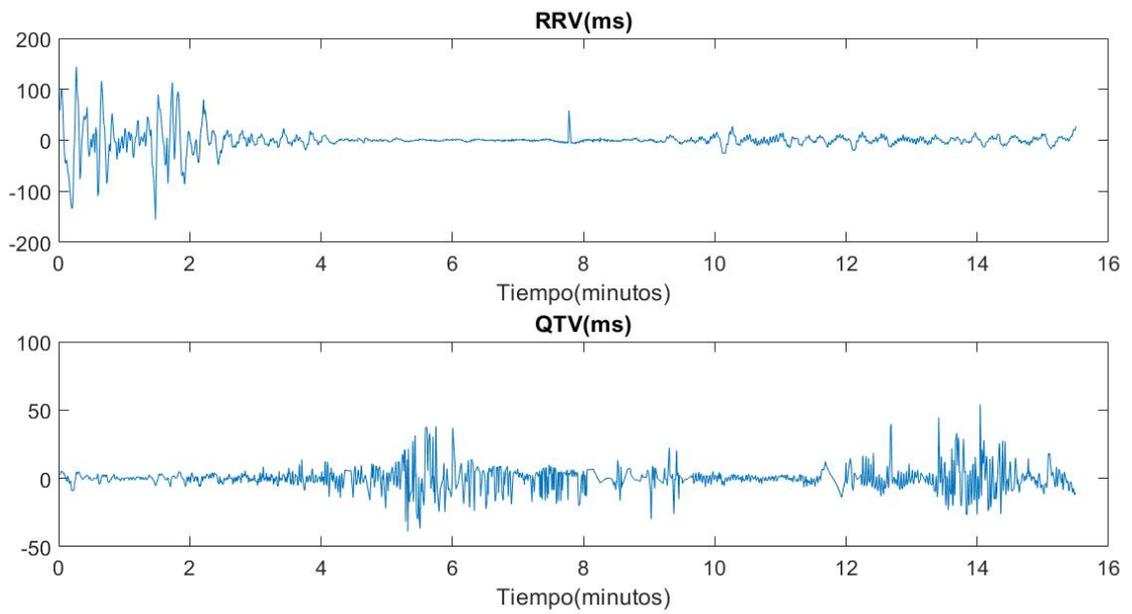


Figura 4.8: Evolución intervalo QTV y RRV sujeto sin CAD

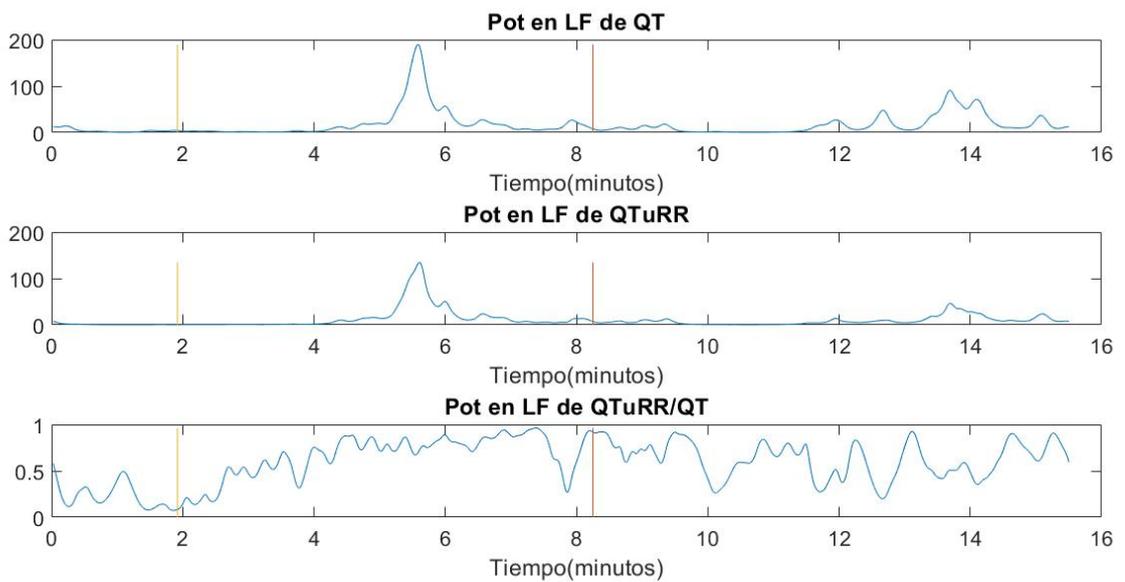


Figura 4.9: Potencias sujeto sin CAD

## 4.2. Diferencias entre los grupos CAD, no CAD y bajo riesgo

A continuación se muestran las medianas y rango intercuartílico de los índices obtenidos y su evolución durante la prueba de esfuerzo. Por un lado se ha analizado la evolución de la variabilidad del intervalo QT en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo. Este análisis muestra mayores diferencias entre los grupos de CAD y nonCAD en el análisis de la potencia de QTVuRRV.

En la gráfica 4.10 se muestra la distribución de los índices calculados en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo. En la tabla 4.2 se dan los valores de mediana y rango intercuartílico para un subconjunto de índices que muestran diferencias significativas ( $p < 0.05$ ).

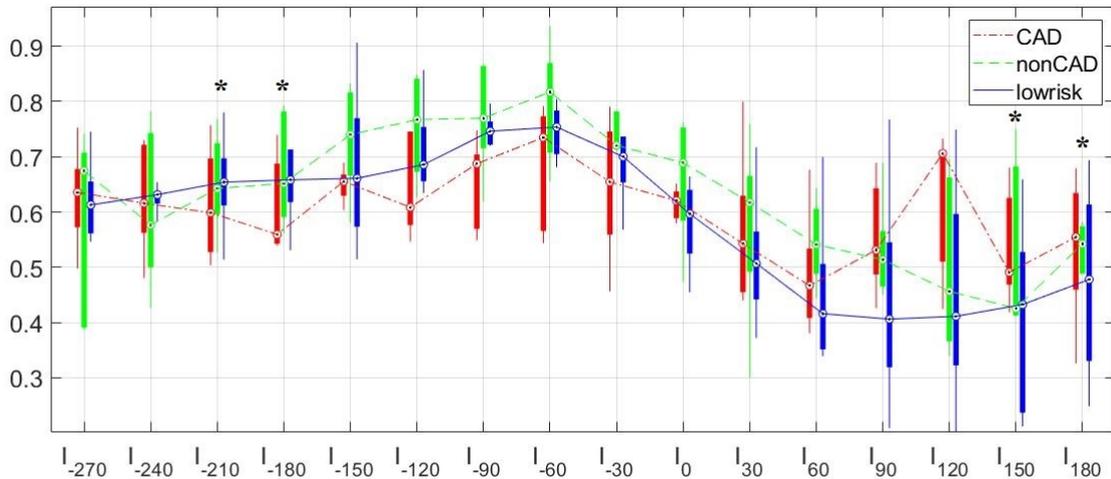


Figura 4.10: Distribución de potencia de QTVuRR en LF en los distintos intervalos estudiados. Todas las muestras representan la mediana de un intervalo de un minuto de duración. En concreto tienen como inicio establecido en segundos respecto al pico como se indica en el eje horizontal. \* indica que en ese intervalo existen diferencias significativas en los grupos CAD y no CAD

En el análisis estadístico donde los intervalos son de distinta duración en función del ritmo cardiaco, se obtiene una mejor discriminación entre los grupos CAD y nonCAD al analizar la potencia de QTVuRRV sin normalizar. Esto se observa en la Figura

En ambos análisis se observa una menor variabilidad de QTVuRRV, ya sea normalizada con respecto a la variabilidad de QTV o en valor absoluto, en pacientes con CAD con respecto a los pacientes clasificados nonCAD mediante la angiografía coronaria.

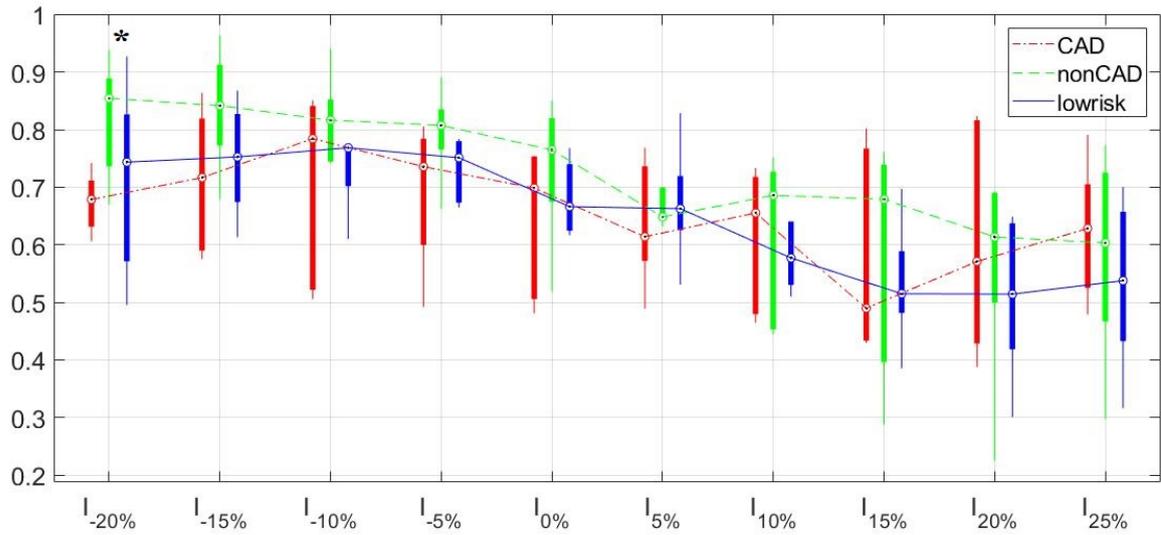


Figura 4.11: Distribución de potencia de QTVuRR en LF normalizada por la potencia de QTV en LF en los distintos intervalos estudiados. Todos las muestras representan la mediana de un intervalo donde el inicio y el fin se diferencian en un 10 %. En concreto tienen como inicio establecido en segundos respecto al pico como se indica en el eje horizontal. \* indica que en ese intervalo existen diferencias significativas en los grupos CAD y no CAD

Índices Intervalos	$I_{-210}$	$I_{-180}$	$I_{150}$	$I_{180}$
CAD	1.752 [0.1000-2.630]	2.20 [1.154-2.970]	1.472 [0.777-2.284]	1.607 [0.838-2.536]
no CAD	15.13248 [3.445-20.118]	16.13980 [2.902-21.42]	6.4528 [2.325-9.119]	5.3393 [3.580-8.460]
bajo riesgo	1.752 [0.548-3.90]	2.20 [0.727-3.715]	6.4528 [0.300-9.214]	6.4393 [0.366-8.353]

Tabla 4.1: Mediana y rango intercuartílico de índices con diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos CAD y nonCAD para intervalos de un minuto referenciados al pico de esfuerzo. El subíndice de cada índice representa los segundos con respecto al pico de comienzo del intervalo analizado.

Índices Intervalos	$I_{-20}$
CAD	1.752 [0.1000-2.630]
no CAD	15.13248 [3.445-20.118]
bajo riesgo	1.752 [0.548-3.90]

Tabla 4.2: Mediana y rango intercuartílico del índice con diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos CAD y nonCAD para intervalos definidos en función del ritmo cardiaco. El subíndice de cada índice representa el porcentaje con respecto al pico de comienzo del intervalo analizado.



# Capítulo 5

## Discusión

### 5.1. Discusión metodológica

Se ha propuesto un cambio en la metodología de delineación para desarrollar una óptima para prueba de esfuerzo. Esto es debido a que el delineador de partida había sido ampliamente verificado en reposo pero tenía la necesidad de ser modificado para adaptarse a las características de una prueba de esfuerzo. Se ha tomado la decisión de asumir una morfología del complejo QRS donde no existe onda Q y en la onda T se restringe la posibilidad de hallar esta onda con morfología bifásica. Con esta metodología se consigue obtener un intervalo QT más robusto. Estas medidas son apropiadas para el análisis de la derivación V4, que es la analizada en este trabajo debido a que es una de las derivaciones que presentan ondas T con mayor energía y ha sido utilizada en otros trabajos de análisis de la onda T [15] y el intervalo QT [3]. Sin embargo, las medidas adoptadas pueden no ser las óptimas al analizar otra derivación.

Se ha escogido una delineación uniderivacional y la derivación V4 para analizar todos los sujetos. La elección de la derivación se debe a su uso en otras bases de datos en los que se analiza el final de la onda T ya que es la que en general muestra una onda T con mayor potencia. También se observa en este trabajo la superioridad de esta derivación frente al resto en los sujetos analizados. Sin embargo, como la onda T varía en función de la derivación escogida, los resultados obtenidos pueden variar en función de la derivación analizada, dependiendo fundamentalmente de la robustez de la delineación. Se han propuesto en la literatura técnicas de delineación multiderivacionales que, combinando información de las distintas derivaciones, buscan obtener una derivación ficticia donde la energía de la onda T sea máxima [17], pudiendo mejorar la delineación del final de la onda T y obtener una mayor robustez en la estimación de la variabilidad del intervalo QT.

El análisis frecuencial se ha realizado en la banda de LF. El uso de la banda de HF clásica se ha cuestionado en prueba de esfuerzo, [18] por lo que no ha sido estudiada

en este trabajo.

Aunque trabajos anteriores habían separado la variabilidad del intervalo QT en una parte relacionada con el RR y otra no relacionada utilizando técnicas paramétricas[19], en este trabajo se ha utilizado un método tiempo-frecuencia, previamente validado, dada la alta no estacionariedad de las series de intervalos QT y RR durante la prueba de esfuerzo.

En este trabajo se dispone del estudio FINCAVAS con al menos 417 sujetos, aunque en este trabajo fin de grado se han analizado solo 5 pacientes de cada grupo (15 pacientes en total). De esta forma, los resultados que se obtienen de cada índice pueden indicar una línea de tendencia que se deberá corroborar aumentando el número de sujetos.

## 5.2. Discusión de los resultados en el estado del arte

En este trabajo se utiliza la variabilidad del intervalo QT no relacionada con la variabilidad de RR para analizar la repolarización ventricular. Los índices se obtienen tanto en intervalos fijos de tiempo como relativos al aumento del ritmo cardiaco respecto al máximo. Se observa en los resultados una mayor proporción de esta variabilidad en los sujetos sin CAD al realizar una prueba de esfuerzo.

Otros estudios como [20] utilizan en su análisis la variabilidad del intervalo RT no relacionada con el RR para el estudio de la actividad simpática ventricular. En este trabajo, calculan el intervalo QT desde el pico de la onda R. Utilizar el análisis de la repolarización ventricular a través del intervalo RT queda definido como una de las líneas futuras de este trabajo, ya que puede facilitar la obtención de una delineación robusta.

En otros artículos, se analiza la variabilidad de QT relacionada con RR, indicando que esta puede estar relacionada con las emociones [21].

En esta misma base de datos, se utilizan segmentos fijos de 1 minuto, como se ha realizado en este trabajo fin de grado, para calcular índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco [2]. También este estudio indica que estudiar la variabilidad del ritmo cardiaco no es adecuada para la detección de CAD.

En otros trabajos se identifica un aumento de QTV en sujetos con enfermedades cardiovasculares. [20] Por tanto, los resultados obtenidos en este estudio son contrarios a lo esperado. Una de las posibilidades por las que se encuentran diferencias es haber realizado este análisis sobre prueba de esfuerzo. Estos resultados se deberán confirmar en una base de datos superior.

# Capítulo 6

## Conclusiones y líneas futuras

### 6.1. Conclusiones

Este trabajo se ha orientado a obtener un índice que refleje la repolarización ventricular a través de un electrocardiograma registrado durante prueba de esfuerzo.

Se ha desarrollado una metodología de delineación óptima para prueba de esfuerzo que consiste en una delineación más robusta de QT. Se ha realizado la descomposición de la variabilidad del intervalo QT en la variabilidad del intervalo QT relacionada y no relacionada con la variabilidad del intervalo RR. Se ha analizado la potencia instantánea de la variabilidad de QT no relacionada con el RR en baja frecuencia. Se ha abordado el análisis de los índices propuestos en intervalos de duración fija referidos al pico de esfuerzo y en intervalos de duración variable en función del porcentaje de ritmo cardiaco con respecto al incremento máximo durante la prueba.

Como conclusión podemos afirmar que se han conseguido obtener y estudiar índices que reflejan la repolarización ventricular de cada sujeto durante prueba de esfuerzo. Se observa una tendencia a una mayor proporción de la variabilidad de QT no relacionada con RR en sujetos sin CAD.

### 6.2. Líneas futuras

Este proyecto, se ha propuesto como una primera aproximación a una investigación mayor. Algunas líneas de trabajo futuro que partirían de este trabajo son:

- Realizar otras propuestas de delineación con el objetivo de buscar marcadores más precisos. Por ejemplo, en vez de la misma derivación, escoger para cada sujeto aquella derivación que posea mayor proporción señal-ruido.
- Estudiar otro intervalo que pueda representar la repolarización ventricular de manera más fiable, como podría ser el intervalo RT.

- Ampliar el estudio estadístico a un mayor número de sujetos que identifiquen cada grupo expuesto, con el fin de analizar la línea de tendencia expuesta en este trabajo y obtener un índice que identifique con mayor precisión cada grupo.
- Analizar otros posibles métodos por los que se obtiene cada índice estadístico.
- Estudiar el efecto de la medicación cardiovascular en los resultados.

# Capítulo 7

## Bibliografía

- [1] Instituto Nacional de Estadística. Las 15 causas de muerte en españa ,<https://public.tableau.com/views/causasdemuerte1/d> martaglezdelca: no se como citar esto nov 5, 2019 1:51 pm hit enter to reply current file overview 106 ashboard1?:showvizhome= no:embed=true.
- [2] M. Virtanen, M. Kähönen, T. Nieminen, P. Karjalainen, M. Tarvainen, T. Lehtimäki, R. Lehtinen, K. Nikus, T. Kööbi, M. Niemi, K. Niemelä, V. Turjanmaa, J. Malmivuo, and J. Viik. Heart rate variability derived from exercise ecg in the detection of coronary artery disease. *Physiol. Meas*, 28:1189–1200, 2007.
- [3] P. Laguna R. Bailón M. Orini, E. Pueyo. A time-varying nonparametric methodology for assessing changes in qt variability unrelated to heart rate variability. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(7):1443–1451, JULY 2018.
- [4] A. Guyton and J.Hall. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Saunders, 2011.
- [5] F. J. Laso. *Introducción a la medicina clínica*. Elsevier Masson, 2015.
- [6] L. Sörnmo and P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier, 2005.
- [7] Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [8] MR. Patel, ED. Peterson, D. Dai, JM. Brennan, RF. Redberg, HV Anderson, RG. Brindis, and PS. Douglas. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The new england journal of medicine*, pages 886–895, march 11, 2010.

- [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*, 51:570–581, 2004.
- [10] P. Smetana, E. Pueyo, K. Hnatkova, V. Batchvarov, P. Laguna, and M. Malik. Individual patterns of dynamic qt/rr relationship in survivors of acute myocardial infarction and their relationship to antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15(10):1147–1154, October 2004.
- [11] M. Malik, K. Hnatkova, and V. Batchvarov. Differences between study-specific and subject-specific heart rate corrections of the qt interval in investigations of drug induced qtc prolongation. *PACE*, 27(27):791–800, 2004.
- [12] D. Hernando Jumilla. Non-invasive assessment of autonomic nervous system through cardiovascular signals variability analysis in non-stationary environments. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, 2017.
- [13] T Nieminen, R Lehtinen, J Viik, T Lehtimäki, K. Niemelä, K. Nikus, M. Niemi, J. Kallio, T. Kööbi, V. Turjanmaa, and M. Kähönen. The Finnish cardiovascular study (Fincavas): characterising patients with high risk of cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Cardiovasc Disorders*, 6:9, 2006.
- [14] E. D. Grech. Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ*, 326(7397):1027—1030, 2003.
- [15] A. Mincholé, E. Pueyo, JF. Rodríguez, E. Zacur, M. Doblaré, and P. Laguna. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the t-wave peak to end, measured at the surface ecg. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(5):1172–1192, MAY 2011.
- [16] F. Javier Laso Guzmán. *Introducción a la medicina clínica*. Elsevier Masson, 2015.
- [17] R. Almeida, JP. Martínez, AP. Rocha, and P. Laguna. Multilead ecg delineation using spatially projected leads from wavelet transform loops. *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, 56(8):1996–2005, 2009.
- [18] R. Bailón, L. Mainardi, M. Orini, L. Sörnmo, , and P. Laguna. Analysis of heart rate variability during exercise stress testing using respiratory information. *Biomedical Signal Processing and Control*, 5:299–310, 2010.

- [19] R. Almeida, S. Gouveia, A. Rocha, E. Pueyo, J. Martínez, and P. Laguna. Qt variability and hrv interactions in ecg: Quantification and reliability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(7):1317–1329, 2006.
- [20] A. Porta, E. Tobaldini, T. Gnechi-Ruscone, and N. Montano. Rt variability unrelated to heart period and respiration progressively increases during graded head-up tilt. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 298(5):H1406–H1414, 2010.
- [21] M. Orini, F. Al-Amodi, S. Koelsch, and R. Bailón. The effect of emotional valence on ventricular repolarization dynamics is mediated by heart rate variability: A study of qt variability and music-induced emotions. *Front. Physiol.*, 10, 2019.
- [22] R. Bailón, G. Laouini, C. Grao, M. Orini, and P. Laguna. The integral pulse frequency modulation model with time-varying threshold: application to heart rate variability analysis during exercise stress testing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 3:642–652, 2011.



# Lista de Figuras

1.1.	Estructura del corazón y trayecto del flujo sanguíneo a través de las cavidades cardíacas y de las válvulas cardíacas (reproducida de [4]). . .	2
1.2.	Potencial transmembrana de una célula cardíaca (reproducida de [5]). .	3
1.3.	Potenciales de acción y sus instantes temporales de ocurrencia para distintas regiones del corazón (reproducido de [6]). . . . .	5
1.4.	Electrocardiograma y sus ondas e intervalos representativos (reproducido de [4]). . . . .	6
1.5.	Superficie pequeña y grande de isquemia coronaria (reproducida de [4]).	7
2.1.	Ejemplos variantes del complejo QRS (reproducido de [5]). . . . .	10
2.2.	Evolución del intervalo QT: antes y después de modificar la delineación del complejo QRS. . . . .	11
2.3.	Delineación del inicio del complejo QRS utilizando el delineador sin ninguna modificación. . . . .	11
2.4.	Delineación del inicio del complejo QRS tras realizar modificaciones sobre el delineador. . . . .	12
2.5.	Evolución intervalo QT: antes y después de modificar la delineación de la onda T . . . . .	13
2.6.	Ejemplo de delineación del final de la onda T antes de realizar modificaciones en el delineador. . . . .	13
2.7.	Ejemplo de delineación del final de la onda T tras introducir modificaciones en el delineador. . . . .	14
2.8.	A: Modelo general de un sistema de dos entradas y una salida, con entradas incorreladas. B: modelo de calibración para definir y corregir el sesgo de coherencia tiempo frecuencia. C: Modelo fisiológico de la variabilidad de QT, creado a partir de A (esquema reproducido de [3])	17
2.9.	Espectro de la variabilidad de QT, RR, su coherencia y la variabilidad no relacionada de un sujeto . . . . .	19

2.10. Ejemplo intervalo temporal para la obtención de un índice a través de intervalos fijos. . . . .	20
3.1. Esquema clasificación sujetos . . . . .	22
3.2. Esquema clasificación sujetos . . . . .	23
4.1. Evolución intervalo QT y RR sujeto CAD . . . . .	25
4.2. Evolución intervalo QTV y RRV sujeto CAD . . . . .	26
4.3. Potencias sujeto con CAD . . . . .	26
4.4. Evolución intervalo QT y RR en sujeto bajo riesgo . . . . .	27
4.5. Evolución intervalo QTV y RRV en sujeto bajo riesgo . . . . .	27
4.6. Potencias sujeto bajo riesgo . . . . .	28
4.7. Evolución intervalo QT y RR sujeto sin CAD . . . . .	28
4.8. Evolución intervalo QTV y RRV sujeto sin CAD . . . . .	29
4.9. Potencias sujeto sin CAD . . . . .	29
4.10. Distribución de potencia de QTVuRR en LF en los distintos intervalos estudiados. Todas las muestras representan la mediana de un intervalo de un minuto de duración. En concreto tienen como inicio establecido en segundos respecto al pico como se indica en el eje horizontal. * indica que en ese intervalo existen diferencias significativas en los grupos CAD y no CAD . . . . .	30
4.11. Distribución de potencia de QTVuRR en LF normalizada por la potencia de QTV en LF en los distintos intervalos estudiados. Todas las muestras representan la mediana de un intervalo donde el inicio y el fin se diferencian en un 10%. En concreto tienen como inicio establecido en segundos respecto al pico como se indica en el eje horizontal. * indica que en ese intervalo existen diferencias significativas en los grupos CAD y no CAD . . . . .	31

# Lista de Tablas

4.1. Mediana y rango intercuartílico de índices con diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos CAD y nonCAD para intervalos de un minuto referenciados al pico de esfuerzo. El subíndice de cada índice representa los segundos con respecto al pico de comienzo del intervalo analizado. . .	31
4.2. Mediana y rango intercuartílico del índice con diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos CAD y nonCAD para intervalos definidos en función del ritmo cardiaco. El subíndice de cada índice representa el porcentaje con respecto al pico de comienzo del intervalo analizado. . .	31
A.1. Índices QTV en LF en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo . . . . .	48
A.2. Índices QTuRRV en LF en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo . . . . .	48
A.3. Índices QTuRRV/QTV en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo . . . . .	49
A.4. Índices QTV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco . . . . .	49
A.5. QTVuRRV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco . . . . .	49
A.6. QTVuRRV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco . . . . .	50
A.7. QTVuRRV/QT en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco . . . . .	50



# Anexos



# Anexos A

## Índices de detección CAD

Se muestran a continuación la evolución de los índices obtenidos en el análisis estadístico que se ha realizado en este estudio a través de su mediana y percentil intercuartílico.

Tabla A.1: Índices QTV en LF en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-270</sub>	3.55[2.92-4.331]	12.8945[5.343-20.470]	4.945[2.215-7.374]
I <sub>-240</sub>	2.657[1.610-3.637]	16.13343[3.729-23.308]	3.343[1.458-6.244]
I <sub>-210</sub>	3.25[1.670-4.960]	22.18975[4.963-32.969]	2.1025[0.843-4.507]
I <sub>-180</sub>	3.517[1.930-4.797]	22.18483[4.440-29.175]	3.517[1.169-5.909]
I <sub>-150</sub>	3.772[2.352-6.5]	10.6228[2.557-16.395]	4.228[0.945-6.912]
I <sub>-120</sub>	3.593[2.57-5.125]	7.3407[1.606-15.947]	10.6407[0.676-20.569]
I <sub>-90</sub>	3.667[2.182-5.378]	6.2333[1.552-10.619]	14.10333[0.703-22.188]
I <sub>-60</sub>	6.92[1.870-9.25]	6.92[1.951-10.946]	11.4908[0.879-16.905]
I <sub>-30</sub>	8.578[2.341-13.154]	6.2578[2.787-10.908]	8.578[1.345-14.4]
I <sub>0</sub>	7.94[2.17-12.61]	5.2094[2.770-8.478]	7.94[3.57-9.940]
I <sub>30</sub>	4.986[2.845-7.27]	7.2014[5.301-9.481]	6.1014[2.688-11.525]
I <sub>60</sub>	5.826[2.536-8.523]	7.1174[4.341-11.501]	6.174[2.168-12.275]
I <sub>90</sub>	4.568[1.831-6.514]	15.10432[1.606-26.913]	5.432[2.374-7.282]
I <sub>120</sub>	2.900[2.501-3.491]	20.17100[3.46-39.729]	5.2100[0.809-7.702]
I <sub>150</sub>	2.768[1.838-4.91]	14.11232[5.776-21.896]	15.12232[1.567-20.451]

Tabla A.2: Índices QTuRRV en LF en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-270</sub>	1.711[1.245-2.337]	7.5289[1.992-13.671]	2.289[1.210-4.408]
I <sub>-240</sub>	1.495[1.116-1.945]	9.7505[1.841-14.838]	2.505[0.865-3.749]
I <sub>-210</sub>	1.752[0.1000-2.630]	15.13248[3.445-20.118]	1.752[0.548-3.90]
I <sub>-180</sub>	2.20[1.154-2.970]	16.13980[2.902-21.42]	2.20[0.727-3.715]
I <sub>-150</sub>	2.189[1.419-3.180]	8.5811[1.444-12.325]	2.189[0.653-4.879]
I <sub>-120</sub>	1.974[1.208-2.899]	5.3026[1.116-11.338]	7.5026[0.467-14.75]
I <sub>-90</sub>	2.247[1.606-2.925]	4.1753[1.118-8.210]	10.7753[0.543-15.519]
I <sub>-60</sub>	3.463[1.395-4.681]	4.537[1.518-7.197]	7.3537[0.656-10.760]
I <sub>-30</sub>	4.418[1.795-6.194]	4.418[1.911-7.447]	5.582[0.881-8.625]
I <sub>0</sub>	3.977[1.235-5.972]	3.977[1.648-6.226]	4.23[1.100-6.146]
I <sub>30</sub>	2.804[1.198-4.77]	3.196[1.863-6.5]	3.196[1.223-4.742]
I <sub>60</sub>	2.320[1.722-2.990]	4.1680[2.658-6.349]	2.320[0.622-3.913]
I <sub>90</sub>	1.857[1.218-2.461]	7.5143[0.627-14.761]	2.143[0.454-3.527]
I <sub>120</sub>	1.690[0.950-2.314]	9.7310[0.928-17.682]	2.310[0.305-4.158]
I <sub>150</sub>	1.472[0.777-2.284]	6.4528[2.325-9.119]	6.4528[0.300-9.214]
I <sub>180</sub>	1.607[0.838-2.536]	5.3393[3.580-8.460]	6.4393[0.366-8.353]

Tabla A.3: Índices QTuRRV/QTV en intervalos temporales de 1 minuto referenciados al pico de esfuerzo

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-270</sub>	0.627[0.572-0.678]	0.627[0.391-0.707]	0.627[0.561-0.655]
I <sub>-240</sub>	0.627[0.562-0.722]	0.627[0.500-0.743]	0.627[0.615-0.638]
I <sub>-210</sub>	0.614[0.527-0.697]	0.614[0.596-0.725]	0.614[0.612-0.697]
I <sub>-180</sub>	0.610[0.543-0.688]	0.610[0.591-0.782]	0.610[0.618-0.713]
I <sub>-150</sub>	0.649[0.629-0.668]	0.649[0.666-0.816]	0.649[0.573-0.770]
I <sub>-120</sub>	0.647[0.576-0.746]	0.647[0.673-0.841]	0.647[0.656-0.754]
I <sub>-90</sub>	0.650[0.570-0.704]	0.650[0.715-0.864]	0.650[0.722-0.764]
I <sub>-60</sub>	0.682[0.566-0.773]	0.682[0.708-0.870]	0.682[0.705-0.784]
I <sub>-30</sub>	0.645[0.559-0.746]	0.645[0.714-0.782]	0.645[0.654-0.737]
I <sub>0</sub>	0.615[0.589-0.637]	0.615[0.585-0.753]	0.615[0.525-0.640]
I <sub>30</sub>	0.563[0.455-0.629]	0.563[0.492-0.665]	0.563[0.442-0.565]
I <sub>60</sub>	0.485[0.408-0.534]	0.485[0.488-0.606]	0.485[0.351-0.506]
I <sub>90</sub>	0.556[0.487-0.643]	0.556[0.465-0.566]	0.556[0.319-0.545]
I <sub>120</sub>	0.622[0.510-0.713]	0.622[0.366-0.662]	0.622[0.322-0.596]
I <sub>150</sub>	0.536[0.468-0.626]	0.536[0.413-0.682]	0.536[0.237-0.528]

Tabla A.4: Índices QTV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-20%</sub>	4.530[2.265-6.366]	7.2470[1.622-10.919]	3.1530[0.412-5.779]
I <sub>-15%</sub>	2.971[1.727-3.768]	6.3029[1.465-12.48]	10.7029[0.723-22.948]
I <sub>-10%</sub>	5.740[1.904-10.580]	5.740[2.6-10.637]	14.8260[0.849-30.661]
I <sub>-5%</sub>	7.639[2.757-13.674]	5.2639[2.589-8.3]	11.3361[0.999-20.318]
I <sub>0%</sub>	6.368[2.670-11.479]	5.1368[2.470-7.519]	7.632[1.182-12.715]
I <sub>5%</sub>	5.946[2.87-11.70]	5.946[2.208-9.229]	5.946[1.569-8.702]
I <sub>10%</sub>	6.545[1.955-11.813]	5.1545[2.366-9.144]	6.545[1.612-9.992]
I <sub>15%</sub>	6.809[2.248-10.955]	6.809[2.763-9.35]	9.2191[1.522-13.630]
I <sub>20%</sub>	6.591[2.39-9.650]	6.591[2.675-9.110]	9.2409[1.759-14.145]
I <sub>25%</sub>	5.595[1.297-7.613]	6.405[3.492-9.227]	6.405[2.855-9.836]

Tabla A.5: QTVuRRV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco

Tabla A.6: QTVuRRV en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-20%</sub>	2.574[1.655-3.436]	6.3426[1.377-9.253]	2.574[0.241-4.135]
I <sub>-15%</sub>	1.970[1.219-2.670]	5.3030[1.316-9.25]	7.5030[0.521-14.903]
I <sub>-10%</sub>	3.297[1.619-5.79]	4.703[1.589-7.490]	9.5703[0.627-19.548]
I <sub>-5%</sub>	4.400[2.140-7.632]	4.400[2.163-6.114]	7.2600[0.741-13.48]
I <sub>0%</sub>	4.2[1.854-6.275]	3.1002[1.914-5.955]	4.2[0.804-7.394]
I <sub>5%</sub>	3.681[1.512-6.32]	3.681[1.382-6.317]	3.681[1.30-5.659]
I <sub>10%</sub>	3.805[1.102-7.273]	3.805[1.455-6.467]	4.195[0.923-6.672]
I <sub>15%</sub>	3.893[0.960-7.7]	3.893[1.487-6.447]	5.1107[0.787-8.177]
I <sub>20%</sub>	4.34[1.14-6.617]	3.1034[1.601-5.653]	5.966[0.914-7.526]
I <sub>25%</sub>	3.632[0.956-5.1]	3.632[1.866-5.270]	3.632[1.287-5.88]

Tabla A.7: QTVuRRV/QT en LF para intervalos definidos en función del incremento del ritmo cardíaco

Índices Intervalos	CAD	sin CAD	bajo riesgo
I <sub>-20%</sub>	0.674[0.631-0.712]	0.674[0.736-0.889]	0.674[0.571-0.827]
I <sub>-15%</sub>	0.711[0.590-0.819]	0.711[0.773-0.913]	0.711[0.674-0.827]
I <sub>-10%</sub>	0.701[0.522-0.841]	0.701[0.745-0.852]	0.701[0.702-0.775]
I <sub>-5%</sub>	0.689[0.600-0.784]	0.689[0.766-0.835]	0.689[0.673-0.780]
I <sub>0%</sub>	0.640[0.506-0.753]	0.640[0.675-0.820]	0.640[0.624-0.740]
I <sub>5%</sub>	0.639[0.572-0.736]	0.639[0.642-0.700]	0.639[0.625-0.719]
I <sub>10%</sub>	0.610[0.480-0.718]	0.610[0.453-0.727]	0.610[0.530-0.641]
I <sub>15%</sub>	0.582[0.433-0.767]	0.582[0.396-0.740]	0.582[0.482-0.589]
I <sub>20%</sub>	0.608[0.429-0.816]	0.608[0.499-0.691]	0.608[0.418-0.637]
I <sub>25%</sub>	0.623[0.525-0.705]	0.623[0.467-0.725]	0.623[0.432-0.657]