

**ANÁLISIS DEL ECG EN MONITORIZACIÓN AMBULATORIA
PARA EL DIAGNÓSTICO CARDÍACO Y LA PREDICCIÓN DE
MUERTE CARDÍACA SÚBITA**

Tesi doctoral presentada per a
l'obtenció del títol de doctor

Carlos Román Vázquez Seisdedos

Director: Dr. Ramon Pallàs Areny

Enero de 2001

Indice

1. Introducción	1
1.1 Diagnóstico Cardíaco	2
1.1.1 Técnicas para el diagnóstico cardíaco	2
1.1.2 El electrocardiograma superficial (ECG)	3
1.1.3 El diagnóstico cardíaco mediante el ECG	4
1.2 Muerte cardíaca súbita	6
1.2.1 Definición de muerte cardíaca súbita	6
1.2.2 Causas	6
1.2.3 Factores de riesgo	7
1.2.4 Síntomas	8
1.2.5 Métodos no invasivos empleados en la predicción de SCD	9
1.2.6 Relación temporal RR–QT	11
1.3 Frecuencia cardíaca y repolarización ventricular	12
1.4 Análisis dinámico de la repolarización	14
1.4.1 Adaptación del intervalo (QTA)	14
1.4.2 Variabilidad del intervalo QT (QTV)	15
1.4.3 Aplicaciones de QTL, QTA y QTV	16
1.5 Objetivos de la tesis y su interés	17
1.6 Estructura de la tesis	19
2. Adquisición del ECG ambulatorio	21
2.1 Monitorización ambulatoria del ECG	22
2.1.1 Sistemas empleados en monitorización ambulatoria	22
2.1.2 Tipos de sistemas Holter	23
2.1.3 Monitorización ambulatoria mediante Telemetría	23
2.2 Artefactos en el ECG ambulatorio	29
2.2.1 Artefactos de movimiento	30
2.2.1.1 Modelos sobre artefactos de movimiento	30
2.2.1.2 Medición de impedancia y potencial de contacto en el ECG	32
2.2.2 Métodos utilizados para reducir los artefactos de movimientos	37
2.3 Amplificación del ECG en condiciones ambulatorias	39

2.3.1	Análisis teórico del comportamiento frente a artefactos	40
2.3.2	Comprobación experimental	43
2.4	Consideraciones sobre el muestreo y sobremuestreo en el ECG	46
2.4.1	Influencia de la frecuencia de muestreo en la variabilidad del QT	46
2.4.2	Influencia del sobremuestreo en la variabilidad del QT	48
2.5	Conclusiones	51
3.	Obtención de series temporales a partir del ECG	53
3.1	Detección de puntos característicos	54
3.1.1	Detección de complejos QRS	54
3.1.2	Detección de puntos característicos sobre la onda T	56
3.1.2.1	Algoritmo para detectar el máximo de la onda T	58
3.1.2.2	Detección de inicios y finales de ondas mediante triangulación de áreas	59
3.1.2.3	Validación del algoritmo de triangulación de áreas	60
3.2	Comportamiento de algoritmos para determinar el QT frente a perturbaciones	62
3.2.1	Influencia del ruido de banda ancha	62
3.2.2	Influencia de la variación de la línea base	66
3.2.2	Influencia de la modulación de amplitud en el ECG	68
3.3	Detección y corrección de artefactos en series temporales	70
3.3.1	Detección de artefactos mediante el cálculo de la longitud	70
3.3.2	Corrección de artefactos en series temporales	73
3.4	Conclusiones	75
4.	Análisis de las relaciones entre los intervalos RT y RR	77
4.1	Métodos para describir la variabilidad de los intervalos RR y QT	78
4.1.1	Indices convencionales para describir la variabilidad de la frecuencia cardíaca	78
4.1.2	Indices para describir la variabilidad del QT	81

4.1.3 Índices utilizados para describir la adaptación del QT (QTA)	83
4.1.3.1 Adaptación a corto plazo	83
4.1.3.2 Adaptación a largo plazo	84
4.2 Índices propuestos para describir la variabilidad del QT (QTV)	88
4.2.1 Definición del índice de relación de desviaciones estándares(SDRI)	88
4.2.2 Evaluación del índice SDRI	90
4.3 Índices propuestos para describir la adaptación del QT (QTA)	94
4.3.1 Adaptación a corto plazo: coeficiente de adaptación en aceleración y deceleración	94
4.3.2 Adaptación a largo plazo: pendiente de regresión promediada ponderada	98
4.4 Influencia de la respiración en la variabilidad del RT	101
4.5 Conclusiones	103
5. Conclusiones	105
Anexo I: Sistema de telemetría de un canal	A.1
Anexo II: Sistema se telemetría de tres canales	A.2
Anexo III: Publicaciones obtenidas sobre el tema de la tesis	A.3
Bibliografía	B.1

Capítulo 1. Introducción

La muerte cardíaca súbita (SCD, *sudden cardiac death*) causa víctimas que no tienen ningún síntoma previo. En los últimos años, la SCD ha aumentado a cifras alarmantes hasta el punto de que en 1989 fué considerada el desafío más importante de la cardiología moderna [Bayés y Guindo, 1989]. Una de las causas principales de la SCD es el infarto de miocardio (IM). El proceso final aparente que provoca la SCD en estos casos es el fallo del sistema de activación eléctrica del corazón. Este fallo es frecuentemente una consecuencia de la cardiopatía isquémica, de manera que interesa detectarla en su fase inicial. Se estima que un 75 % de los pacientes que fallecen súbitamente tienen un infarto de miocardio antiguo.

Aproximadamente el 23 % de los IM pasan inadvertidos debido a la ausencia de síntomas como la clásica angina de pecho [Fisher y col., 1999]. Además, el 18 % de los IM producen muerte súbita como primer, último y único evento. Hasta el momento no ha sido posible definir las indicaciones terapéuticas a seguir para atender la isquemia silente, lo cual implica que la única forma de salvar a estos pacientes es la detección temprana [Fox y col., 1990]. Cuando la isquemia (silente o no) se está desarrollando, el tiempo de tratamiento efectivo para evitar daños irreversibles a los miocitos, es de solamente unos 15 a 120 minutos, y de 4 a 6 horas para salvar la vida de los pacientes mediante un tratamiento adecuado. Esto es un serio problema en la isquemia silente, por ser asintomática.

Para detectar fielmente la isquemia miocárdica se necesitaría medir la disminución de la contractibilidad de los miocitos cardiacos. Pero esto es irrealizable, incluso mediante técnicas de medicina nuclear. La medición del potencial transmembrana no resolvería el problema, porque son muchos los factores que afectan a la conductancia de la membrana celular. Además, la medida del potencial respectivo de un número grande de células tampoco es viable [Crossman, 2000]. La señal más accesible es el electrocardiograma superficial (ECG), que no refleja directamente los problemas a un nivel funcional celular. No obstante; se sabe desde hace tiempo que la isquemia miocárdica trae como consecuencia cambios en la amplitud, morfología y duración de los potenciales de acción de las células miocárdicas [Cinca y col., 1980], lo que provoca inestabilidad eléctrica en dichas células [Taggart, 1995]. Esta inestabilidad queda reflejada en el ECG superficial [Antzelevitch y col., 1995].

La monitorización ambulatoria del ECG puede ser un medio adecuado para evaluar la inestabilidad eléctrica y para la valoración pronóstica o estratificación de riesgo de SCD de diversos grupos de pacientes. Para ello sería conveniente evaluar un elevado número de sujetos durante diferentes períodos de tiempo antes del episodio final de SCD. Ahora bien, dado que el coste no permite extender el proceso a la población de forma indiscriminada, conviene tener criterios para prescribir la monitorización ambulatoria sólo en casos justificados, pero que mejoren su limitado uso actual.

El registro del electrocardiograma ambulatorio durante períodos prolongados fue introducido por Norman Holter [Holter, 1961]. Por ello se denomina monitorización ambulatoria dinámica o ECG de Holter. En su inicio, esta técnica se utilizaba sólo en el diagnóstico y en la caracterización de las arritmias cardíacas. Posteriormente, los equipos permitieron registrar el segmento ST-T para estudiar la isquemia, tanto silente como sintomática, analizar parámetros con implicaciones pronósticas cardiovasculares (variabilidad del RR, dispersión del intervalo QT, etc), y valorar el tratamiento antiisquémico y antiarrítmico, entre otras aplicaciones. Recientemente se han desarrollado sistemas que combinan el registro del ECG con el de la presión arterial (Holter combinado) que permiten una mejor valoración de la fisiopatología de los cambios eléctricos indicativos de la isquemia miocárdica y los trastornos del ritmo., La electrocardiografía ambulatoria sigue avanzando tanto en las técnicas de registro como en las de análisis.

1.1 Diagnóstico Cardíaco

1.1.1 Técnicas para el diagnóstico cardíaco

Las técnicas empleadas para el diagnóstico se clasifican en invasivas y no invasivas. Dentro de las técnicas invasivas, están la estimulación ventricular programada y la cateterización cardíaca. Dentro de las técnicas no invasivas están la ecocardiografía, la cardiología nuclear, la resonancia magnética (RM) y la electrocardiografía. Esta última puede ser en reposo o basal, en ejercicio, ambulatoria (AECG), y de alta resolución. La electrocardiografía es la más simple de las técnicas no invasivas y la que mejor se presta a la monitorización ambulatoria.

1.1.2 El electrocardiograma superficial (ECG)

El electrocardiograma superficial es la señal eléctrica que refleja la contribución total de los eventos eléctricos que se producen a nivel celular en el corazón y que se registran en la superficie del cuerpo (figura 1.1). Cada ciclo del ECG consta de distintas ondas en una secuencia determinada: P, complejo QRS, onda T y, a veces, una onda U, que son el resultado de fenómenos de despolarización que se inician en el nodo sinoauricular (SA) y se propagan por las vías de conducción auriculares y ventriculares. Cada despolarización va acompañada de su correspondiente repolarización.

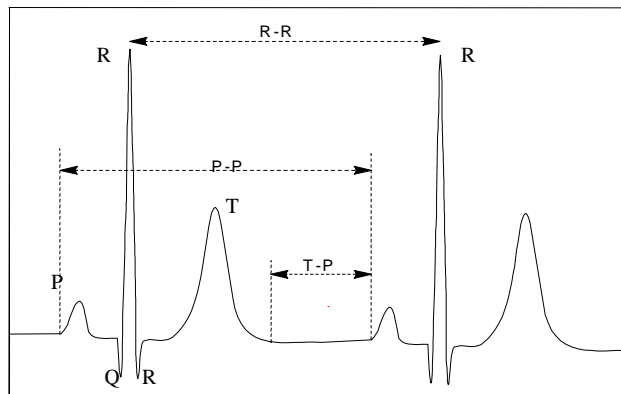


Figura 1.1 Definición de la longitud de ciclo en un ECG.

El intervalo PP es el tiempo entre despolarizaciones auriculares contiguas, y se denomina también longitud de ciclo (CL: *cycle length*). Como la relación señal a ruido de la onda P es muy pequeña y en cambio la de la onda R es grande, CL se estima normalmente a partir del intervalo RR. El error cometido habitualmente es pequeño por serlo la variabilidad del intervalo PR [Kitney y Rompelman, 1987]. Sin embargo, la estimación deja de ser válida cuando hay alguna anomalía en la conducción auricular.

El intervalo QT es el tiempo que transcurre entre la despolarización de la primera célula miocárdica y el final de la repolarización de la última célula ventricular (VR: *ventricular repolarization*). Por consiguiente, indica la duración de la repolarización ventricular (RD: *repolarization duration*).

En el ECG se evalúan fundamentalmente dos elementos: la duración de las ondas, los intervalos definidos por ellas y la secuencia de su aparición y la amplitud y morfología de las señales registradas.

El ECG suele ser la primera exploración complementaria indicada para el diagnóstico de arritmias y para valorar a los pacientes con dolor torácico o que hayan sufrido un síncope. Las limitaciones de la técnica vienen impuestas por sus propias características, ya que la información que proporciona el ECG se basa en la extrapolación de hechos anatómicos o funcionales que modifican las características de la actividad eléctrica generada por el corazón, actividad que puede ser modificada por otros factores ajenos a la patología cardíaca. No obstante, el ECG presenta una excelente relación beneficio–coste, por lo que constituye la técnica de diagnóstico cardíaco más usada en la práctica clínica.

1.1.3 El diagnóstico cardíaco mediante el ECG

La información derivada del análisis de las ondas del ECG a lo largo del tiempo (eje horizontal del registro) permite detectar la existencia de trastornos del ritmo cardíaco, de la secuencia de activación del sistema específico de conducción y del miocardio auricular o ventricular. La amplitud y polaridad (eje vertical del registro), y la forma de las ondas, aportan información sobre aspectos funcionales (isquemia, alteraciones electrolíticas y metabólicas, sobrecarga, acción de fármacos) o anatómicos (hipertrofia, dilatación, necrosis, fibrosis) del sustrato miocárdico que genera la actividad eléctrica registrada.

La sensibilidad del ECG para detectar el infarto miocárdico es aproximadamente del 50 % y alcanza el 95 % en registros secuenciales [Chorro y López, 1993]. La sensibilidad del ECG basal para detectar la insuficiencia coronaria crónica en la población general es baja. Lo mismo sucede entre individuos que se quejan de dolor torácico ya que, en ausencia de dolor, el ECG es normal en más de la mitad de los casos.

Para aumentar las posibilidades de diagnóstico del ECG en reposo se han desarrollado diversas variantes como son:

- Las pruebas de esfuerzo (físico o psíquico).
- La electrocardiografía de alta resolución.
- La electrocardiografía dinámica o ambulatoria (método Holter).

El ECG durante las pruebas de esfuerzo en una población con sospecha de cardiopatía isquémica presenta una sensibilidad y especificidad mucho mayor que el ECG basal. La sensibilidad está comprendida entre el 53 % y el 91 % según las series, y la especificidad entre el 85 % y el 95 %, aunque el valor predictivo de la prueba depende de la población estudiada (prevalencia de la enfermedad) [Chorro y López, 1993]. En la detección de hipertrofias en una población general (estudio de Framingham), la sensibilidad del ECG es baja (7 %) aunque su especificidad es alta (98 %). En muestras de población con hipertrofias ligeras, la sensibilidad es de un 15 % a un 35 %; en muestras de población con hipertrofias acusadas, la sensibilidad es de un 10 % a un 57 %, y la especificidad es alta (entre el 85% y el 100%) [Chorro y Lopez, 1993]. Para detectar la hipertrofia, la ecocardiografía es mucho más sensible y precisa.

En la detección de otras patologías (valvulopatías, cardiopatías congénitas, miocardiopatías y enfermedades del pericardio), el ECG ha sido desplazado por la ecocardiografía Doppler, que es más precisa. En algunos casos (cardiopatías congénitas y miocardiopatías), el ECG, aunque no es específico, sí que es orientativo y puede aportar información valiosa.

El ECG no permite valorar la existencia de insuficiencia cardíaca o cuantificar su severidad. Sí que es útil en la valoración de las causas de la insuficiencia, ya que puede detectar signos de infarto o de isquemia miocárdica, de hipertrofia o sobrecarga de cavidades, o detectar arritmias que contribuyan a la descompensación de los pacientes con este tipo de patología.

El ECG obtenido en condiciones ambulatorias presenta las siguientes ventajas:

1. Abarca situaciones variadas de actividad (esfuerzo físico y psíquico, reposo, sueño).
2. Permite estudiar arritmias y diagnosticar síncope durante el registro.
3. Tiene un coste relativamente bajo respecto a la electrocardiografía de alta resolución.

Debido a estas ventajas y a su carácter no invasivo y facilidad de obtención, es interesante considerar la posibilidad de predecir la SCD usando el ECG obtenido mediante monitorización ambulatoria.

1.2 Muerte cardíaca súbita

1.2.1 Definición de muerte cardíaca súbita

Se entiende por muerte súbita (MS) aquella que ocurre de forma natural e inesperada dentro de la primera hora de iniciados los síntomas premonitorios [Bayés y Guindo, 1989]. Esta definición implica que:

- a) Debe tratarse de un proceso natural, quedando excluidos los accidentes, homicidios, envenenamientos o suicidios.
- b) Debe ocurrir de forma inesperada, aunque puede afectar tanto a individuos totalmente sanos como a cardiópatas conocidos pero que se encontraban estables antes de su muerte.
- c) Debe desarrollarse rápidamente, de forma instantánea o dentro de un breve intervalo de tiempo desde que se inician los síntomas premonitorios hasta que se produce la muerte del individuo.

Este margen de tiempo es de una hora para la mayoría de los investigadores clínicos, aunque éste es uno de los puntos más controvertidos de la definición de MS, ya que algunos autores lo amplían a 6 e incluso 24 horas. A pesar de estas discrepancias, la tendencia general en los estudios clínicos es considerar como válido el límite máximo de una hora. Sin embargo desde el punto de vista epidemiológico y anatomopatológico se acepta a menudo como MS la que acontece dentro de las 24 horas de haber visto al individuo vivo y en buen estado de salud, ya que frecuentemente deben incluirse en estos estudios personas en las que la muerte no ha sido presenciada y es difícil precisar el momento exacto en que se produjo. La muerte cardíaca súbita (SCD) es la MS debida a causas cardíacas [Zipes y Wellens, 1998].

1.2.2 Causas

La figura 1.2 muestra diversas causas de la muerte súbita.

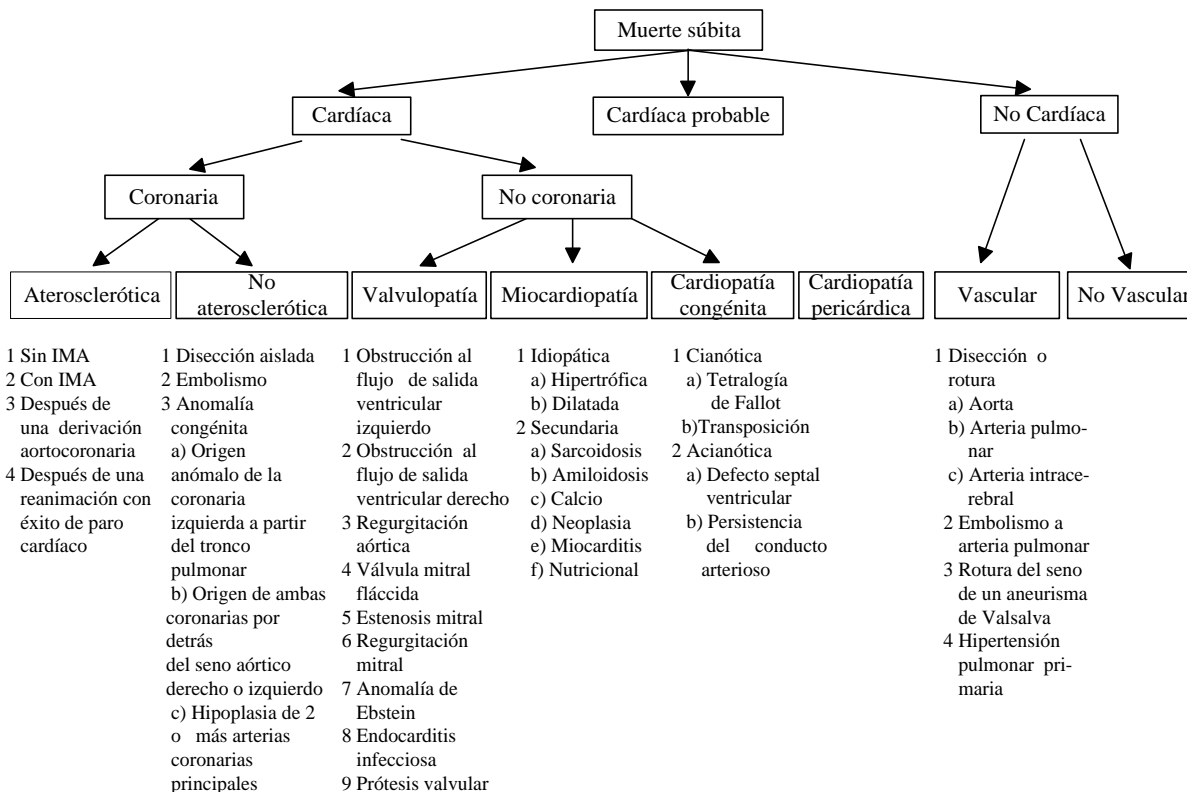


Figura 1.2 Causas de la muerte súbita [Laskey, 1994].

En la figura 2 no aparecen las causas de mortalidad de origen cardiovascular debidas a las alteraciones electrofisiológicas del corazón que pueden predisponer a la MS. Entre ellas destacan [Kremers y col., 1989] los bloqueos aurículoventriculares congénitos (p. ej, enfermedad de Lenegre), la presencia de vías de conducción anómalas (p. ej., el síndrome de Wolf–Parkinson–White), y las anomalías de la repolarización (p. ej. el síndrome del QT largo, congénito o adquirido) las cuales facilitan la aparición de arritmias ventriculares malignas (p. ej., las torsades de pointes).

1.2.3 Factores de riesgo

En la bibliografía se han señalado diversos factores que pueden predisponer a sufrir la SCD:

- a) Edad: La mayor incidencia es desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida (síndrome de muerte súbita infantil) y desde los 45 a los 75 años [Neuspiel y Kuller, 1985].

- b) Sexo: La prevalencia es mayor en el sexo masculino que en el femenino, con una relación de 3/1 según el estudio de Framingham [Kannel y Thomas, 1982].
- c) Herencia: Si se acepta que hay una serie de factores hereditarios que predisponen a la cardiopatía isquémica, éstos influyen de forma inespecífica sobre la MS. Por ejemplo, el síndrome del QT largo, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva o el síndrome de muerte súbita infantil [Bayés y Guindo, 1989].
- d) Actividad: Aunque hay controversias [Zipes y Wellens, 1998], parece que el ejercicio regular decrece la morbilidad y mortalidad, mientras que el ejercicio vigoroso, sobre todo en individuos no entrenados, puede tener un efecto negativo.
- e) Otros: Hipertensión, bloqueo de conducción intraventricular, hábito de fumar, elevado colesterol, intolerancia a la glucosa, peso relativo, frecuencia cardíaca, estrés psíquico [Zipes y Wellens, 1998].

No obstante, estos factores de riesgo tienen poco valor predictivo.

1.2.4 Síntomas

Los textos médicos y profanos están repletos de descripciones impresionantes sobre la naturaleza apoplética de la MS [Myerburg, 1981]. En general, el paciente se encuentra perfectamente bien y agoniza unos instantes más tarde. La pérdida de conciencia es rápida tras iniciarse la fibrilación ventricular, la asistolia ventricular o, a veces, la bradicardia intensa, que provocan un paro cardíaco o el cese de una contracción ventricular eficaz. La detención de la circulación casi siempre va acompañada del cese de movimientos respiratorios, aunque a veces pueden persistir durante corto tiempo unos pocos movimientos respiratorios jadeantes. Algunas veces el cuadro clínico es menos espectacular. El episodio final puede comenzar con un dolor torácico intenso de infarto de miocardio y progresar muy rápidamente a la muerte con manifestaciones de choque y/o insuficiencia cardíaca congestiva y/o trastornos de ritmo. También se pueden observar otras alteraciones distintas del infarto de miocardio. Se piensa que casi todos los casos de muerte instantánea son debidos a un trastorno eléctrico (fibrilación ventricular o asistolia), que puede estar provocado por causas cardíacas o extracardíacas. No obstante, los síntomas suelen ser confusos y el diagnóstico final lo proporciona la autopsia.

1.2.5 Métodos no invasivos empleados en la predicción de SCD

Las estrategias de prevención primaria de muerte súbita no están definidas [Lopera y col., 2000]. Los métodos no invasivos de estratificación de riesgo de muerte súbita son:

1. Escasa variabilidad de los intervalos RR.
2. Presencia de potenciales ventriculares tardíos.
3. Extrasistolia ventricular frecuente.
4. Fracción de eyección ventricular izquierda reducida.
5. Mayor dispersión del QT

En la tabla 1.1 se resumen los valores predictivos de los cuatro primeros métodos y otros parámetros utilizados en la estratificación de riesgo de SCD postinfarto.

Parámetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
VRR < 20 ms	92	77	17	77
PVT	63	81	17	81
EV > 10/h	54	82	16	82
FE < 40 %	46	75	10	75
VRR < 20 ms + PVT	58	93	33	93
VRR < 20 ms + EV > 10/h	50	94	34	96
VRR < 20 ms + FE < 40%	42	90	22	91
FE < 40 % + PVT	25	94	19	94
FE < 40 % + EV > 10/h	33	93	19	94
FE < 40 % + EV > 10/h + PVT	20	97	28	97
VRR < 20 ms + EV > 10/h + PVT	38	97	43	96

VRR: Variabilidad de los intervalos RR; FE: Fracción de eyección; PVT: Potenciales ventriculares tardíos; EV > 10/h: Extrasistolia ventricular superior a 10 por hora; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

**Tabla 1.1 Estratificación de riesgo de muerte súbita postinfarto
[Rodríguez y Viñolas, 1999].**

En otros estudios, los indicadores FE [Richards y col., 1991] y la EV [Bigger y col., 1984] ocupan, de forma aislada, el primer lugar en cuanto al VPP, con valores muy parecidos a los mostrados en la tabla 1.1. En general se observa que el VPP es bajo en todos los indicadores por

separado. La combinación de diversos indicadores de riesgo incrementa de forma significativa las posibilidades diagnósticas para la predicción de MS y por ende en su prevención.

La implantación de desfibriladores (ICD: *implantable cardioverter defibrillator*) para la prevención de SCD ha sido el objetivo de las ensayos MADIT II (*multicenter automatic defibrillator implantation trial*) y SCD-HeFT (*sudden cardiac death in heart failure trial*). El éxito del desfibrilador aumenta si hay una taquiarritmia ventricular seguida de una fibrilación. Los desfibriladores contribuyen en gran medida a prevenir la SCD, pero su alto coste limita su aplicación. Por esta razón conviene seguir buscando indicadores con VPP alto y que preferiblemente sean no invasivos.

La tabla 1.2 resume los estudios más importantes en los que se ha utilizado la dispersión del QT (QTd) como marcador de MS.

Estudio	Población (n.º de pac.)	Objetivo	Estudios
Perkiomaki y col.	94 con EC y TV/FV	Episodios arrítmicos	QTd fue significativamente más alta en pacientes post-IM con TV/FV que en controles similares.
Zareba y col.	936 con EC	Muerte relacionada con arritmia (n = 17)	QTd del JTc y JT se asoció significativamente con mortalidad cardíaca.
Glancy y col.	266 post-IM	Mortalidad general (n=163)	QTd fue significativamente más alta en pacientes con MS que en supervivientes o con fallo cardíaco progresivo.
Barr y col.	44 con miocardiopatía isquémica	Mortalidad cardíaca (n = 19)	QTd fue significativamente más alta en pacientes con MS que en supervivientes o con fallo cardíaco progresivo.
Van de Loo y col.	77 post-IM	—	QTd fue significativamente más alta en IM + FV frente IM - FV (p < 0,0001) y en IM frente a controles (p<0,0001).
Darbar y col.	49 con enfermedad vascular periférica	Mortalidad general	QTd > 60 ms tuvo S = 92 % y E = 81 % en la predicción de mortalidad cardíaca.
De Bruyne y col.	5812 > 55 años	Mortalidad general (n = 563)	QTd > 60 ms fue el más importante factor predictivo de mortalidad cardíaca.
Zabel y col.	280 post-IM	Episodios arrítmicos (n = 30)	Ninguno de los índices de QTd tuvo diferencias significativas entre pacientes con y sin episodios cardiovasculares.

QTd: Dispersión del QT; IM: Infarto de miocardio; FV: Fibrilación ventricular; S: Sensibilidad; E: Especificidad

Tabla 1.2 Resumen de los estudios más importantes en los que se ha utilizado la dispersión del QT como marcador de MS [Lopera y col., 2000].

No se han encontrado estudios clínicos que aporten información del VPP y VPN de la QTd. Es una técnica reciente no exenta de problemas [Coumel y col., 1998] que necesita un mayor número de estudios. Hasta ahora se ha empleado sólo en investigación clínica.

1.2.6 Relación temporal RR–QT

La relación entre los intervalos RR y QT se viene investigando desde hace mucho tiempo. Bazett fue el primero en estudiarla experimentalmente [Bazett, 1920], y obtuvo una expresión matemática (Fórmula de Bazett) que relaciona el QT del latido corriente con una función cuadrática del RR precedente, y que actualmente constituye un estándar (QT corregido, QTc) en la práctica clínica a pesar de sus limitaciones. Existen muchas fórmulas que intentan sustituir a la de Bazett [Pentii y col., 1993], pero ninguna es precisa en todos los casos debido a que el intervalo QT no depende exclusivamente del RR, según se menciona frecuentemente en la bibliografía [Kovacs, 1985], sino que está influido por el sistema nervioso autónomo [Browne y col., 1982; Levert y col., 1996] y otros factores como son: electrolitos, especialmente calcio, medicamentos, edad y actividad física, entre otros.

El RR refleja la actividad en el nodo SA, siempre y cuando no haya defectos en la conducción auricular, mientras que el QT refleja la actividad en los ventrículos. Técnicamente, las características morfológicas de la onda R hacen muy fácil su detección, pero no se puede afirmar lo mismo de la onda T.

El RR aporta mucha información, pero cualquier heterogeneidad en la repolarización ventricular queda reflejada en el QT. Por ejemplo, puede suceder que la variabilidad del RR sea normal, mientras que la variabilidad del QT sea anormal, indicando que la repolarización no es uniforme. Otra posibilidad puede ser que el ritmo medio sea adecuado pero el intervalo QT medio se alargue entrando en márgenes patológicos.

Estos ejemplos sugieren que el estudio combinado de ambos intervalos aportará mayor información para el diagnóstico cardíaco y en la predicción de SCD que su estudio por separado.

1.3 Frecuencia cardíaca y repolarización ventricular

La frecuencia cardíaca (HR, *heart rate*) es numéricamente igual al inverso de la longitud de ciclo (CL). La variación de CL en latidos sinusales a lo largo de los diferentes latidos cardiacos se denomina variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, *heart rate variability*). Así pues, contrariamente a lo que el término pueda sugerir, HRV no es una medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca media.

El intervalo QT resulta de la suma del potencial de acción de cada célula del miocardio ventricular (figura 1.3). La prolongación de la repolarización de los ventrículos ($QTc > 440$ ms) está considerada como un predictor de muerte súbita en pacientes post-infarto [Schwartz y Wolf, 1978]. Un intervalo QT prolongado puede corresponder a un potencial de acción anormalmente largo en todas las células, y también a una situación de dispersión de los potenciales de acción, largo en unas células y normal en otras.

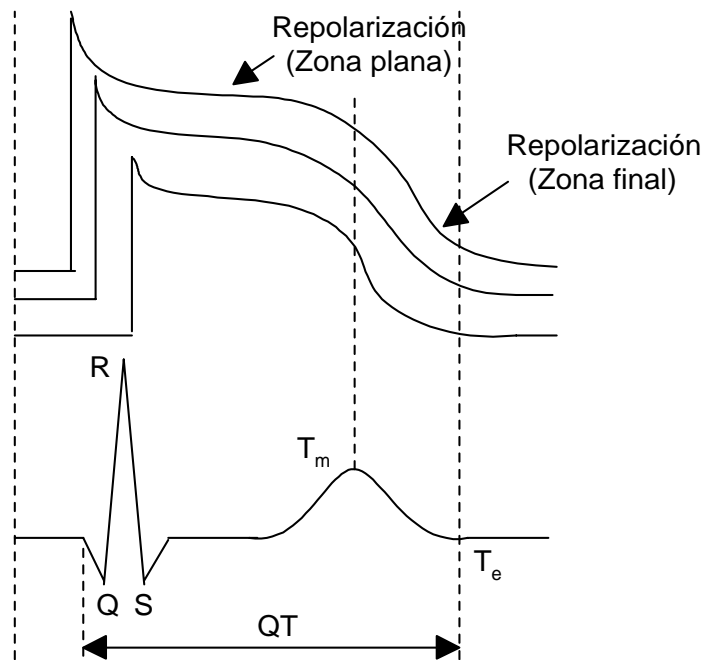


Figura 1.3 Definición del QT como intervalo resultante de la suma de los potenciales de acción de las células ventriculares [Webster, 1978].

El QT puede incrementarse por otras causas (hipertrofias, defectos de conducción, medicamentos). La prolongación del intervalo QT puede ser adquirida o inherente. El acortamiento del QT tiene menor importancia clínica que su alargamiento.

Normalmente se asocia el intervalo QT con la repolarización ventricular, pues ésta ocurre durante la mayor parte de dicho intervalo. Por esta razón se puede pensar que las variaciones del QT estarán concentradas esencialmente desde el final de S (punto J) al final de T. La detección precisa del final de S suele ser difícil, razón por la cual se escoge la onda R como referencia temporal del inicio de la repolarización ventricular. Aunque el final de la repolarización es el punto T_e (de *end*), frecuentemente se escoge el pico T_m (de máximo) porque se detecta con mayor fiabilidad (figura 1.4) [Porta y col., 1994], sobre todo en monitorización ambulatoria o en pruebas de esfuerzo [Krahn y col., 1997]. El intervalo resultante RT_m , también denominado RT_a (de ápex) y RT_p (de pico), es un buen estimador de la VR [Merri y col., 1993]. Para el intervalo RT_e , se usan a veces los términos RT_{off} (de *off*) y RT_f (de final). En este trabajo se emplean RT_m y RT_e como estimadores del QT.

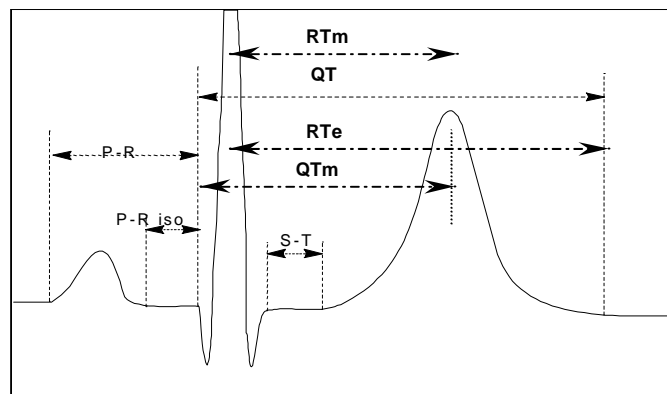


Figura 4. Aproximaciones del intervalo QT.

Si las variaciones en la duración de los potenciales de acción se producen en el segmento ST, de forma que el retardo entre los potenciales de las células ventriculares sea constante en función del tiempo, entonces los intervalos RT_m y RT_e deberán aportar la misma información diagnóstica. Si las variaciones de duración ocurren en la fase final de la repolarización, o si ocurre una dispersión de los potenciales de acción de las diferentes células en el tiempo, entonces las variaciones del intervalo RT_m perderán información respecto a las del RT_e . Se ha justificado

que la dependencia RD–CL en el intervalo QT está concentrada hasta T_m [Merri, 1992] pero esto no es aplicable cuando dicha dependencia se debe a factores como el tono autonómico, electrolitos y medicamentos [Tavernier y col., 1995]. En sujetos sanos, la elección de RT_m o RT_e debería ser irrelevante, pero no en sujetos con enfermedades coronarias estructurales o anomalías metabólicas donde son comunes las postdespolarizaciones tardías [Berger y col., 1997]. Las opiniones sobre este tema son muy diversas y a veces contradictorias.

1.4 Análisis dinámico de la repolarización

La cuantificación de la dinámica del QT se hace a través de su duración, su adaptación al RR y su variabilidad.

1.4.1 Adaptación del intervalo QT (QTA)

El QT se analiza tradicionalmente evaluando su duración (QTL, *QT length*). Ahora bien, la prolongación del QT por sí misma no es probablemente el mejor indicador cuantitativo de la VR. La incorrecta adaptación del QT a cambios en la frecuencia cardíaca puede tener tanta significación como la misma prolongación del QT [Maison y col., 1995].

La adaptación del intervalo QT (o alguna estimación de éste), no es más que la respuesta que experimenta el QT ante cambios en la frecuencia cardíaca, bien sea de forma natural (ejercicio físico o mental, sueño) o artificial (estimulación, pruebas de ejercicio, maniobras vagales) [Zaza y col., 1991].

La adaptación se puede analizar de dos formas distintas:

- A largo plazo: Consiste en representar los cambios en el intervalo QT en función de los cambios en el intervalo RR, utilizando por ejemplo la pendiente de la recta de regresión correspondiente como una medida para el diagnóstico (en sujetos sanos la pendiente es menor que en enfermos). Usualmente se la denomina dinamicidad del QT (*QT dynamicity*).

- A corto plazo: Consiste en cuantificar los cambios transitorios en el intervalo QT debidos a cambios bruscos en el RR (en sujetos sanos el tiempo de adaptación es mayor que en enfermos).

La adaptación a largo plazo es la más empleada [Merri y col., 1992; Coumel y col., 1994] a pesar de que se enmascara la referencia temporal, y por consiguiente se pierde la información autonómica en cada punto (RR, QT). Es decir, se mezclan comportamientos QT y RR correspondientes a regímenes de la frecuencia cardíaca transitorios y estables. Recientemente se ha propuesto el promediado selectivo de latidos (SBA) [Badilini y col., 1999] que permite analizar la dinamicidad en estado estable de RR, según ciertos criterios de estabilidad predefinidos.

La adaptación del QT a corto plazo es un concepto nuevo en monitorización ambulatoria, por lo que hay pocos trabajos que la apliquen [Singh y col., 1997a; Vázquez y col., 2000c].

El estudio de estas formas de adaptación es de interés porque cambios en el intervalo RR que no impliquen cambios en el QT pueden iniciar arritmias ventriculares malignas que pueden llevar a la SCD [Merri y col., 1993].

1.4.2 Variabilidad del intervalo QT (QTV)

La variabilidad del intervalo QT (QTV) es la cuantificación de los ligeros cambios en el QT latido a latido. A diferencia de la HRV, sobre la QTV se ha escrito relativamente poco. Esto quizá se deba a la incertidumbre en la determinación del final de la onda T. Los estudios sobre QTV son bastante recientes (década de los 90) y en la actualidad su empleo se limita a la investigación clínica [Palma y col., 2000].

Un corazón normal debe ser eléctricamente homogéneo, es decir, el frente de despolarización (y la correspondiente repolarización) avanzará uniformemente por el miocardio, sin demoras ni bloqueos. En estas condiciones no es probable que se desarrolle fibrilación ventricular. En un corazón patológico, tras una oclusión coronaria (parcial o total), las propiedades electrofisiológicas de las células del tejido afectado cambiarán (heterogeneidad eléctrica). Dentro de las zonas isquémicas la conducción es lenta, la refractoriedad no es uniforme, y pueden producirse bloqueos de conducción, situaciones necesarias para el desarrollo de arritmias

ventriculares [Zareba, Moss y Badilini, 1996]. La isquemia miocárdica afecta a la actividad neural en dirección al sistema nervioso central al mismo tiempo que afecta a la transmisión neural dentro de la misma zona isquémica [Laskey, 1994]. Por todo ello cabe esperar que el tiempo de repolarización en el miocardio dañado sea anormal con respecto al del tejido íntegro. Este retardo, consecuencia de la heterogeneidad eléctrica, deberá verse reflejado en una mayor variabilidad en el QT.

La QTV se ha estudiado con técnicas temporales o estadísticas, espectrales, y de dinámica no lineal [Baranowski y col., 1995]. El análisis temporal de la señal QT (ó QTc) o de la relación QT/RR fue históricamente el primero y es el más utilizado en el ambiente médico. Su principal desventaja es que no separa las causas que originan la QTV. En este trabajo será el que prevalecerá, ya que el interés fundamental es obtener indicadores más que determinar las causas de la variabilidad.

El análisis espectral de la QTV goza de gran aceptación tanto para registros de corta como de larga duración (métodos tiempo–frecuencia). Permite estudiar la influencia de diversos sistemas fisiológicos en la QTV, que es un tema poco abordado a pesar de su importancia, a diferencia de la HRV donde se ha publicado mucho al respecto.

En sujetos sanos, la respiración puede aportar a veces una gran parte de la variabilidad en el RR [García, Vázquez y Pallàs, 2000b]. En sujetos sanos (ó patológicos) donde la QTV es pequeña en comparación con la HRV, la caracterización de la influencia de la respiración debería jugar un papel importante, aunque poco se ha escrito al respecto [Pai y Rawles, 1994].

La QTV puede cuantificar la variabilidad morfológica o energética de la onda T [Priori y col., 1997]. No obstante, el uso de los intervalos de tiempo parece ser un método más fiable particularmente en condiciones de monitorización ambulatoria, aunque hay diversas opiniones en este sentido [Buratini y Zareba, 1999].

1.4.3 Aplicaciones de QTL, QTA y QTV

El alargamiento del QTL se ha reportado en pacientes con infarto de miocardio [Schwartz y Wolf, 1978], con neuropatía diabética [Bellavere y col., 1988], con anorexia nerviosa [Cooke y col., 1994], en grupos de enfermos con y sin cardiopatías [Laakso y col., 1987], en poblaciones

aparentemente sanas que sufrieron SCD [Schouten y col., 1991] y durante la evaluación de medicamentos [Browne y col., 1982], entre otros.

Los estudios de adaptación del QT a largo plazo persiguen también diversas aplicaciones. Se han reportado cambios en la relación QT/RR en pacientes con IM bajo diversos tests [Extramiana y col., 1999a; Gang y col., 1999], en pacientes con fibrilación auricular [Pai y Rawles, 1989], en pacientes con fibrilación ventricular [Tavernier y col., 1997], en pacientes con taquicardia ventricular idiopática [Fei y col., 1994a], en pacientes con el síndrome del QT largo [Merri y col., 1992], en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática [Fauchier y col., 1999] y en cardiopatía hipertrófica [Fei y col., 1994b]. También se ha observado que la pendiente QT/RR disminuye en pacientes isquémicos [Aytemir y col., 1999] o que no cambia [Mezilis y col., 1999] en pacientes con hipertrofia.

En cuanto a QTV, al ser una técnica novedosa, los estudios diagnósticos son escasos. Estos reportan una mayor variabilidad en pacientes con cardiopatía dilatada isquémica [Berger y col., 1997] y en pacientes isquémicos [Vrtovec y col., 2000]. La mayoría de los trabajos se dedican a caracterizar espectralmente el comportamiento de QTV en relación con HRV [Nollo y col., 1992; Merri y col., 1993; Lombardi y col., 1996; Porta y col., 1998b]. Se nota una cierta reserva a presentar índices para la predicción de SCD.

Del estudio de la bibliografía, podemos concluir que el análisis de la duración y variabilidad del QT y su adaptación frente a cambios en el RR, puede proporcionar una alternativa simple y económica para obtener indicadores sensibles, específicos y con buen valor predictivo para la diagnosis y pronosis de cardiopatías y/o neuropatías, y en particular para la predicción de la SCD.

1.5 Objetivos de la tesis y su interés

El objetivo de la tesis es mejorar los métodos para la monitorización ambulatoria del ECG orientado a su posible uso para el diagnóstico cardíaco y la predicción de SCD. Para alcanzar este objetivo básico es necesario adquirir, procesar y cuantificar los datos del ECG ambulatorio. De aquí se derivan los objetivos siguientes:

1. Criticar y mejorar los métodos empleados para la adquisición del ECG ambulatorio y caracterizar los artefactos en el ECG ambulatorio para reducir sus efectos en el análisis.
2. Criticar y mejorar los métodos de obtención y análisis de las series QT en su relación con el RR, en condiciones de monitorización ambulatoria o experimentalmente equivalentes.
3. Analizar la influencia de la respiración en la variabilidad del QT en sujetos sanos y en pacientes para determinar si la respiración afecta o no al diagnóstico.
4. Obtener indicadores robustos para el diagnóstico de cardiopatías, neuropatías y la predicción de SCD a partir del ECG ambulatorio.

La tesis se centra en la mejora de los métodos de monitorización ambulatoria para obtener indicadores que permitan prevenir la muerte cardíaca súbita. En particular, interesa definir y caracterizar indicadores que permitan identificar a pacientes con riesgo de IM (causa principal de la SCD). Por esta razón, y a falta de registros en personas aparentemente sanas que luego sufrieran muerte cardíaca súbita, se han monitorizado pacientes que han presentado un IM reciente.

El trabajo experimental de la tesis se divide en tres partes:

- Medidas en sujetos sanos y enfermos en situaciones controladas en reposo para interpretar y determinar cómo afecta la respiración a la QTV.
- Medidas ambulatorias de larga duración en sujetos sanos y en enfermos. Se observará la dinámica de adaptación RD–CL en períodos de pocos artefactos.
- Análisis de registros de corta y larga duración obtenidos de bases de datos disponibles (QT Database y MIT–BIH Arrhythmia Database), donde hay pacientes que han sufrido infarto de miocardio agudo y otros que han padecido cardiopatía isquémica.

Los pacientes se han seleccionado de modo que no hayan tomado medicamentos que influyeran sobre el intervalo QT, como pueden ser los fármacos antiarrítmicos. Así se garantiza que no se altera el valor que eventualmente pueda tener el intervalo QT como marcador de riesgo después de un infarto de miocardio. Por las mismas razones, no se han considerado pacientes con anomalías en la conducción tales como bloqueos de ramas que también alargan el intervalo

QT o pacientes con fibrilación auricular. Todas estas restricciones limitan el número de pacientes disponibles.

1.6 Estructura de la tesis

La tesis se divide en cinco capítulos. En este primer capítulo se han expuesto los antecedentes sobre el diagnóstico cardíaco aplicado a la muerte cardíaca súbita, las técnicas utilizadas y especialmente la relación entre la repolarización ventricular y la frecuencia cardíaca que define el punto de partida y los objetivos de este trabajo.

La estructura de los demás capítulos obedece a las etapas de la monitorización ambulatoria que abarcan: la adquisición, el análisis y la cuantificación de los datos (obtención de índices para el diagnóstico y la predicción).

En el capítulo 2 se analizarán los problemas y las soluciones que se proponen en la etapa de adquisición del ECG ambulatorio por su importancia en la obtención de una señal primaria con suficiente calidad para el diagnóstico. Se analizarán las alternativas posibles de monitorización ambulatoria para mostrar las ventajas que presenta actualmente el uso de los sistemas de telemetría multicanal. Se caracterizarán las estructuras amplificadoras más empleadas, y se examinará su comportamiento frente a artefactos para seleccionar la estructura óptima en este aspecto. Por otro lado se cuantificarán los errores cometidos en el análisis de la variabilidad en las series QT en función de la frecuencia de muestreo escogida. También se estimarán los errores en el análisis de la variabilidad al interpolar una señal de ECG obtenida con una frecuencia de muestreo baja (250 Hz o menor) que es la usada en los registros disponibles en bases de datos comerciales. Al ser los artefactos el mayor problema de la monitorización ambulatoria, se estudiarán las causas que los originan, en particular los artefactos de movimiento. Luego se caracterizarán los artefactos de movimiento y se plantearán métodos para detectarlos y minimizar la pérdida de información fisiológica. Todos estos aspectos fijarán la metodología a adoptar para poder pasar a la fase de análisis con una mejor calidad de la señal registrada.

Se desearía que idealmente la señal adquirida sólo tuviera información fisiológica de eventos cardíacos. En la práctica, la señal suele contener artefactos e interferencias a pesar de las precauciones en el registro. En el capítulo 3 se propondrá un nuevo método para detectar los artefactos en las series temporales. Luego se criticarán diversos algoritmos para determinar el

final de la onda T, se estudiará un algoritmo propuesto recientemente, se mostrarán sus ventajas, y se validará con registros de bases de datos comerciales.

En el capítulo 4 se analizarán las relaciones existentes entre las series temporales RR y QT desde el punto de vista multiparamétrico. Se estudiarán los índices convencionales para describir la HRV y algunos índices utilizados para el análisis de la duración, la QTV y la QTA. Se propondrán nuevos índices para la QTV y la QTA, que se validarán con registros ambulatorios obtenidos mediante nuestro sistema de telemetría y con registros comerciales disponibles de personas que tienen riesgo de SCD por haber sufrido un infarto de miocardio. Por último, en el capítulo 5 se expondrán las conclusiones de esta tesis.

Capítulo 2. Adquisición del ECG ambulatorio

La adquisición del ECG ambulatorio tiene características especiales debido al continuo movimiento del paciente y a la variedad de entornos donde puede desenvolverse. Esto origina artefactos e interferencias que enmascaran la información presente en la señal. La reducción de interferencias procedentes de la red eléctrica ha recibido amplia atención en la bibliografía, pero los artefactos han sido poco investigados.

La calidad de la señal registrada dependerá en gran medida de los métodos empleados en la monitorización ambulatoria, de las características del sistema de adquisición y del conocimiento del efecto que provocan los factores que afectan la calidad del diagnóstico. Por ello es conveniente analizar los problemas y las soluciones que han propuesto otros autores para la adquisición del ECG ambulatorio.

En primer lugar se revisarán las alternativas posibles de monitorización ambulatoria con el objetivo de mostrar las ventajas que representa actualmente el uso de los sistemas telemétricos y se presentarán dos sistemas diseñados para el trabajo experimental de la tesis.

Al ser los artefactos el mayor problema de la monitorización ambulatoria, se estudiarán las causas que los originan, resaltando los artefactos de movimientos. Luego se caracterizarán a los artefactos de movimiento y se plantearán métodos para su detección y la estrategia que adoptaremos para minimizar la pérdida de información fisiológica.

Después se caracterizarán las estructuras amplificadoras más empleadas para adquirir el ECG, y se examinará su comportamiento frente a artefactos de modo común y de modo diferencial, con el objetivo de seleccionar la estructura amplificadora óptima.

Finalmente se cuantificarán los errores cometidos en la estimación de la variabilidad de series QT, correspondientes a señales simuladas y a señales reales tanto para las adquiridas a diferentes frecuencias de muestreo como para las señales sobremuestreadas a diferentes frecuencias a partir de la señal de menor frecuencia dentro de las anteriores.

Todos estos aspectos determinarán la metodología a adoptar para poder pasar a la fase de análisis con una mejor calidad de la señal registrada.

2.1 Monitorización ambulatoria del ECG

La monitorización ambulatoria o electrocardiografía de larga duración [Kennedy y Wiens, 1987] es el registro de datos electrocardiográficos continuamente a lo largo de un período prolongado. Esta técnica también se denomina electrocardiografía dinámica.

La monitorización ambulatoria del ECG fue introducida por Norman Holter [Holter, 1961], y por tal motivo se usan los términos de monitorización Holter o ECG de Holter. En su inicio, esta técnica se utilizó en el diagnóstico y en la caracterización de las arritmias cardíacas durante 6 horas, en una derivación bipolar. Posteriormente, los equipos aumentaron el número de derivaciones registradas a 2 ó 3, el tiempo de almacenamiento a 12 horas, 24 horas y 48 horas, y se incorporaron otros parámetros de análisis como son la variabilidad del RR, variaciones del segmento ST, dispersión del intervalo QT y los diversos tipos de arritmias [Palma y col., 2000]. En esencia, la técnica de Holter consiste en un sistema capaz de registrar el ECG de un individuo deambulando, para su posterior visualización y análisis. Para ello se requiere un sistema de electrodos, una grabadora (de cinta ó a estado sólido) y un analizador (computadora e impresora).

La monitorización ambulatoria del ECG tiene un gran interés ya que permite estudiar a los pacientes en situaciones de mayor relajación psíquica durante sus actividades cotidianas y es relativamente barata. La repetición de los estudios proporciona información sobre el progreso y estabilidad de algunas arritmias detectadas.

2.1.1 Sistemas empleados en monitorización ambulatoria

La monitorización ambulatoria se realiza con sistemas Holter y con sistemas de telemetría. Los Holters incorporan las etapas de amplificación y registro de señales, y la posibilidad de realizar, en algunos casos, algún análisis en tiempo real con ciertas limitaciones de memoria y velocidad. El principal inconveniente es el reducido tamaño de la memoria de almacenamiento.

Los sistemas de telemetría superan esta dificultad al disponer de mayor memoria, velocidad y posibilidad de un análisis automatizado más funcional, por cuanto están separadas las partes de acondicionamiento y transmisión de señal, de la parte de registro y procesamiento. Otras ventajas adicionales de ambos sistemas son el aislamiento del paciente y la disminución de interferencias de 50 (60) Hz y corrientes de fuga [Webster, 1998; Meeting van Rijn, Peper y Grimbergen,

1990]. Actualmente hay disponibles módulos de transmisión-recepción para aplicaciones de telemetría de bajo coste, que utilizan las bandas de radiofrecuencias reservadas para aplicaciones de instrumentación, control y medida. La telemetría reduce los costos de monitorización de los pacientes dentro del hospital, permite su deambulación cercana, sin interrumpir su seguimiento por el personal asistencial mediante una computadora central. Esto no es posible realizarlo con sistemas holter, que en cambio tienen la ventaja de ser autocontenidos y por tanto no sufren interferencias de radiofrecuencia ni pérdidas de señal en el enlace inalámbrico.

2.1.2 Tipos de sistemas Holter

Según la forma de grabación, los sistemas holters se clasifican en holters de grabación continua y holters de eventos (grabación discontinua o intermitente). El término " Holter " se reserva para sistemas que almacenan la señal de ECG intacta. Los sistemas que procesan en tiempo real y almacenan las series RR, se les denomina monitores de frecuencia cardíaca.

Los holters de grabación continua, cuyo coste es elevado, no disponen de suficiente memoria para almacenar 3 o más canales, a la frecuencia de muestreo adecuada (1000 Hz) para el análisis de la variabilidad del QT [Anónimo, 1999]. Los holters de eventos almacenan la información durante breves períodos de tiempo (1 a 5 minutos) y son activados de forma manual por el mismo paciente, o por un familiar en el caso de pérdida de conciencia. Existen dispositivos más modernos que se implantan en el paciente para registrar eventos durante largos períodos de tiempo [ACC/AHA Task Force, 1999]. Estos permiten el registro de síntomas pocos frecuentes durante períodos extensos, con suficiente resolución.

Los monitores de frecuencia cardíaca, cuyo coste es bajo, tienen la ventaja de almacenar largos períodos con buena resolución temporal, pero pierden la información morfológica del ECG. En el mercado no hay dispositivos de este tipo que almacenen información de otros intervalos cardíacos.

2.1.3 Monitorización ambulatoria mediante Telemetría

Además de las ventajas de coste, capacidad de almacenamiento en memoria y velocidad de procesamiento, la telemetría proporciona flexibilidad en la rápida puesta a punto de algoritmos

de detección de ondas en tiempo real para desarrollar monitores ambulatorios de otros intervalos, por ejemplo el RTm. Una mayor capacidad de memoria permite aumentar mucho más el tiempo de registro. Por estas razones, en el presente trabajo se desarrollaron dos sistemas ambulatorios por telemetría, de 1 y 3 canales respectivamente. Los anexos I y II, contienen sus esquemas respectivos.

Ambos sistemas debían cumplir las especificaciones de alimentación a baterías, tiempo de autonomía mayor de 48 horas, ancho de banda mínimo del ECG de 30 Hz [ANSI/AAMI, 1998], distorsión de linealidad inferior al 1 % y mínimo tamaño posible de la unidad portátil.

Para la transmisión, se decidió emplear modulación analógica de FM debido a la alta relación señal a ruido, e inmunidad al ruido, en comparación con los sistemas de AM, y también por la gran oferta de sistemas comerciales de bajo coste, bajo consumo y tamaño reducido.

El diagrama de bloques del sistema de un canal [Ramos, Vázquez y Pallàs, 2000a] se muestra en la figura 2.1. En la parte transmisora se amplifica y se filtra la señal de ECG con un amplificador de instrumentación de tres operacionales, ganancia mayor de 500, y respuesta frecuencial paso banda de primer orden entre 1 Hz y 70 Hz. El oscilador controlado por tensión (VCO) mejora la relación señal a ruido en la recepción, y acomoda la señal en el centro de la banda pasante (subportadora de 5 kHz) del módulo transmisor de FM (ancho de banda de 10 kHz), el cual realiza una modulación directa de FM sobre la portadora de 433,92 MHz. La parte transmisora se alimenta a 8 V por medio de 2 baterías de tamaño AAA y un convertor DC-DC que puede funcionar con tensiones superiores a 1,65 V.

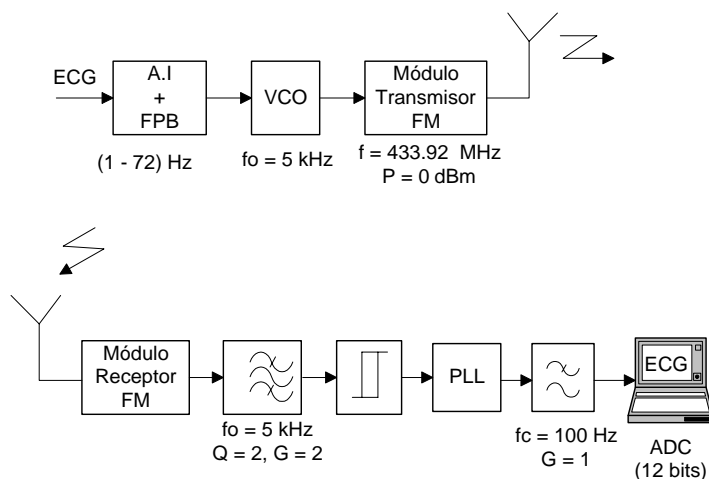


Figura 2.1 Diagrama de bloques del monitor de telemetría de un canal.

La parte receptora está formada por el módulo receptor de FM que demodula la señal de FM y entrega la señal en banda base con la subportadora de 5 kHz. Esta señal se filtra paso banda (2º orden) para mejorar la relación señal a ruido antes de la segunda demodulación de la señal. La salida del filtro se lleva a un comparador para obtener una señal digital compatible con los niveles lógicos del circuito del PLL. La demodulación de la subportadora se realiza con un PLL (CD4046) y su filtro de lazo de tipo paso bajo, de primer orden y frecuencia de corte de 1 kHz. Para reducir los restos de subportadora, la señal se filtra con respuesta Butterworth de segundo orden, ganancia 1 y frecuencia de corte 100 Hz. Finalmente se adquiere la señal con una tarjeta comercial DAQ700 (National Instruments). La alimentación de todo el circuito receptor es a 5V y se obtiene directamente del propio PC a través de la tarjeta de adquisición.

El programa de adquisición se ha realizado en el entorno LabView y funciona sobre un PC portátil. Permite configurar la frecuencia de muestreo y el tiempo de adquisición. La adquisición de las muestras se realiza directamente a disco duro, por lo que la única limitación en la duración del registro es la capacidad del disco duro y la duración de las baterías del circuito transmisor.

La tabla 2.1 resume las especificaciones más importantes del sistema de telemetría de un canal.

El alcance medido es de aproximadamente 20 metros cuando había algunos obstáculos. Con visión directa se alcanzan hasta 30 m. Se podría aumentar el alcance del equipo incrementando la potencia transmitida, pero iría en detrimento de la autonomía.

En las figuras 2.2 y 2.3 pueden verse los diagramas de bloques respectivos del transmisor y receptor para el sistema de tres derivaciones del ECG [Ramos, Vázquez y Pallàs, 2000b].

Las subportadoras empleadas son 3 kHz, 6 kHz y 11 kHz que están suficientemente separadas para reducir la diafonía entre canales, debida principalmente al tercer armónico de las subportadoras de menor frecuencia. El ancho de banda del módulo transmisor es de 20 kHz, con una desviación de frecuencia máxima de 25 kHz y una potencia radiada de 8 mW. Este modelo emplea dos baterías de tamaño AA.

MEDIDAS EN EL TRANSMISOR	
<i>Amplificador Instrumentación</i>	
f_{L-3dB}	0,84 Hz
f_{H-3dB}	72 Hz
Ganancia	467
CMRR @ 50 Hz, $\Delta Z_{elec} = 0 \Omega$	> 80 dB
CMRR @ 50 Hz, $\Delta Z_{elec} = 100 k\Omega$	> 72 dB
VCO	
Sensibilidad del VCO S_{VCO}	465 Hz/V
f_{min}/f_{max}	3,96 kHz/ 6,87 kHz
$f_{central}$ ($V_{VCO} = 4 V$)	5,06 kHz
Linealidad (3 V – 7 V)	< 0,1%
<i>Transmisor</i>	
Consumo total	17 mA @ $V_{bat} = 3 V$ 26 mA @ $V_{bat} = 2 V$ 34 mA @ $V_{bat} = 1,6 V$
Potencia transmitida	+0 dBm (1 mW)
Autonomía máxima: Batería alcalina, AA 850 mAH	>48 horas
MEDIDAS EN EL RECEPTOR	
Linealidad VCO (1 V – 4 V)	< 0,1 %
Frecuencia inferior de captura f_{CL}	3,95 kHz
Frecuencia superior de captura f_{CH}	7,13 kHz
Frecuencia inferior de seguimiento f_{LL}	3,95 kHz
Frecuencia superior de seguimiento f_{LH}	7,13 kHz
Sensibilidad del VCO S_{VCO}	837 Hz/V

Tabla 2.1 Especificaciones del sistema de telemetría de un canal.

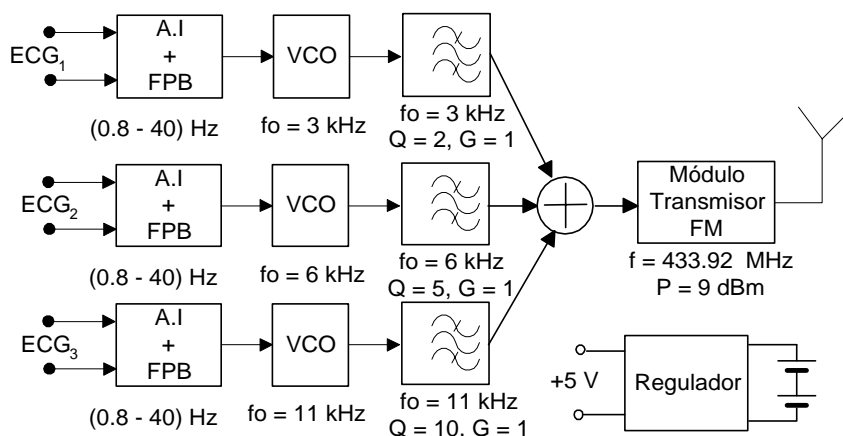


Figura 2.2 Diagrama de bloques del transmisor de telemetría de tres canales de ECG.

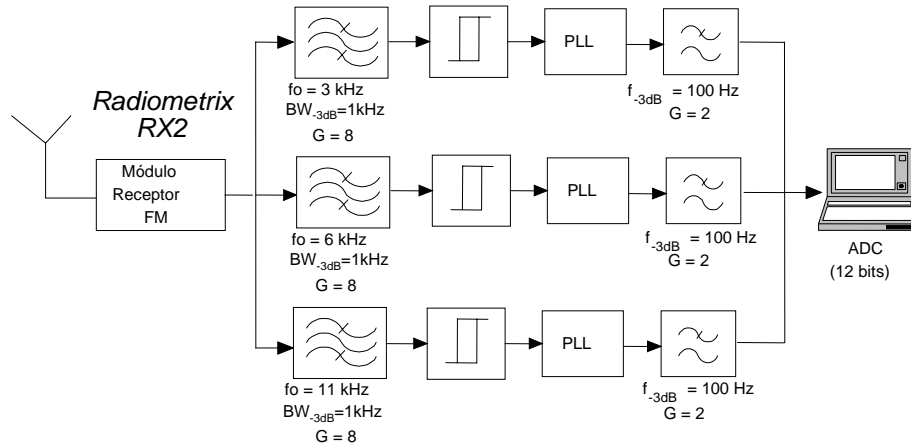


Figura 2.3 Diagrama de bloques del receptor de telemetría de tres canales.

En la parte receptora, las exigencias del filtrado son mayores que en la parte emisora, y por ello los filtros paso banda son de cuarto orden. Las tres señales de ECG en banda base se conectan a la misma tarjeta de adquisición comercial de 12 bits, y el software de adquisición tiene las mismas prestaciones que el sistema de un canal.

La tabla 2.2 resume las especificaciones más importantes del sistema de telemetría de tres canales.

MEDIDAS EN EL TRASMISOR: SISTEMA TELEMETRÍA DE 3 CANALES			
<i>Parámetro</i>	<i>Canal 1</i>	<i>Canal 2</i>	<i>Canal 3</i>
f_{L-3dB}	0,84 Hz	0,84 Hz	0,84 Hz
f_{H-3dB}	37,8 Hz	37,8 Hz	37,8 Hz
Ganancia	467	468	468
CMRR @ 50 Hz ($\Delta Z_{elec} = 0 \Omega$)	>80 dB		
CMRR @ 50 Hz ($\Delta Z_{elec} = 100 k\Omega$)	>72 dB		
S_{VCO}	976 Hz/V	886 Hz/V	858 Hz/V
$f_{central}$ ($V_{VCO} = 2,5 V$)	3,01 kHz	5,96 kHz	10,48 kHz
Consumo total	22,7 mA @ $V_{bat} = 3 V$	37,6 mA @ $V_{bat} = 2 V$	48,4 mA $V_{bat} = 1,55 V$
Potencia transmitida	+9 dBm (8 mW)		
Autonomía máxima: Batería alcalina, AA 1500 mAH	56 horas		
Autonomía máxima: Batería NiCd, AA 950 mAH	34 horas		
MEDIDAS EN EL RECEPTOR: SISTEMA DE TELEMETRÍA DE 3 CANALES			
Parámetro	Canal 1	Canal 2	Canal 3
Frecuencia inferior de captura f_{CL}	1,30 kHz	4,30 kHz	8,70 kHz
Frecuencia superior de captura f_{CH}	5,10 kHz	7,42 kHz	11,82 kHz
Frecuencia inferior de seguimiento f_{L}	1,29 kHz	4,26 kHz	8,69 kHz
Frecuencia superior de seguimiento f_{H}	6,70 kHz	8,76 kHz	12,98 kHz
S_{VCO}	1,5 kHz/V	1,22 kHz/V	1,25 kHz/V

Tabla 2.2 Especificaciones del sistema de telemetría de tres canales.

En el circuito receptor se ha medido la respuesta frecuencial para cada uno de los canales, y se han observado diferencias de más del 10 % en la ganancia entre canales. La causa principal es la dispersión en las características de sensibilidad del VCO del CD4046, entre diferentes dispositivos del mismo fabricante. Sin embargo, este error de ganancia permanece fijo y puede calibrarse posteriormente. También se ha observado un error de continua en los canales al no coincidir la frecuencia central del VCO del transmisor y del receptor. Este error no es importante, puesto que la componente continua de la señal no aporta información para esta aplicación.

Las medidas de alcance se han realizado en dos situaciones distintas: a campo abierto y en el interior de un edificio con paredes y obstáculos metálicos. Se ha comprobado que el alcance en el interior del edificio es bastante menor que en campo abierto, debido a la atenuación de la señal, y además aparecen desvanecimientos en la señal recibida, debidos a efectos de propagación en múltiples trayectorias, especialmente cuando la separación entre el emisor y el receptor es grande.

Otro parámetro importante de todo el sistema es su susceptibilidad frente a posibles fuentes de interferencia de radiofrecuencia. El módulo receptor dispone de un filtro paso banda suficientemente estrecho para limitar la potencia de señales interferentes que pudieran aparecer en bandas próximas. Sin embargo, la presencia de otro equipo transmisor de las mismas características, con portadora de 433,92 MHz y modulación en frecuencia, podría llegar a afectar al sistema de telemetría. Este problema podría minimizarse utilizando otro tipo de codificación y de modulación más robustos a interferencias, con el consiguiente aumento de coste. Dado que aquí siempre se tendrá un solo equipo en espacio determinado, el sistema diseñado es suficiente.

Las pruebas realizadas en voluntarios han mostrado el correcto funcionamiento del equipo, además de mejorar la detección de las ondas del ECG cuando aparecen artefactos debidos al movimiento, especialmente durante el período de sueño. Actualmente el equipo está siendo evaluado sobre pacientes en el Servicio de Cardiología del Hospital Saturnino Lora de Santiago de Cuba.

2.2 Artefactos en el ECG ambulatorio

Los registros de ECG ambulatorios están expuestos a muchas perturbaciones de origen fisiológicas y técnicas, las cuales no se pueden prevenir ni controlar con facilidad. Estas perturbaciones provocan errores en la detección de los puntos característicos.

Los artefactos son perturbaciones del trazado electrocardiográfico originadas en circunstancias ajenas al corazón investigado, y que afectan la morfología de parte o la totalidad del trazo por lo que dificultan la correcta interpretación de sus grafoelementos [D'Alessandro y Sutil, 1999]. Los circuitos o algoritmos de detección más sofisticados, fallan debido a los artefactos en el ECG.

Los artefactos en el ECG se originan debido a:

a) Causas técnicas [Carim, 1988]:

- Radiación eléctrica, magnética o electromagnética en el entorno del registro
- Otras fuentes de biopotenciales diferentes a la de interés
- Movimientos del sujeto
- Movimientos cable – electrodo
- Ruido interno en los electrodos
- Bucles de tierra
- Cables mal apantallados de forma inadecuada
- Ruido en el amplificador de instrumentación

b) Causas fisiológicas:

- Inicios anormales del latido cardíaco (Latidos ectópicos)
- Variaciones en la posición del corazón con respecto a los electrodos
- Cambios en el medio de propagación entre el corazón y los electrodos
- Ondas P y T parecidas en morfología a la R

Durante monitorización ambulatoria, la mayor fuente de artefactos son los movimientos del paciente, por lo que se abordará el problema desde su origen.

2.2.1 Artefactos de movimiento

Los artefactos de movimiento se originan por perturbaciones mecánicas de los bioelectrodos debido al movimiento del paciente.

Los artefactos pueden originarse en los propios electrodos [Odman y Oberg, 1982] o en la interfaz electrodo – piel [Thakor y Webster, 1978; De Talhouet y Webster, 1996] debido al movimiento relativo entre electrodo y electrolito, a las variaciones de las propiedades de la piel (impedancia y potenciales internos), o a ambas causas. En cualquier caso, los artefactos producen variaciones de potencial (derivas de la línea base) y de impedancia en el conjunto electrodo – piel. La caracterización de las relaciones causa – efecto en el ECG en presencia de artefactos es un tema poco estudiado.

El objetivo de este apartado es caracterizar los artefactos de movimientos para indagar si la variación del potencial de contacto está relacionada con la variación de la impedancia. Si fuera así, a partir de la medición del módulo de la impedancia se podría intentar la compensación del efecto de la variación de potencial en la señal registrada y obtener el ECG libre de artefactos.

2.2.1.1 Modelos sobre artefactos de movimiento

Se han propuesto modelos empíricos [Thakor y Webster, 1978; De Talhouet y Webster, 1996; Zipp y Ahrens, 1979] que ilustran los posibles mecanismos para la generación de artefactos de movimiento, aunque hasta ahora ningún modelo físico puede considerarse definitivo. Thakor y Webster propusieron el modelo de la figura 2.4(a), donde el potencial de la piel proviene de una fuente de corriente constante I causada por la diferencia en la actividad metabólica entre las células muertas del estrato córneo (Z_C) y las células vivas de las capas de transición del estrato córneo al estrato granuloso (Z_V) [Thakor y Webster, 1978]. Según este modelo, las variaciones de potencial son debidas a la variación de la impedancia en las células de transición entre el estrato córneo y el granuloso. De Talhouet y Webster introdujeron una variación en el modelo anterior,

que tenía en cuenta que tanto la fuente de corriente $I(F)$ como la impedancia $Z_t(F)$ dependen de la fuerza F con que se deforma la piel (figura 2.4b) [De Talhouet y Webster, 1996].

Zipp y Ahrens propusieron un modelo global electrodo–piel (figura 2.4(c)) que explica la generación de artefactos por movimiento en función de dos componentes: la variación de impedancia Z_T del conjunto total electrodo–piel, y la variación del potencial V_E registrado, producido por la fuerza ejercida sobre el electrodo, la piel o ambos [Zipp y Ahrens, 1979]. A partir de este modelo dedujeron las condiciones necesarias para que los artefactos fueran imperceptibles en el registro.

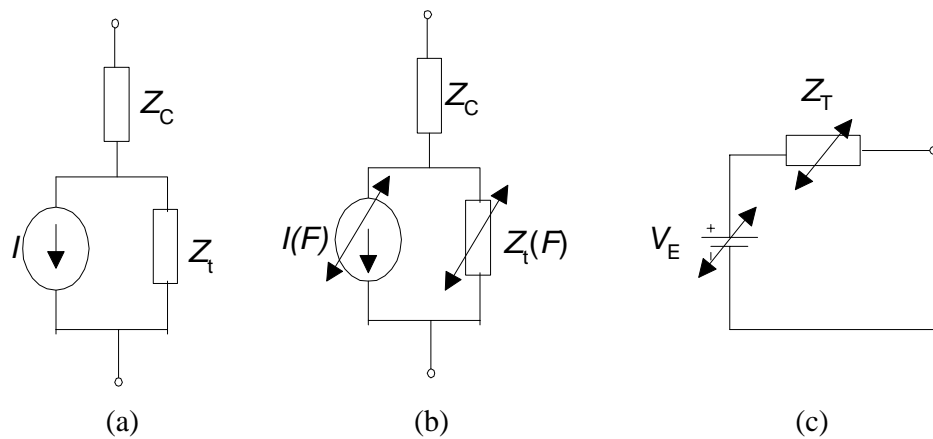


Figura 2.4 Modelos eléctricos de la piel según (a) Thakor y Webster, (b) De Talhouet y Webster y (c) Zipp y Ahrens.

Según el modelo de Zipp y Ahrens,

$$V_E = V_P + \Delta V_{\text{art}} \quad (2.1)$$

$$Z_T = Z + \Delta Z_{\text{art}} \quad (2.2)$$

donde:

V_P es el biopotencial fisiológico,

ΔV_{art} es la variación de potencial (incluyendo el potencial de contacto) debido al artefacto de movimiento,

Z es la impedancia del conjunto electrodo – piel sin artefactos (idealmente, es constante a una frecuencia),

ΔZ_{art} es la variación de impedancia debida al artefacto de movimiento.

La componente ΔZ_{art} tiene escasa influencia si la impedancia de entrada Z_I del amplificador de biopotenciales es suficientemente alta. Sin embargo, los artefactos persisten a pesar del elevado valor de Z_I en los amplificadores disponibles actualmente. Esto indica que al menos una parte del artefacto es debida a ΔV_{art} .

Sin entrar en el detalle de los posibles mecanismos metabólicos internos de la piel involucrados, y a efectos de caracterizar la generación de los artefactos de movimientos, todos los modelos se pueden simplificar de acuerdo con el circuito de la figura 2.4(c), de modo que nuestro estudio se centrará en él para indagar si ΔV_{art} está relacionada con ΔZ_{art} .

2.2.1.2 Medición de impedancia y potencial de contacto en el ECG

Supongamos que se inyecta una corriente sinusoidal $i(t) = I \cos(2\pi f_c t)$ a la red de la figura 2.5, con el objetivo de medir la impedancia Z_T , descrita por su módulo y fase

$$Z_T(t) = |Z_T(t)|e^{j\theta(t)}.$$

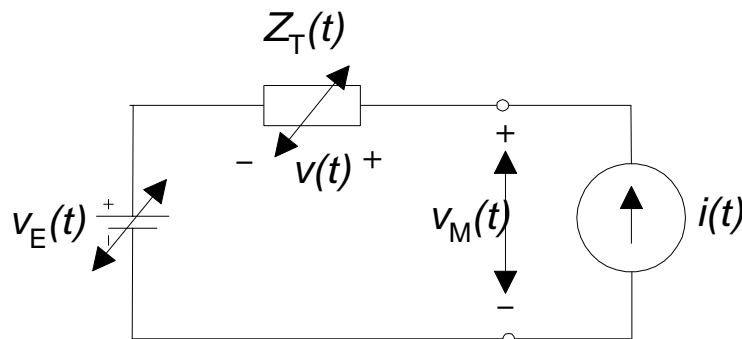


Figura 2.5 Medición de impedancia y potencial a 2 hilos.

La caída de tensión en Z_T se puede expresar como

$$v(t) = \Re \left[Z_T(t) I e^{j2\pi f_c t} \right] = |Z_T(t)| I \cos(2\pi f_c t + \theta(t)) \quad (2.3)$$

La tensión total medida es

$$v_M(t) = v(t) + v_E(t) \quad (2.4)$$

donde $v_M(t)$ es la señal de biopotencial más el cambio de potencial debido al artefacto (banda base). La impedancia medida será $Z_T(t) = v(t)/I$, y tendrá una componente en fase y otra en cuadratura, $R(t)$ y $X(t)$, respectivamente. Dado que Z_T es variable, la tensión $v(t)$ está modulada en amplitud (AM).

El ancho de banda de la señal AM depende de las variaciones temporales de la impedancia Z_T , que en este estudio serán inducidas en condiciones controladas experimentalmente. Si suponemos que las variaciones temporales de $Z_T(t)$ son lentas comparadas con la frecuencia de la corriente inyectada, f_c , las componentes en fase y cuadratura de la impedancia se pueden separar usando un demodulador coherente por programa. Así se eliminan los errores de fase debidos a algún posible desequilibrio de los dos canales de demodulación analógicos que serían necesarios [Pallàs y Webster, 1993]. Los resultados de la medida y su posterior procesamiento proporcionarán ΔV_{art} y ΔZ_{art} .

La figura 2.6 muestra el esquema del sistema de medida. La parte indicada con líneas discontinuas representa la conversión analógico–digital (CAD) y las funciones de filtrado y demodulación que se realizan por software en un ordenador portátil Pentium II con una tarjeta de adquisición multicanal DAQ700 de National Instruments.

Mediante un amplificador de ganancia 1 y otro de ganancia -1 , se convierte la tensión unipolar del oscilador en una tensión diferencial a partir de la cual se obtiene una corriente inferior a 1 mA que se inyecta en el antebrazo izquierdo (experimento 1) o en la derivación bipolar II (experimento 2). Cuando se mide en el antebrazo, la señal de banda base no incluye el ECG. De esta forma se puede comparar con el caso de medir la derivación II, que sí lo incluye.

Los electrodos empleados son de marca 3M (Ag/AgCl) usados en monitorización ambulatoria de ECG.

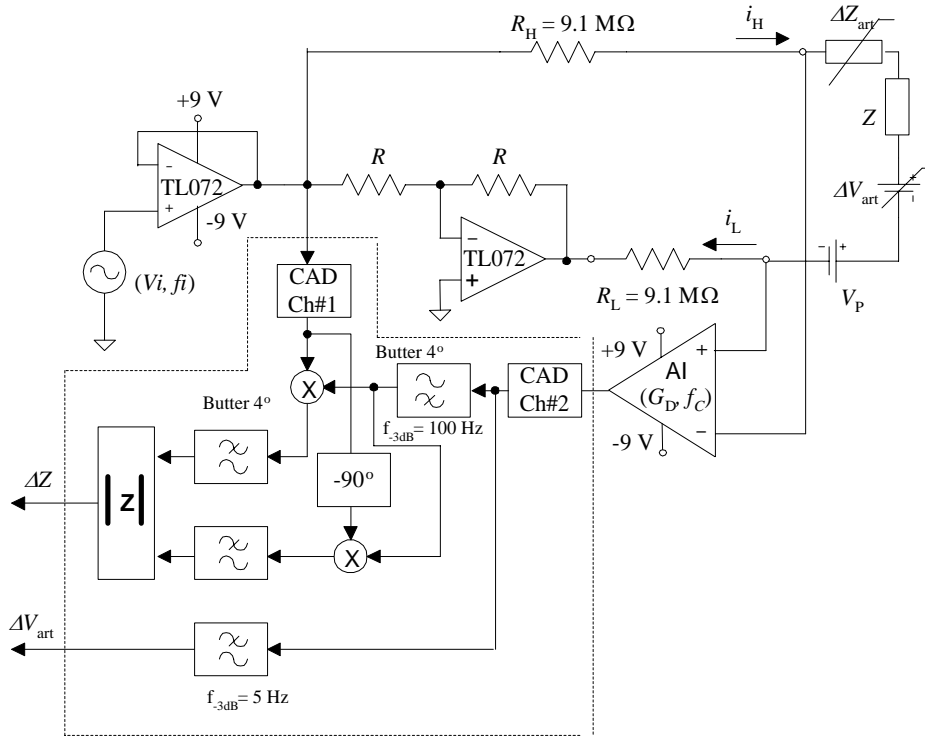


Figura 2.6 Esquema eléctrico y funcional empleado en la medición simultánea de variaciones de potencial e impedancia.

El canal 1 del CAD adquiere una réplica de la señal de corriente inyectada (con un factor de escala R_H) y el canal 2 adquiere la señal de impedancia multiplexada en frecuencia con el biopotencial generado, según la expresión (2.4).

El amplificador de instrumentación (AI) amplifica la señal compuesta $v_M(t)$. Dado que $v_E(t)$ (por ejemplo, el ECG) es pequeña, hay que amplificarla tanto como se pueda pero sin que la tensión debida a la señal de impedancia sature el amplificador. Hay que tener en cuenta que la impedancia de la piel decrece al aumentar la frecuencia [Rosell y col., 1988] y presenta valores altos a frecuencias bajas. Por otro lado, para una mejor estimación de la variación de impedancia en la banda de frecuencias del ECG, conviene que la frecuencia de medida de Z_T sea lo más cercana posible a dicha banda, pero no tanto que dificulte el filtrado necesario para separar la

señal de biopotencial de la tensión modulada debida a la impedancia. Devlin y colaboradores investigaron la posibilidad de separar los artefactos de movimiento a partir de la medición de la impedancia a 20 kHz [Devlin, Mark y Ketchum, 1984]. A esta frecuencia, el torso aporta la mayor parte de la impedancia total entre electrodos, lo que puede inducir la aparición de artefactos debido a la variación de la impedancia con la respiración o con el bombeo del corazón aún en ausencia de artefactos de movimiento. Por esta razón, aquí se ha escogido la frecuencia de 500 Hz como solución de compromiso.

La tensión de pico a pico del oscilador ha sido de 2 V en el experimento 1 y de 8 V en el experimento 2, por lo que las corrientes inyectadas respectivas eran de 0,22 μA y 0,88 μA . El amplificador de instrumentación se ha diseñado con una frecuencia de corte paso alto de 0,65 Hz y una ganancia seleccionable de 560 en el experimento 1 y 120 en el experimento 2. La frecuencia de muestreo empleada ha sido de 10 kHz en ambos experimentos.

El artefacto se ha inducido aplicando repetitivamente una ligera presión sobre uno de los electrodos, aproximadamente 2 veces por segundo, después de unos primeros segundos sin movimiento alguno en los electrodos. Durante los últimos segundos de la prueba se ha aumentado la presión aplicada. El artefacto de movimiento resultante produce así, una modulación AM en la señal de bioimpedancia.

La demodulación y posterior procesamiento de las señales adquiridas se han realizado por programa, de acuerdo con los pasos de la figura 2.6. Con el filtrado paso bajo Butterworth de orden 4 a la frecuencia de corte 5 Hz, se estiman Z_T y V_E . Luego se calcula la variación de impedancia respecto a su valor medio $\frac{|Z_T|}{\overline{|Z_T|}}$.

En la figura 2.7(a) se observa el comportamiento de los parámetros V_E , y $\frac{|Z_T|}{\overline{|Z_T|}}$ durante los primeros segundos del experimento 1. Durante los últimos segundos se ha aplicado una mayor presión al electrodo (figura 2.7(b)).

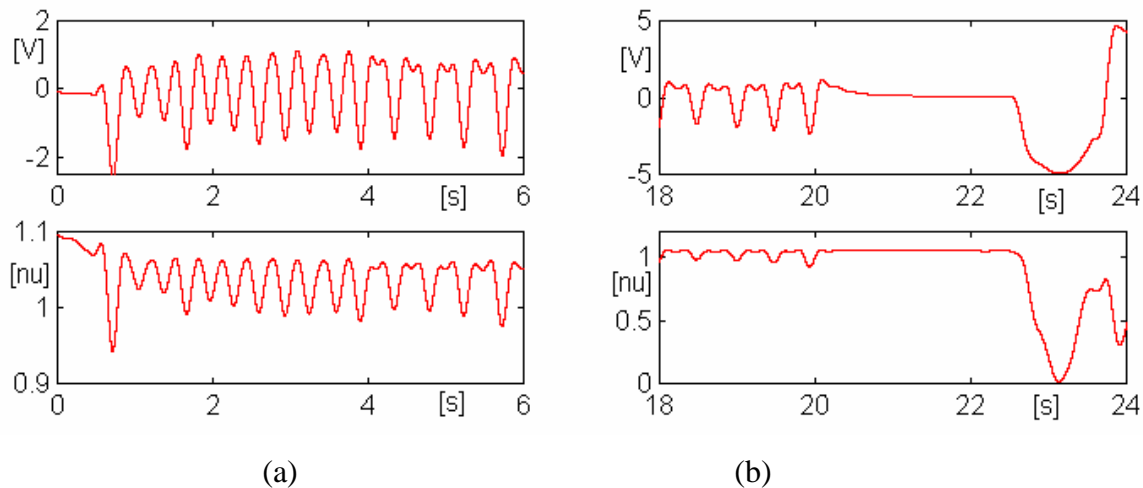


Figura 2.7 Variación del potencial (superior) y del módulo de la impedancia normalizado a su valor medio (inferior) en el antebrazo izquierdo, frente a una depresión del electrodo: (a) Pequeña (b) Grande.

En la figura 2.7(a) se observa que las variaciones de potencial son mayores que las de impedancia, y que hay una cierta correspondencia entre ambas. En la figura 2.7(b) se ve que cuando la presión sobre el electrodo es grande, la dependencia entre las variaciones del potencial y el módulo de la impedancia es no lineal. El coeficiente de correlación entre las señales de potencial y de impedancia en el periodo completo de 25 s es de 0,4657, que es un valor bajo.

En el experimento sobre el antebrazo izquierdo no influye el ECG. En el experimento 2 se registran simultáneamente el ECG, superpuesto al potencial resultante de la presión sobre el electrodo, y la impedancia. La figura 2.8 muestra que los resultados obtenidos son cualitativamente similares a los del antebrazo. Las variaciones de potencial son también mayores que las variaciones de impedancia.

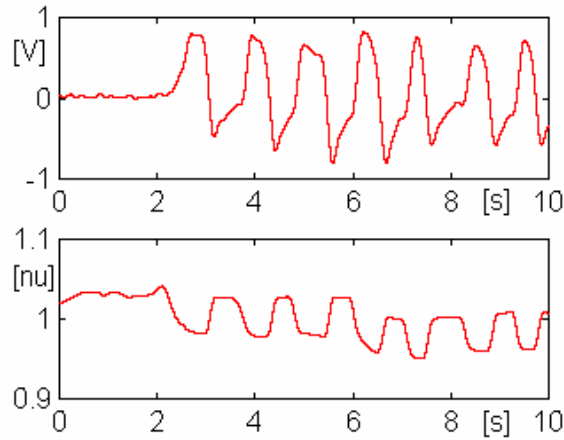


Figura 2.8 Medición simultánea del potencial y la impedancia en la derivación estándar II cuando se aplica presión sobre un electrodo. Superior: Variación del potencial. Inferior: Variación normalizada al valor medio, del módulo de la impedancia.

El coeficiente de correlación entre las señales de potencial e impedancia es en este caso de $-0,5882$, que es también bajo.

De ambos experimentos se concluye que aunque la medición de impedancia puede usarse como una indicación de la presencia de artefactos, no sirve para corregir los artefactos debidos a movimientos en el ECG ambulatorio [Vázquez, Ramos y Pallàs, 2000b].

2.2.2 Métodos utilizados para reducir los artefactos de movimientos

Para reducir los artefactos de movimiento en el registro del ECG se han propuesto diversas soluciones. Un método habitual es la ligera abrasión de la piel debajo de los electrodos [Tam y Webster, 1977]. Burbank y Webster propusieron la ligera punción de la piel debajo de los electrodos [Burbank y Webster, 1978]. Sin embargo, tanto la punción como la abrasión de la piel pueden irritarla, y ello puede llevar a un incremento de la impedancia de la epidermis.

Se han propuesto diversas técnicas para compensar los artefactos de movimiento que se basan en filtrado adaptativo [Hamilton y Tompkins, 1989], redes neuronales adaptativas [Xue, Hu y Tompkins, 1989], y filtros no lineales adaptativos basados en logica fuzzy [Kiryu, Kaneko y

Saitoh, 1994]. Estas técnicas utilizan algoritmos adaptativos que identifican en el ECG las características variables con el ruido, para ajustar los filtros y reducir al máximo los artefactos de movimiento en la señal. La limitación de estas técnicas radica en el solapamiento espectral entre la señal de ECG y los artefactos de movimientos, y en el proceso de reducción de los artefactos de movimiento se puede distorsionar la señal de ECG.

La posibilidad de corregir los artefactos de movimiento midiendo el estiramiento de la piel en el mismo electrodo [Hamilton y Curley, 1997; Hamilton, Curley y Aimi, 2000] pudiera ser una alternativa plausible en cuanto la tecnología de fabricación de electrodos lo permita.

En esta tesis, se opta por dos soluciones para contrarrestar los artefactos. La primera es el uso del sistema de tres canales descrito, ya que la presencia de artefactos de movimiento en la señal no siempre es simultánea en las tres derivaciones si se eligen adecuadamente, con lo cual siempre habrá una derivación con poco ruido (figura 2.9).

La segunda solución consiste en registrar el ECG en períodos de pocos artefactos, por ejemplo durante el sueño, partiendo de la hipótesis de que es posible obtener información diagnóstica equivalente a la del periodo diurno. Esto se analizará en el capítulo 4.

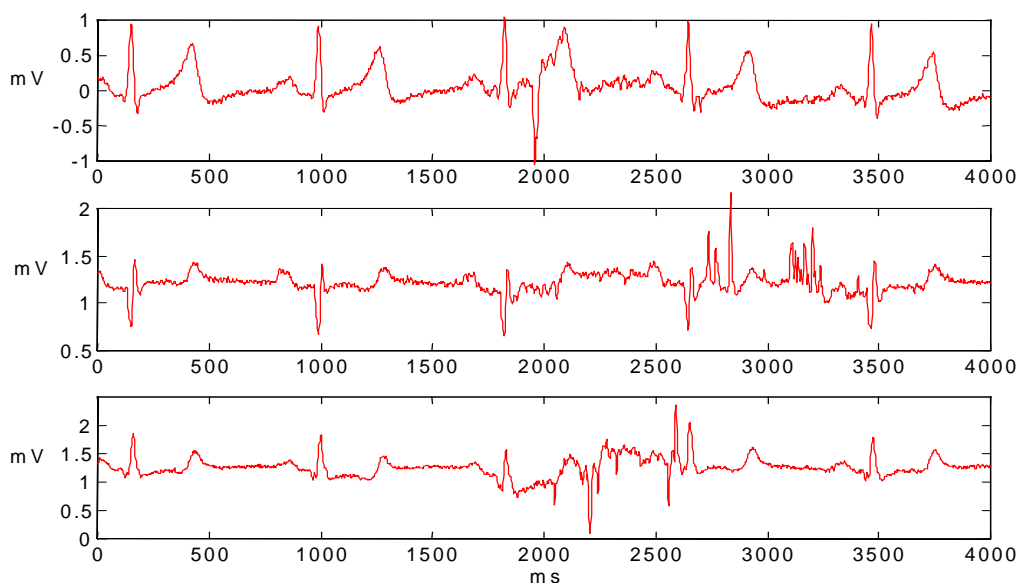


Figura 2.9 Segmento de un registro de 24 horas, adquirido con el sistema de telemetría.

2.3 Amplificación del ECG en condiciones ambulatorias

Los sistemas de registro de biopotenciales se acoplan en alterna para evitar la posible saturación debida al desapareamiento del potencial de contacto de los electrodos.

Hay tres estructuras básicas para acoplar en alterna un amplificador diferencial. La primera [Neuman, 1998] es eliminar la componente continua con un filtro paso alto después de haber amplificado la señal con un amplificador de instrumentación acoplado en continua. Esta solución limita la ganancia del amplificador diferencial en función del desapareamiento máximo entre electrodos, y tiene una respuesta transitoria en modo diferencial y en modo común muy lenta. La segunda estructura [Pallàs y Webster, 1990] emplea un seguidor acoplado en alterna para cada electrodo y luego un amplificador de instrumentación. El acoplamiento en alterna elimina el riesgo de saturación debido al desapareamiento entre electrodos. Surge sin embargo el problema del limitado rechazo de modo común a baja frecuencia debido a la tolerancia de los componentes pasivos.

La tercera estructura emplea un amplificador de instrumentación acoplado en continua en el que se sustrae la integral de su propia tensión de salida. Esto equivale a un acoplamiento paso alto [Hamstra, Peper y Grimbergen, 1984]. La ganancia diferencial viene limitada de nuevo por el máximo desapareamiento entre electrodos.

De las tres estructuras acopladas en alterna que se han descrito, las más utilizadas son las dos últimas (figura 2.14), que serán las analizadas en este apartado. La estructura de la figura 2.14(a) se designará como circuito AII (amplificador de instrumentación con integrador) y la de la figura 2.14(b) como BAI (“buffer” acoplado en alterna seguido de amplificador de instrumentación).

Cada estructura tiene ventajas y desventajas relativas a la impedancia de entrada en modo diferencial y en modo común, camino de la corriente de polarización, y riesgo de saturación por desapareamiento de electrodos, entre otros aspectos. Ahora bien, un parámetro importante en monitorización ambulatoria es la respuesta a artefactos debidos al movimiento del paciente.

El objetivo de este apartado es determinar cuál de estas dos estructuras tiene un mejor comportamiento frente a artefactos en modo común. Los artefactos en modo diferencial son amplificados por la misma ganancia que la señal de interés por lo que no se pueden reducir mediante la elección de una u otra estructura.

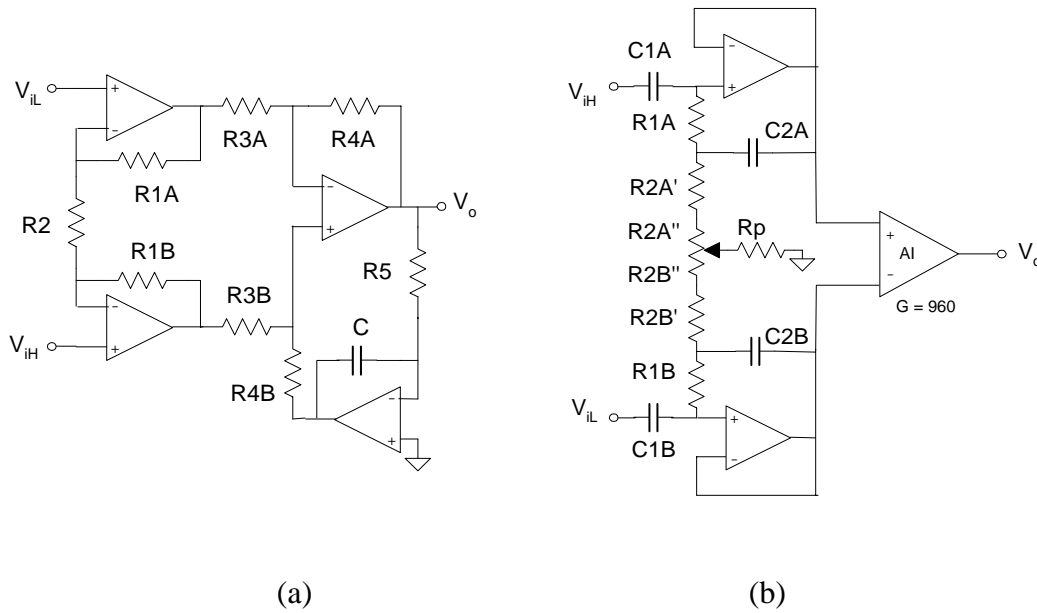


Figura 2.14 Estructuras diferenciales estudiadas: (a) Amplificador con integrador (AII) (b) Seguidor acoplado en alterna más amplificador de instrumentación (BAI).

2.3.1 Análisis teórico del comportamiento frente a artefactos

Para reducir los artefactos e interferencias, los amplificadores de registro deben ser diferenciales. Los circuitos con entrada y salida diferencial se pueden describir mediante cuatro funciones de transferencia [Pallas y Webster, 1999], según

$$V_{oD} = G_{DD}V_{iD} + G_{DC}V_{iC} \quad (2.7a)$$

$$V_{oC} = G_{CD}V_{iD} + G_{CC}V_{iC} \quad (2.7b)$$

donde \$V_{iD}\$ y \$V_{iC}\$ son, respectivamente, las transformadas de las tensiones de entrada en modo diferencial y en modo común. La tensión diferencial de salida se expresa habitualmente como

$$V_{oD} = G_{DD} \left(V_{iD} + \frac{V_{iC}}{CMRR} \right) \quad (2.8)$$

que describe el efecto de la tensión de modo común como un error aditivo. Dado que el CMRR es un cociente de ganancias, la ecuación (2.8) no se puede aplicar directamente para calcular la respuesta a un transitorio en modo común, muy frecuentes, por ejemplo, durante monitorización ambulatoria. En estos casos hay que emplear directamente (2.7a).

La función de transferencia de modo común a modo diferencial del AII es

$$G_{DC} = \frac{V_{oD}(s)}{V_{iC}(s)} = \frac{s\tau_1}{1+s\tau_2} \quad (2.9)$$

donde

$$\tau_1 = \frac{(R_{3A}R_{4B} - R_{3B}R_{4A})}{R_{3B}(R_{3A} + R_{4A})} R_5 C \quad (2.10)$$

$$\tau_2 = \frac{R_{3A}(R_{3B} + R_{4B})}{R_{3B}(R_{3A} + R_{4A})} R_5 C \quad (2.11)$$

La ecuación (2.9) muestra que G_{DC} es de tipo paso alto. La frecuencia de corte depende del desequilibrio entre las resistencias de la etapa diferencial, y es distinta de la frecuencia de corte de la ganancia en modo diferencial ($1/R_5C$). Si dichas resistencias están apareadas, $G_{DC} = 0$, que es la situación óptima.

La respuesta temporal del AII a un pulso aislado de amplitud A y duración t_p es:

$$V_o = \frac{A\tau_1}{\tau_2} e^{-t/\tau_2} \quad (2.12)$$

para $0 < t < t_p$ y

$$V_o = \frac{A\tau_1}{\tau_2} \left[e^{-t_p/\tau_2} - 1 \right] e^{-(t-t_p)/\tau_2} \quad (2.13)$$

para $t > t_p$. Así pues, el tiempo de respuesta depende de τ_2 y la amplitud depende de τ_1/τ_2 .

La ganancia de modo común a modo diferencial de la etapa frontal (seguidores) del circuito BAI es del tipo

$$G_{DC}(\text{BUFF}) = \frac{As^2 + Bs}{Ds^4 + Es^3 + Fs^2 + Hs + K} \quad (2.14)$$

donde

$$A = (C_{1A} R_{1A} C_{2A} R_{2A} - C_{1B} R_{1B} C_{2B} R_{2B}) \quad (2.15)$$

$$B = (C_{1A} R_{1A} + C_{1A} R_{2A} - C_{1B} R_{2B} - C_{1B} R_{1B}) \quad (2.16)$$

y D , E , F , H y K son expresiones complejas que relacionan diversas constantes de tiempo RC .

La ganancia G_{DC} total del BAI es,

$$G_{DC} = G_{DC}(\text{BUFF}) G_D(\text{AI}) + G_C(\text{AI}) \quad (2.17)$$

donde $G_D(\text{AI})$ y $G_C(\text{AI})$ son, respectivamente, las ganancias de modo diferencial y de modo común del amplificador de instrumentación.

La ecuación (2.14) muestra un comportamiento tipo paso banda con pendientes de segundo orden a ambos lados. En los factores A y B se puede observar que un apareamiento de las constantes de tiempo conlleva $G_{DC} = 0$. En caso contrario, una respuesta en frecuencia que sea estrecha conlleva un comportamiento temporal largo. Es decir, a menor apareamiento, mayores son la amplitud y duración de la respuesta transitoria.

De (2.16) y (2.17) se deduce también que los efectos de desapareamiento serán más graves en la estructura BAI pues en su respuesta intervienen las resistencias y condensadores de su etapa frontal mientras que en el AII interviene sólo el desapareamiento de las resistencias de la etapa diferencial (que se puede ajustar a baja frecuencia para un CMRR óptimo).

2.3.2 Comprobación experimental

La figura 2.15 muestra el sistema de medición diseñado para comparar la respuesta de los dos amplificadores. La señal inyectada en modo común o en modo diferencial proviene del generador de funciones GF232 (señal cuadrada) o de la salida del analizador de espectros HP3582 (ruido blanco). Este último obtiene la función de transferencia respectiva, $G_C(f)$ y $G_D(f)$, y un ordenador 486DX4 adquiere los resultados mediante una tarjeta GPIB. Con el osciloscopio PMM3382 se observan las señales de entrada y salida del amplificador bajo prueba.

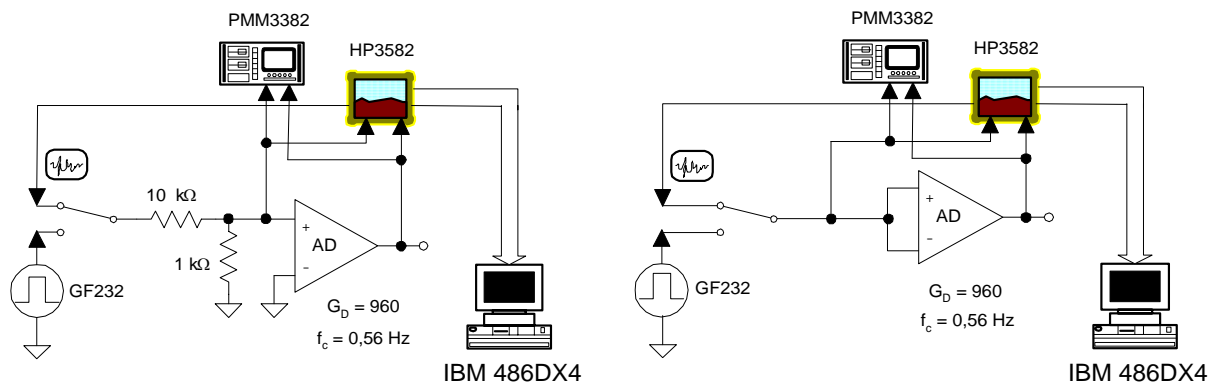


Figura 2.15 Esquema de bloques del sistema de medición de la respuesta en modo diferencial (a) y en modo común (b) de los amplificadores de la figura 2.14.

Los datos utilizados para calcular $G_D(f)$ y $G_C(f)$ en cada margen de frecuencia medido son aquellos para los que se obtuvo una función de coherencia espectral mayor de 0,97. En todos los casos se ha usado la ventana de Hanning y se han promediado 32 espectros en la banda de continua hasta 2,5 Hz, 32 espectros en la banda de continua hasta 10,16 Hz y 64 espectros en la banda de continua hasta 2,5 kHz.

Un segundo experimento es aplicar una señal cuadrada de 0,1 Hz en modo común. Se observa en un osciloscopio el comportamiento transitorio de la salida de ambos circuitos, y se midió el tiempo que la señal de salida tardaba en alcanzar su valor estacionario.

El amplificador diferencial (AD) bajo prueba ha sido cada uno de los circuitos AII y BAI, realizado con amplificadores operacionales TL084. Los valores de los componentes de los

circuitos AII y BAI se muestran en la figura 2.16. Las tolerancias de resistores y capacitores eran del 5 % y 1 % respectivamente.

Las dos estructuras se han diseñado con ganancia diferencial igual a 960, frecuencia de corte pasa altos de 0,56 Hz y CMRR = 80 dB a 50 Hz. De hecho, el amplificador de instrumentación (AI) de la figura 2.14(b) usa los mismo elementos de 2.14(a), exceptuando la red integradora formada por R_5 y C_1 . En el terminal no inversor del cuarto amplificador operacional (que funciona entonces como seguidor de tensión) se ha incorporado el ajuste de cero.

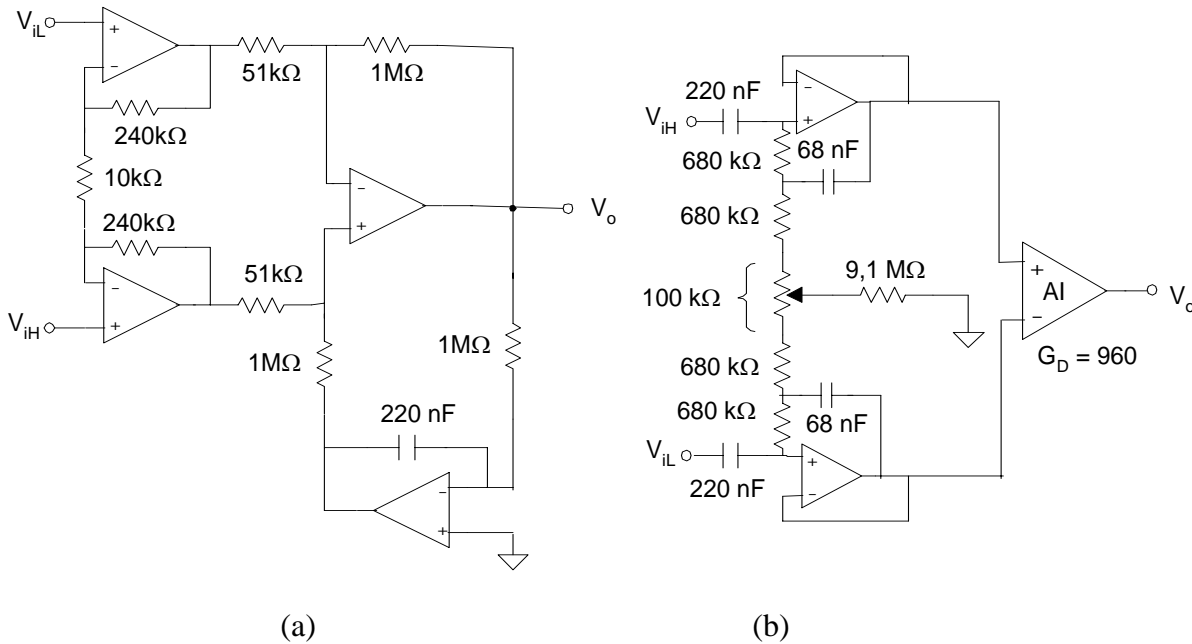


Figura 2.16 Amplificadores con los valores de sus componentes: (a) AII (b) BAI.

La figura 2.17(a) muestra el módulo de la ganancia diferencial en el intervalo de continua a 10,16 Hz (resolución espectral de 0,08 Hz). Los dos circuitos tienen igual frecuencia de corte a -3 dB, de acuerdo con el diseño. En consecuencia, el tiempo de respuesta frente a las señales diferenciales es el mismo.

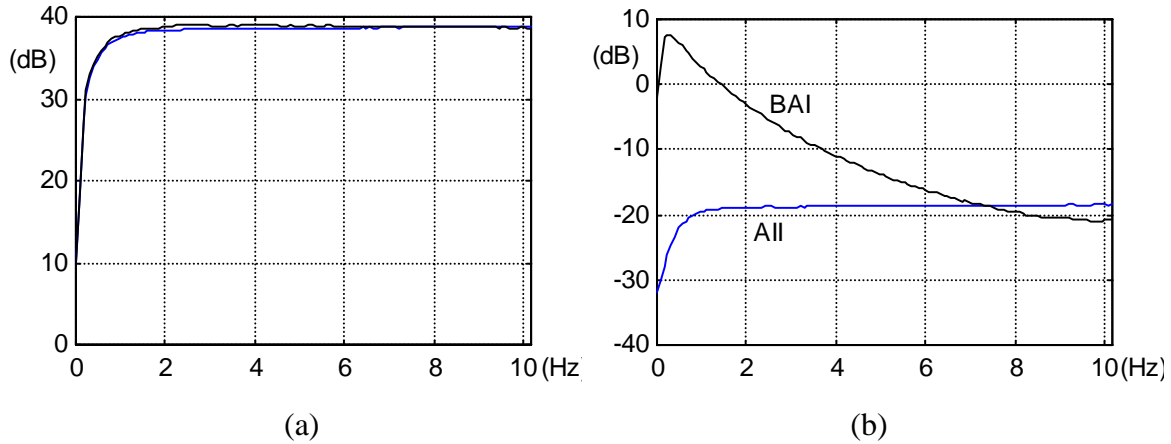


Figura 2.17 Ganancias hasta 10,16 Hz para los dos amplificadores analizados.

(a) Ganancia a modo diferencial $G_D(f)$ (b) Ganancia a modo común $G_C(f)$.

La ganancia en modo común total $G_C(f)$ respectiva se muestra en la figura 2.17(b). El comportamiento es dispar: paso alto para el AII y pasa banda para el BAI, de acuerdo con la predicción teórica (ecuaciones (2.9) y (2.14)). La ganancia en modo común del BAI a bajas frecuencias es de 7 dB, debido a la tolerancia de los componentes pasivos. A unos 7,5 Hz, dicha ganancia pasa a ser menor que la del AII. El estrecho ancho de banda de la respuesta en frecuencia del circuito BAI implica una respuesta transitoria más larga que la del AII frente a los artefactos que aparezcan en modo común.

A frecuencias mayores de 10 Hz el comportamiento de ambos circuitos es muy parecido. Pero los artefactos de modo común tienen muy poca energía a estas frecuencias. El tiempo de respuesta al aplicar señales cuadradas es de 2 s para el AII ($\tau = 0.2$ s), mientras que para el circuito BAI no es posible observarlo en el osciloscopio pues duraba más de 5 s. Esto confirma los resultados obtenidos en la respuesta en frecuencia. Obsérvese que la constante de tiempo no coincide en ninguno de los dos circuitos con la frecuencia de corte en modo diferencial (0.56 Hz).

Este análisis teórico y experimental muestra que amplificadores diferenciales con igual respuesta en modo diferencial y CMRR pueden tener una respuesta transitoria en modo común muy diferente y que a su vez esta respuesta transitoria depende del apareamiento de los componentes pasivos. La estructura AII es preferible por su menor tiempo de respuesta frente a los artefactos en modo común, que es un aspecto de gran interés en la monitorización ambulatoria

de señales bioeléctricas [Vázquez y Pallàs, 2000a]. Por esta razón, ésta ha sido la estructura incorporada en los equipos de biotelemedicina diseñados por nuestro grupo [Ramos, Vázquez y Pallas, 2000a; Ramos, Vázquez y Pallas, 2000b].

2.4 Consideraciones sobre el muestreo y sobremuestreo en el ECG

Las frecuencias de muestreo (128 Hz a 250 Hz) en los holters convencionales no son adecuadas para cuantificar la escasa variabilidad del intervalo QT y la dinámica de adaptación del QT ante cambios en la frecuencia cardíaca. Esto es debido a la limitada capacidad de almacenamiento disponible en dichos equipos. Para estimar mejor la variabilidad del intervalo QT hay que aumentar la frecuencia de muestreo disponible en dichos equipos. La solución actual consiste en sobremuestrear el ECG [Speranza y col., 1993] aunque no permite resolver mejor los rasgos que la señal de ECG original puede proporcionar. Se ha estudiado con anterioridad [Merry, 1990; Abboud y Barnea, 1995] el efecto negativo de las frecuencias de muestreo bajas para el análisis de la HRV en registros de poca variabilidad, pero no se ha encontrado algo similar para QTV.

El objetivo de los dos siguientes apartados será evaluar el error cometido en la estimación de la variabilidad de los intervalos RT_m, RT_e y QT al muestrear y sobremuestrear a varias frecuencias una señal de ECG artificial con variabilidad nula.

2.4.1 Influencia de la frecuencia de muestreo en la variabilidad del QT

En primer lugar se estudia el efecto de la frecuencia de muestreo en las variabilidades del QT, RT_m y RT_e. Esto permitirá determinar el valor óptimo de la frecuencia de muestreo (f_s) en la adquisición. Para esto se realizan 2 experimentos.

En el primero se adquiere la señal de ECG almacenada en un generador programable (HP33120A) a diversas frecuencias de muestreo. La amplitud de la señal es de 1V y su frecuencia es constante e igual a 1 latido/s. Para cada frecuencia de muestreo, se extrae un latido patrón de dicha señal y se repite 120 veces a la frecuencia de 1 latido/s. Por tanto, la variabilidad de todos los intervalos cardíacos en la señal anterior es nula.

La señal de ECG anterior se filtra pasobajo a 20 Hz (Butterword bidireccional de orden 2). La relación señal a ruido de la señal filtrada es de 80,7 dB para cada frecuencia de muestreo. Para la detección de los puntos característicos R, Tm, Q, y Toff se han usado los algoritmos analizados en el apartado 3.1. Finalmente se obtienen las series temporales RTm, RTe, QT y RR en milisegundos.

Se observa (tabla 2.3) que el error en la variabilidad de los intervalos RTm, RTe y QT disminuye, a medida que aumenta f_s . Para f_s iguales o mayores a 1000 Hz, la variabilidad es menor en el intervalo RTm, aunque su dispersión es mayor en comparación con el resto de intervalos, debido a que, en esta morfología, el pico de la onda T está menos definido que el final. No obstante, no se pueden sacar conclusiones generales porque la estimación de Tm y Te dependerá de la morfología de la onda T, y por tanto, de la morfología y duración de los potenciales de acción. En general, el error en todos los intervalos no disminuye tanto como para justificar los requerimientos de memoria y velocidad, que conllevan el muestrear a más de 1000 Hz.

f_s [Hz]	STD(RTm) [ms]	STD(RTe) [ms]	STD(QT) [ms]
250	2,2	2,0	2,4
500	1,3	1,5	1,9
1000	1,0	1,4	1,8
2000	0,9	1,4	1,8
4000	0,8	1,4	1,8

Tabla 2.3 Desviación estándar de intervalos RTm, RTe y QT a varias frecuencias de muestreo para la señal patrón con variabilidad nula.

En el segundo experimento se estima la variabilidad en señales muestreadas a 4 kHz, procedentes de tres voluntarios durante una prueba de respiración periódica. Las señales adquiridas se filtran con una banda de paso entre 0,5 Hz y 20 Hz y se diezman para obtener señales equivalentes a las que se hubiera obtenido mediante muestreo a las frecuencias de interés. Luego se obtienen los puntos característicos y finalmente las series temporales.

En la tabla 2.4 se puede observar que el resultado es similar al del primer experimento. Es decir, a medida que aumenta la frecuencia de muestreo, la variabilidad decrece. La diferencia

con el caso anterior radica en que en estos sujetos debe existir una pequeña variabilidad fisiológica.

f_s [Hz]	Sujeto No.	STD(RT _m) [ms]	STD(RT _e) [ms]	STD(QT) [ms]
250	1	3,1	5,0	7,5
	2	2,7	3,4	3,8
	3	2,9	3,1	3,4
500	1	2,7	3,3	3,9
	2	2,1	2,4	2,9
	3	1,9	2,4	2,6
1000	1	2,6	3,1	3,7
	2	2,1	2,3	2,9
	3	1,9	2,2	2,6
2000	1	2,6	3,2	3,7
	2	2,0	2,2	2,8
	3	1,9	2,2	2,5
4000	1	2,6	3,1	3,7
	2	2,0	2,2	2,8
	3	1,9	2,2	2,5

Tabla 2.4 Desviación estándar de intervalos RT_m, RT_e y QT para diversas frecuencias de muestreo en tres sujetos cuando respiraban periódicamente.

La disminución de la variabilidad no es proporcional entre los diferentes sujetos, lo cual puede ser debido a la variabilidad de morfología existente. La variabilidad de los intervalos por sujeto aumenta en el orden RT_m, RT_e y QT.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en ambos experimentos, se ha decidido usar la frecuencia de muestreo de 1000 Hz para estimar la variabilidad en los intervalos RT_m, RT_e y QT.

2.4.2 Influencia del sobremuestreo en la variabilidad del QT

En este apartado se estudia el proceso inverso al del apartado anterior. Es decir se estima el error cometido al sobremuestrear el ECG. Primeramente se realiza el sobremuestreo a diversas

frecuencias (500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz y 4000 Hz) sobre la misma señal de ECG sintetizada a razón de 250 Hz muestras/s y filtrada pasobajo ($S/N = 80,7$ dB). Después se repite el estudio para los registros de los 3 sujetos sanos que respiraban de forma periódica, en las cuales la variabilidad no es cero.

a) ECG con variabilidad nula

Se observa (tabla 2.5) que al aumentar la frecuencia de sobremuestreo también disminuye la variabilidad en los 3 intervalos, aunque en menor cantidad que en la señal directamente muestreada (tabla 2.3). Para frecuencias de sobremuestreo (f_0) de 1000 Hz o mayores, se observa un ligero cambio en el intervalo RTm, debido a la forma redondeada del pico de la onda T. En el resto de los intervalos se mantiene constante.

f_0 [Hz]	STD(RTm) [ms]	STD(RTe) [ms]	STD(QT) [ms]
250	2,2	2,0	2,4
500	1,4	2,0	2,1
1000	1,2	1,9	2,0
2000	1,1	1,9	2,0
4000	1,0	1,9	2,0

Tabla 2.5 Desviación estándar de intervalos RTm, RTe y QT para diferentes frecuencias de sobremuestreo (f_0).

b) Registros en sujetos sanos con respiración periódica

Se observa en todos los sujetos (tabla 2.6) que al aumentar la frecuencia de sobremuestreo, la variabilidad disminuye en los tres intervalos. No obstante, si se comparan las tablas 2.4 y 2.6, para cada sujeto se observa que la variabilidad en el proceso de sobremuestreo es mayor que el del muestreo.

f_0 [Hz]	Sujeto No.	STD(RT _m) [ms]	STD(RT _e) [ms]	STD(QT) [ms]
250	1	3,1	5,0	7,5
	2	2,7	3,4	3,8
	3	2,9	3,1	3,4
500	1	2,8	4,9	5,1
	2	2,2	2,9	3,3
	3	2,1	2,7	2,7
1000	1	2,7	4,9	5,0
	2	2,2	2,8	3,2
	3	2,1	2,7	2,7
2000	1	2,7	4,9	4,9
	2	2,1	2,8	3,1
	3	2,1	2,6	2,6
4000	1	2,7	4,8	4,9
	2	2,1	2,8	3,1
	3	2,0	2,6	2,6

Tabla 2.6 Desviación estándar de intervalos RT_m, RT_e y QT en 3 sujetos con respiración periódica para diferentes frecuencias de sobremuestreo (f_0) de la señal original de 250 Hz.

Los resultados obtenidos en ambos experimentos sugieren emplear el sobremuestreo del ECG cuando no existe otra alternativa que usar señales muestreadas a frecuencias bajas, como es el caso típico de la mayoría de las señales procedentes de holvers comerciales. Sin embargo, el sobremuestreo no obtiene la precisión proporcionada por una frecuencia de muestreo alta.

Teniendo en cuenta los resultados de ambos experimentos y a pesar de que se observa poca diferencia por encima de 500 Hz, se ha decidido escoger la frecuencia de sobremuestreo de 1000 Hz como solución de compromiso para todas las estimaciones de QT teniendo en cuenta la variabilidad en la morfología entre pacientes, y dejando un margen de seguridad para casos de menor variabilidad en el QT [Vázquez, Ramos, García y Pallàs, 2000d].

2.5 Conclusiones

En este capítulo se han obtenido resultados importantes que constituyen aportaciones para la obtención del ECG ambulatorio. Se han demostrado las ventajas del uso de los sistemas telemétricos y se han diseñado dos sistemas para el trabajo experimental de la tesis que han permitido registrar a pacientes en condiciones ambulatorias fuera y dentro del hospital.

En el apartado 2.2 se ha demostrado que no es posible separar los artefactos en el ECG midiendo simultáneamente las señales de biopotencial e impedancia. La caracterización de los artefactos de movimientos ha mostrado un efecto no lineal entre las variaciones de potencial de contacto e impedancia, siendo la variación relativa del potencial mayor que la de la impedancia.

En el apartado 2.3 se ha determinado la estructura del amplificador que ofrece una respuesta transitoria más rápida frente a señales en modo común como pueden ser algunos artefactos durante monitorización ambulatoria.

En el apartado 2.4 se ha demostrado que la frecuencia de muestreo de 1000 Hz es adecuada para el análisis de la QTV y otras estimaciones, cuando la variabilidad es escasa e incluso nula. También se ha demostrado que la estimación es mejor mediante el muestreo a alta frecuencia que con el sobremuestreo. Todos estos aspectos han establecido la metodología a seguir para poder pasar a la fase de análisis con una mejor calidad de la señal registrada. Esta metodología consiste en:

- Muestrear el ECG a 1000 Hz.
- Emplear la estructura AII para minimizar los artefactos a modo común.
- Monitorizar utilizando la telemetría multicanal
- Registrar ECG de larga duración durante el período de sueño.

Capítulo 3. Obtención de series temporales a partir del ECG

En el capítulo 1 se ha planteado la ventaja que proporciona el estudio combinado de los intervalos RR y QT para el diagnóstico cardíaco y la predicción de SCD. También se ha mencionado la dificultad de obtener el intervalo QT (inicio de Q a final de T), y se ha planteado como alternativa usar otras estimaciones más fiables como son RTm (pico de R a pico de T) y RTe (pico de R a final de T), siempre en el supuesto de que no existan anomalías en la conducción auricular.

En el capítulo 2 se ha estudiado la estructura con mejores prestaciones para amplificar y filtrar la señal de ECG ambulatoria y se ha determinado la frecuencia de muestreo adecuada en el análisis del QT. El filtrado que realiza dicha estructura (AII) no es suficiente para minimizar las derivas en la línea base y las diversas fuentes de interferencias, como por ejemplo, la de la red eléctrica industrial. Por ello se requiere realizar un filtrado adicional que aumentaría la relación señal a ruido (S/N) en el ECG. Este filtrado se considera una etapa previa a la obtención de las series temporales de interés.

En este capítulo se estudia sobre todo el siguiente paso, que es la obtención de las series temporales RR, RTm y RTe, para lo cual es necesario estimar los puntos característicos R, Tm (pico de onda T) y Te (final de T), a partir de la señal de ECG almacenada sobre cualquier soporte de memoria, o la obtenida en tiempo real. Cada caso plantea diferentes problemas relativos a la velocidad de cálculo, y eliminación de ruidos e interferencias, entre otros.

La detección de la ondas R es la primera etapa y la más importante. Se puede realizar mediante técnicas hardware o software, que se basan en las dos características esenciales del complejo QRS: es una onda de gran amplitud y con transiciones bruscas. En [Friesen y col., 1990] se comparan diferentes tipos de detectores QRS software y se llega a la conclusión de que no existe detector perfecto que se adapte a todas las situaciones posibles de ruido.

La segunda etapa es determinar Tm (máximo de onda T) o Te (final de onda T). Si se desea obtener el QT, se deberá determinar además, el punto Qon (inicio de onda Q). Finalmente se determinan las series de intervalos, mediante las diferencias de estos puntos, por ejemplo, $RTm(n) = Tm(n) - R(n)$, donde n es el número de latido.

Para que el análisis de la variabilidad de intervalos sea válido, se debe verificar que para cada latido detectado exista la onda P. En caso contrario, el tratamiento dado a la onda detectada es equivalente al de un artefacto en la posición correspondiente en la serie temporal.

En la práctica, los algoritmos de detección más sofisticados no están exentos de fallos, y al obtener las series temporales aparecen artefactos, por lo que se hace necesario detectarlos y eliminarlos. Este proceso se analizará al final de este capítulo.

3.1 Detección de puntos característicos

El objetivo del presente apartado es describir los diferentes algoritmos propuestos para detectar los puntos característicos necesarios para definir las series QT, y comparar su comportamiento con otros existentes al aplicarlos a señales de bases de datos comerciales.

3.1.1 Detección de complejos QRS

La detección de complejos QRS se realiza por métodos no sintácticos, sintácticos e híbridos. Los métodos sintácticos [Pietka, 1991] se basan en aplicar reglas sintácticas previamente definidas según la morfología, duración y secuencias posibles de aparición de las ondas del ECG. A partir de estas reglas mediante una inferencia gramatical en el segmento de ECG analizado, se determinan los puntos característicos de estas para cada tipo de patrón. Los métodos sintácticos se emplean poco debido a su baja velocidad de detección.

Los métodos no sintácticos son los más empleados y se basan en el esquema básico (figura 3.1(a)) compuesto por el preprocesador y la regla de decisión [Ligtenberg y Kunt, 1983]. El preprocesador resalta a los complejos QRS y elimina el ruido, artefactos y demás ondas del ECG. El preprocesador consta de dos etapas: filtrado lineal y transformación no lineal. La regla de decisión es la encargada de verificar si ha ocurrido un QRS, que es cuando la señal de salida del preprocesador sobrepasa un cierto umbral (fijo o adaptativo). Para más detalles ver [Pahlm y Sörnmo, 1984]. Los métodos híbridos son combinaciones de los métodos sintácticos y no sintácticos [Birman, 1982].

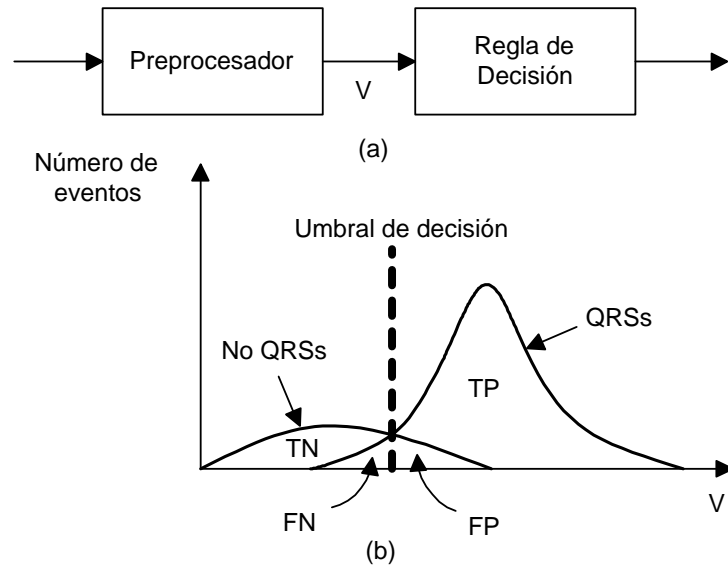


Figura 3.1 (a) Diagrama de bloques de un detector de QRS no sintáctico (b) Distribución genérica a la salida del preprocesador. FP: Falsos positivos, FN: Falsos negativos, TP: Verdaderos positivos TN: verdaderos negativos (TN).

La figura 3.1(b) muestra una distribución posible en la salida V del preprocesador, de los eventos QRS ciertos y los falsos debidos a artefactos y ruido. La selección del umbral de decisión define los latidos perdidos (región de falsos negativos, FN) y los latidos detectados erróneamente (región de falsos positivos, FP).

Este tema ha sido abordado extensamente en la literatura, donde puede encontrarse una enorme variedad de algoritmos propuestos. También existen varios estudios comparativos sobre detectores de QRS [Friesen y col., 1990; Pascual y col., 1996; López y col., 1998], en los cuales se evidencia la ausencia de un algoritmo capaz de separar todos los problemas presentes.

En este trabajo se emplea el método propuesto por Petrucci y col. [Petrucci, Viganò y Taddei, 1990] que se basa en la hipótesis de que durante el QRS las pendientes positiva y negativa deben estar por encima de un umbral dentro de un intervalo determinado. Este algoritmo tiene buenas prestaciones para procesamiento on-line u off-line en monitorización ambulatoria. Ahora bien, en lugar de filtrar pasobanda entre 0,05 Hz y 50 Hz, como plantea el método inicial, se ha realizado entre 10 Hz y 30 Hz, para reducir al máximo las ondas P y T así como las derivas de la línea base.

3.1.2 Detección de puntos característicos sobre la onda T

La morfología de la onda T hace que la detección de sus puntos característicos no sea tan sencilla como la de los complejos QRS. La determinación del final de la onda T es particularmente difícil. Los pasos para determinar el pico (T_m) o el final (T_e) son (a) filtrado, (b) identificación de la morfología y (c) estimación del instante de ocurrencia ó detección.

(a) Filtrado

El filtrado pasabajo (FPB) se realiza para reducir el ruido en la onda T. La mayor parte de la energía de la onda T está por debajo de 15 Hz, razón por la cual la frecuencia de corte del FPB se fija entre 15 y 40 Hz. El filtrado pasoalto (FPA) se usa para eliminar las derivas de línea base; la frecuencia de corte está entre 0,05 y 0,5 Hz. Normalmente se suelen combinar ambos filtros en un único filtro pasobanda. McLaughlin y col. [McLaughlin, Campbell y Murray, 1994] analizaron el efecto del filtrado digital en el intervalo QT en 30 casos, tomando como referencia la delimitación manual del final de onda T. Ellos sugirieron que el FPA se realizara entre 0,05 Hz y 0,25 Hz, y el FPB a 40 Hz.

(b) Identificación de la morfología

Para determinar el pico y el final de la onda T hay que reconocer la morfología. Hay cuatro tipos básicos de onda T: monofásica positiva (la más típica), monofásica negativa (T invertida), bifásica positiva–negativa y bifásica negativa–positiva [CSE Working Party, 1985]. Su identificación se hace con métodos de búsqueda de máximos y mínimos en una ventana [Laguna y col., 1990], y por técnicas basadas en reconocimiento de patrones [Froning y Froelicher, 1987; Xue y Reddy, 1996].

(c) Estimación de los instantes de ocurrencia de los puntos característicos:

c.1) Pico de la onda T (T_m , T máximo)

Para detectar el pico T_m , se han propuesto diferentes métodos como son: determinación del máximo (mínimo para T invertida) en una ventana [Meij y col., 1994], correlación con un patrón [Berger, 1997], cambio de signo de la primera derivada sobre un umbral [Merri, 1991], interpolación parabólica alrededor del máximo de onda T [Merri, 1993] y mediante ondículas [Li, Zheng y Tai, 1995]. La correlación con un patrón y el empleo de ondículas proporcionan una buena precisión, pero tienen una gran carga computacional. La interpolación parabólica se ha propuesto como una técnica para minimizar la fluctuación (jitter) en la determinación del pico de T, aunque puede ocultar información fisiológica alrededor del pico de T. Ninguna de estas técnicas tres técnicas últimas es aplicable en tiempo real.

No se ha encontrado ningún estudio comparativo sobre la influencia del ruido y la variación de la línea base en el intervalo RT_m para diferentes métodos de estimación de T_m , quizá los resultados sean similares para todos los algoritmos y dependan principalmente de la morfología de la onda T. El esfuerzo se ha centrado en comparar esta influencia entre los intervalos RT_m y RT_e . En este sentido, en [Porta y col., 1998a] se concluye que el RT_m obtenido mediante interpolación parabólica es más robusto frente a ruido blanco que el RT_e obtenido por otros dos métodos diferentes.

c.2) Final de la onda T (T_e)

Para estimar el final de la onda T se han usado, entre otros, los siguientes métodos: transición hacia una zona plana del al menos 40 ms en una ventana dependiente del RR [Algra, Brun y Zeelenberg, 1987], umbral dependiente de la amplitud del punto T_m sobre la señal original [Meij y col., 1994], umbral dependiente de la máxima o mínima pendiente sobre la señal derivada [Laguna y col., 1990], intersección de pendientes [Lepeschkin y Surawics, 1952; Ferreti y col., 1992], correlación con un patrón [Berger, 1997], métodos basados en ondículas [Li, Zheng y Tai, 1995] y métodos geométricos diversos, como por ejemplo, el cálculo de la longitud de curva [Gritzali, Frangakis y Papakonstantinou, 1989].

Los métodos basados en umbral están afectados por el ruido y son dependientes del umbral escogido. La intersección de pendientes depende del criterio de selección de la pendiente. La correlación con un patrón está afectada por el ruido y depende del patrón seleccionado. Este último y los basados en ondículas tienen una carga computacional elevada, lo cual dificulta su uso en aplicaciones en tiempo real. El método de la transformación longitud propuesto por Gritzali y colaboradores es simple pero es poco robusto al ruido.

3.1.2.1 Algoritmo para detectar el máximo de la onda T

Vistas las limitaciones en uno u otro sentido de los algoritmos propuestos en la bibliografía, se ha desarrollado un algoritmo que, siendo de computación fácil, fuera razonablemente robusto al ruido y artefactos.

El algoritmo desarrollado para determinar el pico de T consta de los siguientes pasos:

- (a) Filtrado: El FPB tiene frecuencias de corte entre 10 Hz y 30 Hz, en dependencia de la morfología y el ruido. El FPA tiene frecuencias de corte entre 0,5 Hz y 1 Hz (Butterworth, 2° orden), que es suficiente para análisis de variabilidad de intervalos [ANSI/AAMI, 1998].
- (b) Morfología: La identificación de la morfología se hace en una ventana de la señal derivada de acuerdo a la amplitud y posición de los máximos y los mínimos [Laguna y col., 1990].
- (c) Estimación del instante de ocurrencia del máximo: T_m se determina mediante un umbral fijo de cruce por cero de la señal derivada. Se ha previsto que para el caso de ondas T con más de un cruce por cero en la señal derivada, por ejemplo, ondas T bifásicas, se escoja el punto de mayor amplitud absoluta en la señal original [Sasamori y col., 1994]. No obstante todas las señales analizadas en este trabajo han sido de morfología de onda T monofásica.

3.1.2.2 Detección del inicios y finales de ondas mediante triangulación de áreas

En este apartado se estudia un nuevo algoritmo para detectar inicios y finales de ondas electrocardiográficas (no restringido, pues, a ondas T) que no requiere la elección de ningún valor empírico de umbral [García, Vázquez, Tomàs y Pallàs, 1999].

El algoritmo de triangulación presupone que no hay deriva de línea base, que los máximos (o mínimos) de las ondas están localizados y que se han identificado algunos tramos de segmentos isoeletricos. Para determinar los inicios y finales de onda, el algoritmo busca un tercer punto entre dos conocidos y fijos, de forma que el área del triángulo definido por el trío es máxima. La figura 3.2 ilustra el principio de funcionamiento del algoritmo cuando se aplica a la detección del final de la onda T.

La detección del final de la onda T parte de la identificación de dos puntos: x_{max} , después del máximo; pero dentro de la onda T y x_{ref} , situado en el segmento isoeletrico TP. Para cada una de las muestras x_i entre x_{ref} y x_{max} , se calcula el área del triángulo definido por los tres puntos. El área de dicho triángulo varía con x_i . Se identifica como final de onda aquel punto x_i que verifica que el área es la máxima para todos los puntos entre x_{ref} y x_{max} . En la figura 3.2, el punto x_i que verifica la mayor área se simboliza como T_e .

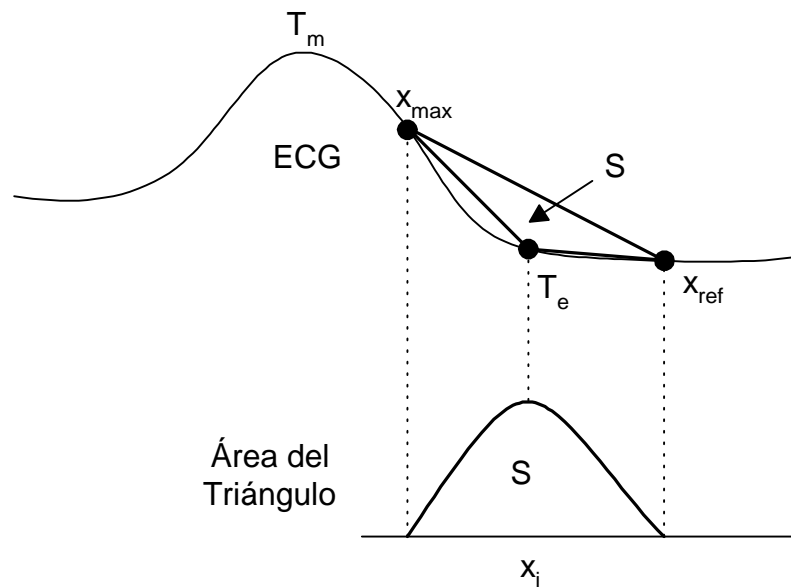


Figura 3.2 Ejemplo de detección del final de la onda T empleando el algoritmo de triangulación.

Los pasos a seguir para identificar el inicio de una onda son los siguientes:

- 1) Eliminación de la deriva de la línea base
- 2) Filtrado paso bajo de la señal para reducir ruido
- 3) Determinación de un punto en el segmento isoelectrico previo al inicio de la onda. Este punto se identifica como x_{ref} .
- 4) Determinación de un punto situado dentro de la onda y entre x_{ref} y el máximo de la onda (el mínimo en el caso de ondas de deflexión negativa). Este punto se identifica como x_{max} .
- 5) Cálculo de las áreas de los triángulos definidos para todos los puntos situados entre x_{ref} y x_{max} .
- 6) Identificación del punto con área máxima, que se corresponde con el inicio de la onda Ini_w .

Para identificar el final de una onda se siguen los mismos pasos, pero en el tercer paso se determina un punto en el segmento isoelectrico posterior al final de la onda.

El criterio para determinar los puntos x_{ref} y x_{max} para el caso de ondas monofásicas es el siguiente: x_{ref} se escogerá en una zona del segmento isoelectrico donde la derivada sea pequeña y x_{max} se escogerá donde sea mayor la derivada en valor absoluto entre el máximo (mínimo) de la onda y un valor constante que asegure que la onda aún no se ha iniciado (o ya ha acabado).

Este criterio de elección tiene la ventaja de que no emplea ningún valor basado en la forma de onda. Lo único que hay que concretar a priori son las longitudes de ventana de análisis, problema que se plantea en casi todos los algoritmos existentes. Para el caso de ondas bifásicas, el punto x_{max} debe escogerse de tal forma que la sección de onda entre este punto y x_{ref} tenga un comportamiento monofásico ya sea creciente o decreciente.

3.1.2.3 Validación del algoritmo de triangulación de áreas

El algoritmo de la triangulación se ha validado con señales de varias derivaciones pertenecientes a la base de datos europea CSE [Willems y col., 1988]. Estas han sido evaluadas con diversos algoritmos de detección de puntos característicos sobre el ECG. El período de muestreo de estas señales es de 2 ms. Para cada registro se ha seleccionado visualmente las derivaciones con el Qon más temprano y el Te más tardío. A estas 2 señales (en algún caso puede ser la misma señal) se le han detectado los puntos Qon y Te, respectivamente.

La evaluación se ha realizado en función de la media (μ) y la desviación estándar (σ) de las diferencias entre las estimaciones obtenidas mediante el algoritmo de triangulación (TG) y: (a) las estimaciones medias de expertos de la base de datos CSE (EX), o las estimaciones medias de los programas de la base de datos CSE (PG), de forma similar a la presentada por Laguna y col. [Laguna, Jané y Caminal, 1994]. Se usaron sólo los 25 registros anotados conjuntamente por los expertos y los programas. En la tabla 3.1 se presentan los resultados obtenidos para Qon y Te. Las tolerancias aceptadas por desviaciones de los expertos (σ_{ref}) [CSE working party, 1985] son 6,5 ms y 30,6 ms para el inicio de Q y final de T, respectivamente.

Reg.	Qon TG – PG (ms)	Qon TG – EX (ms)	Qon PG – EX (ms)	Te TG – PG (ms)	Te TG – EX (ms)	Te PG – EX. (ms)
Mo1	-4	-4	0	8	-4	-12
Mo6	0	-4	-4	-18	-24	-6
Mol11	0	0	0	-8	-6	2
Mol16	-6	-8	-2	-2	-4	-2
Mol21	-2	-2	0	-8	-10	-2
Mol26	-2	2	4	-8	-18	-10
Mol31	-2	-2	0	4	4	0
Mol36	-4	6	10	12	-4	-16
Mol41	-2	-4	-2	8	6	-2
Mol46	-6	-4	2	30	4	-26
Mol51	2	2	0	0	16	16
Mol56	-2	4	6	0	0	0
Mol61	-6	-2	4	4	0	-4
Mol66	-4	-6	-2	-6	-18	-12
Mol71	0	0	0	-4	-8	-4
Mol76	-4	-2	2	-6	0	6
Mol81	-2	-2	0	20	2	-18
Mol86	-2	-2	2	16	0	-16
Mol91	-4	-2	2	22	0	-22
Mol96	-4	-4	0	8	-16	-24
Mol101	4	4	0	10	0	-10
Mol106	-4	-2	2	2	-6	-8
Mol111	6	-4	-10	-56	0	56
Mol116	0	-2	-2	0	-6	-6
Mol121	4	2	-2	30	6	-24
μ (ms)	-1,84	-1,44	0,4	2,32	-3,44	-5,76
σ (ms)	3,21	3,29	3,65	17,10	8,82	16,35

Tabla 3.1 Diferencias en la estimación del inicio de Q (Qon) y final de T (Te) entre el algoritmo de triangulación (TG) y las estimaciones medias de expertos (EX) u otros programas (PG).

Se observa que los errores para Te son comparables a los cometidos por los expertos clínicos lo cual indica que, al menos para esta muestra, los resultados son válidos. El error del algoritmo de la triangulación en la detección del final de T es menor que el error cometido por los otros programas en media del error (3,44 ms de TRG frente a 5,76 ms de PG) y en desviación estándar del error (8,82 ms de TRG frente a 16,35 ms de PG).

Dado que la onda Q dura mucho menos que la onda T, se puede apreciar que proporcionalmente, el error del algoritmo es mayor en la determinación del inicio de Q que en el final de la onda T. Por esta razón, siempre que sea posible se suele prescindir de la onda Q en el análisis de variabilidad de intervalos, como es el caso de esta tesis.

3.2 Comportamiento de algoritmos para determinar el QT frente a perturbaciones

Uno de los algoritmos más citados en la bibliografía sobre la detección del final de la onda T, es el basado en umbral en la derivada [Laguna y col., 1990]. Este algoritmo parte del principio de que el segmento isoelectrico (una vez reducido el ruido y eliminada la deriva de línea base) tiene una derivada nula mientras que la derivada de las ondas electrocardiográficas no es nula. Se establece como inicio (o final) de onda aquel instante en el cual la derivada sobrepasa un cierto umbral sobre la derivada en la línea base. El umbral es una fracción de la máxima (mínima) derivada de la onda. El inicio (final) de la onda se sitúa en aquel punto en el cual la derivada desciende (supera) dicho umbral. Evidentemente, cuanto mayor sea el umbral, más próximo es el presunto inicio (final) de la onda al punto de máxima pendiente.

El objetivo de este apartado es comparar el algoritmo de triangulación con el basado en el umbral en la derivada respecto a perturbaciones usuales que afectan al ECG como son el ruido de banda ancha (actividad muscular, equipos circundantes) y las derivas en la línea base (respiración, artefactos).

3.2.1 Influencia del ruido de banda ancha

Para aplicar el algoritmo de umbral en la derivada se han empleado diversos umbrales y así verificar la influencia que tiene en ellos el ruido de banda ancha, blanco o gaussiano. Se han

escogido los umbrales del 33 %, del 10 % y del 5 % del máximo del valor absoluto de la derivada.

Para comparar la sensibilidad de ambos algoritmos frente al ruido, se considera la detección del intervalo QT [García, Vázquez y Pallàs, 2000a]. Se analizan latidos con diferentes patrones y que han sido previamente filtrados paso bajo con una frecuencia de corte de 30 Hz. Para cada patrón (figura 3.3), se determina el QT de referencia (QT_{REF}) por ambos algoritmos (Tabla 3.2). Obsérvese que salvo para el latido 4, el valor de QT_{REF} obtenido mediante triangulación cae dentro del intervalo definido por los valores obtenidos con el algoritmo de umbral en la derivada, para los tres umbrales considerados. A continuación se mide el QT (QT_{MED}) para los mismos latidos cuando están contaminados con diferentes niveles de ruido. Se ha escalado cada uno de los latidos de forma que su valor mínimo sea 0 y su valor máximo sea 1 con independencia de la morfología de las ondas. De esta forma, el margen dinámico de la señal es 1. El ruido añadido es gaussiano con media nula y desviación estándar: 0,001, 0,01, 0,03, 0,05 y 0,1. Para cada uno de estos niveles de ruido se han generado 1000 realizaciones que se han sumado a cada uno de los latidos. Tras añadir ruido, la señal se ha filtrado de nuevo a 30 Hz y se han eliminado las tendencias de la línea base.

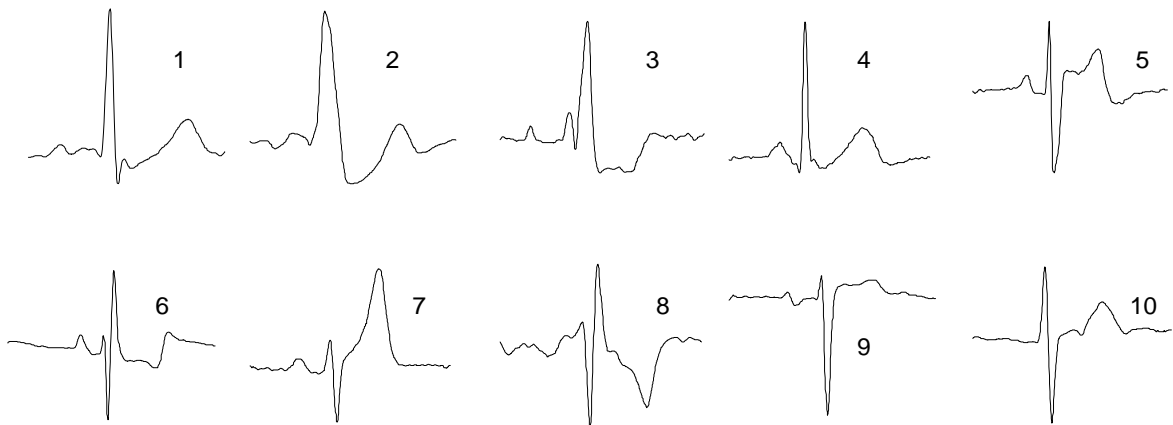


Figura 3.3 Patrones empleadas para la comparación de los algoritmos de umbral en la derivada y de la triangulación. Sujetos sanos: 1, 7, 8, 9 y 10. Sujetos enfermos: 2 al 6.

El error se evalúa comparando al QT_{REF} con el QT_{MED} para cada nivel de ruido, para cada morfología y para cada algoritmo (figura 3.4). En la tabla 3.3 se muestra el promedio del error

relativo $\left(= \left| \frac{QT_{MED} - QT_{REF}}{QT_{REF}} \right| \times 100 \right)$ para los 10 latidos considerados y en función del nivel de ruido.

QT_{REF} (ms)	Triangu- lación.	Umbral en derivada		
		33 %	10 %	5 %
Latido 1	364	360	372	374
Latido 2	412	413	442	444
Latido 3	392	388	401	408
Latido 4	377	346	355	356
Latido 5	414	404	420	426
Latido 6	504	498	508	512
Latido 7	319	313	343	352
Latido 8	360	349	384	397
Latido 9	389	376	397	400
Latido 10	349	343	355	358

Tabla 3.2 Valores del intervalo QT_{REF} para cada algoritmo y morfología en ausencia de ruido.

Nivel de ruido	Triangu- lación	Umbral en derivada		
		33 %	10 %	5 %
0,001	0,2 %	0,2 %	0,5 %	0,3 %
0,01	1,5 %	1,5 %	1,7 %	2,1 %
0,03	3,1 %	3,8 %	3,6 %	4,1 %
0,05	4,2 %	5,6 %	5,3 %	5,3 %
0,1	5,8 %	7,8 %	7,6 %	7,6 %

Tabla 3.3 Valores medios del error relativo cometido en la detección del intervalo QT según el algoritmo de detección y los niveles de ruido empleados.

En la figura 3.4 se muestran los errores en la detección del intervalo QT para cada nivel de ruido y para cada algoritmo. Para las morfologías analizadas, el algoritmo de triangulación es un poco más robusto frente al ruido que el algoritmo de umbral en la derivada, pero la mejora no es elevada y es más clara sólo cuando el nivel de ruido es alto. La principal ventaja del algoritmo de triangulación frente al de umbral en la derivada es que no necesita ningún factor empírico a priori

para su funcionamiento sino que se adapta a la forma de onda a analizar. El tiempo de cálculo es menor con el algoritmo de umbral en la derivada que con el algoritmo de triangulación.

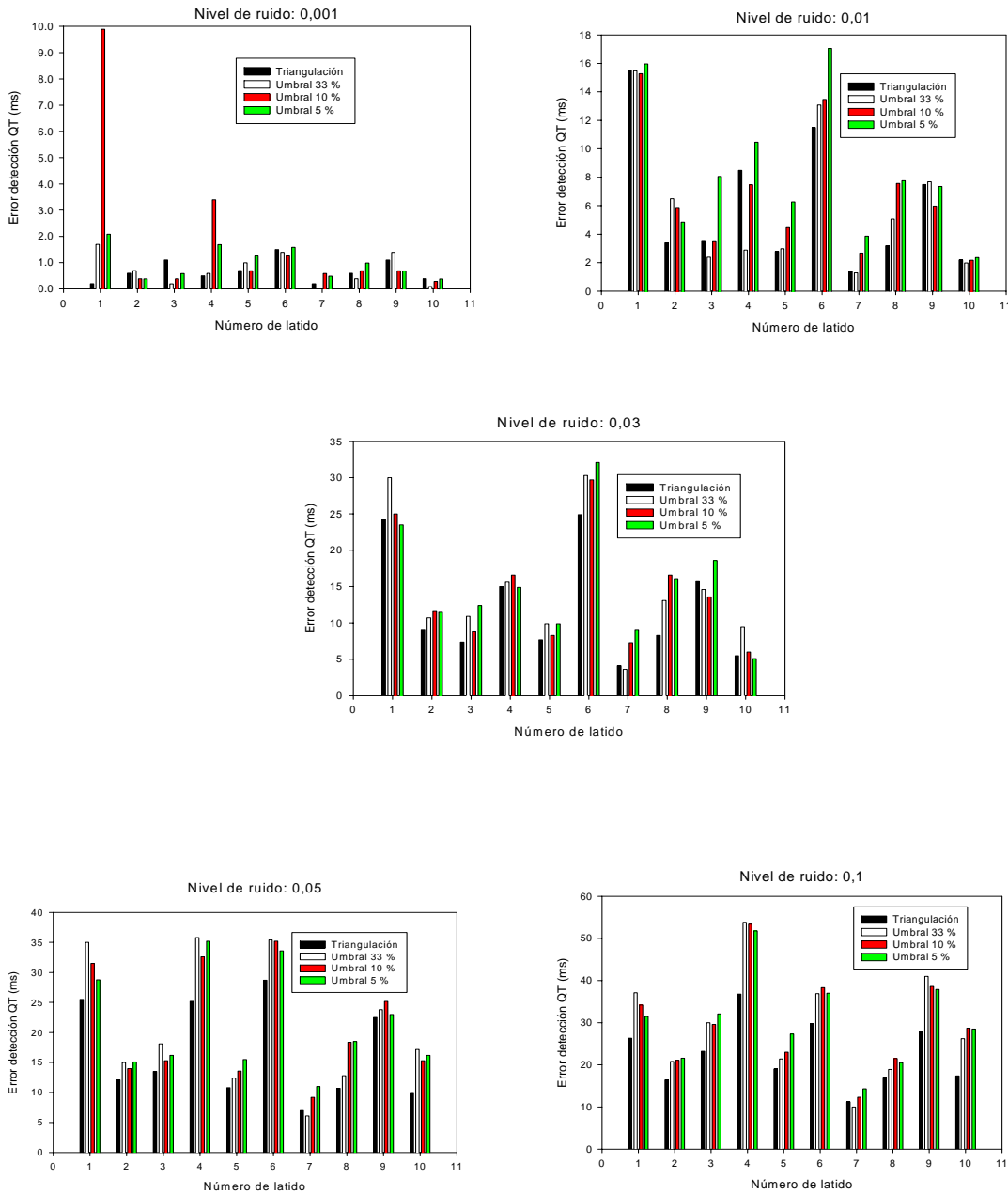


Figura 3.4 Errores en la estimación del intervalo QT (ms) en función del ruido añadido y los diferentes algoritmos para cada tipo de morfología.

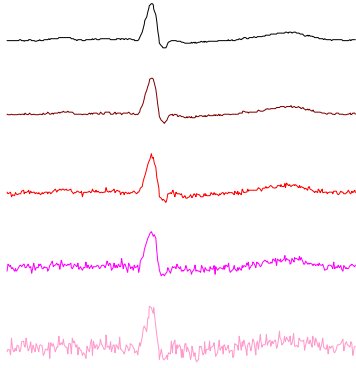


Figura 3.5 Ejemplo de realización para los diferentes niveles de ruido añadidos.

Los niveles de ruido escogidos son ciertamente muy elevados en algunos casos. La figura 3.5 muestra una realización para cada nivel de ruido para el latido 1. Los niveles altos de ruido pueden aparecer cuando el sujeto está realizando alguna actividad física o puede ser debido a interferencias. No obstante, en registros realizados en condiciones de poca actividad, el nivel de ruido será mucho más reducido.

3.2.2 Influencia de la variación de la línea base

Para estudiar el comportamiento del algoritmo de la triangulación frente a fluctuaciones de la línea base, se genera una señal artificial de 120 latidos a una frecuencia de muestreo de 2000 Hz con variabilidad de intervalos nula. Esto se verifica mediante el cálculo de la desviación estándar las series RT_{eUMB} (final de T estimado mediante derivada y umbral) y RT_{eTRG} (final de T estimado mediante triangulación). A la señal artificial se le añade derivas de línea base sinusoidal de amplitudes del 10 %, 50 %, 100 %, 200 % y 500 % de la onda R y de frecuencias 0,15 Hz, 0,25 Hz y 0,35 Hz (figura 3.6). Inicialmente, no se filtran las derivas de la línea base en las señales resultantes para poder valorar así el comportamiento de ambos algoritmos cuando existiera residuo de fluctuación de la línea base. En estas condiciones se obtiene la desviación estándar de los intervalos RT_{eUMB} y RT_{eTRG} que sirven para cuantificar el error en detección del final de la onda T. Después las tres señales artificiales con deriva de línea base añadida se filtran pasoalto a 1 Hz (Butterworth, orden 2) y de nuevo se obtienen las desviaciones estándar de los intervalos RT_{eUMB} y RT_{eTRG} correspondientes.

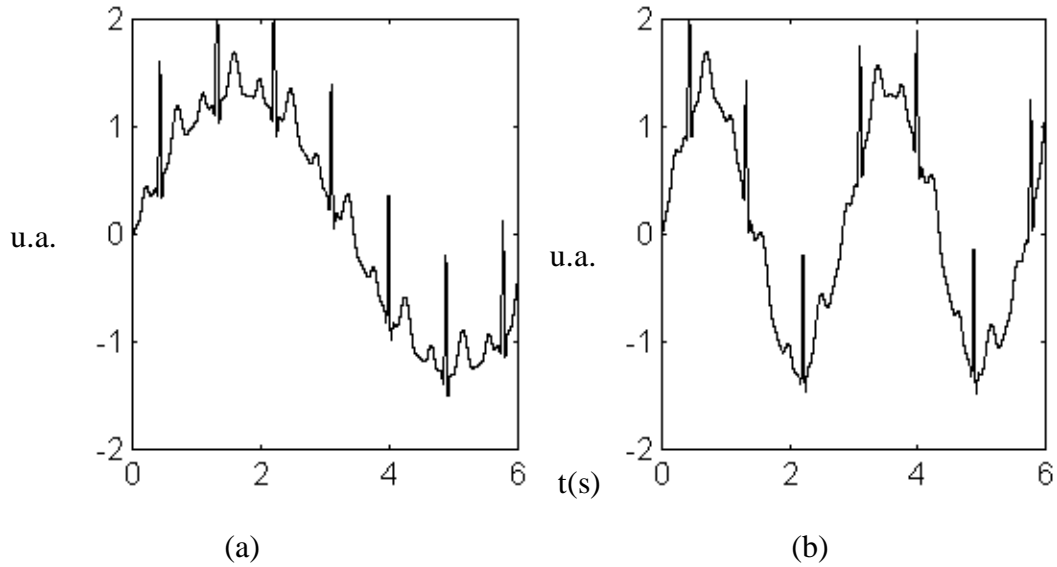


Figura 3.6 Señales artificiales con deriva de línea base sinusoidal del 50 % de la amplitud de la onda R y frecuencias de: (a) 0,15 Hz (b) 0,35 Hz.

La tabla 3.4 muestra cuando no se filtra pasoalto la señal artificial. Se observa que a medida que aumenta la amplitud y la frecuencia de la oscilación de la línea base aumenta el error introducido por ambos métodos. No obstante, el error obtenido con el algoritmo de la triangulación es menor a pesar de que, a priori, la operación de derivación incluida en el otro algoritmo de umbral, debe de reducir en cierto grado las oscilaciones de la línea base.

Amplitud (% onda R)	0,15 Hz		0,25 Hz		0,35 Hz	
	Error RTe (ms)		Error RTe (ms)		Error RTe (ms)	
	RTe _{TRG}	RTe _{UMB}	RTe _{TRG}	RTe _{UMB}	RTe _{TRG}	RTe _{UMB}
10 %	0	0,2504	0	0,2497	0	0,251
50 %	0	0,2504	0,2372	0,6071	0,2486	1,3
100 %	0	0,5245	0,2480	1,5	0,4149	4,9

Tabla 3.4 Variabilidad errónea de los intervalos RTe_{TRG} y RTe_{UMB} introducida por derivas de línea base de forma sinusoidal y con amplitud y frecuencia variables.

Cuando se filtra pasoalto a 1 Hz, el error es nulo en ambos algoritmos para las frecuencias de 0,15 Hz y 0,25 Hz. El error se empieza a notar a partir de la señal sinusoidal de línea base de frecuencia igual a 0,35 Hz y sólo para amplitudes muy altas de la deriva introducida (Tabla 3.5).

Ampl.	STD(RTe _{TRG}) (ms)	STD(RTe _{UMB}) (ms)
100 %	0	0
200 %	0	0,1890
500 %	0	0,2462

Tabla 3.5 Variabilidad errónea cuando se filtra la señal artificial con línea base de 0,35 Hz.

Aunque no se ha cuantificado, se puede señalar que cuando se producen oscilaciones (artefactos de alta frecuencia) de la línea base en el segmento TP se obtienen mejores resultados con el algoritmo de umbral en la derivada que con el algoritmo de la triangulación.

3.2.3 Influencia de la modulación de amplitud en el ECG

Para estudiar el efecto de la modulación de amplitud del ECG debido a la respiración [Pallas, Colominas y Rosell, 1989], en la determinación del intervalo QT, se sintetiza una señal modulada según:

$$ECG_{AM} = ECG(t) \times \text{mod}(t)$$

donde:

- ECG_{AM} es la señal artificial modulada en amplitud debido a la respiración.
- $ECG(t)$ es la señal artificial libre del efecto respiratorio, es decir la que correspondería a colocar los electrodos paralelos al vector cardíaco, supuesto que llevara una única dirección.
- $\text{mod}(t)$ es el factor modulador que refleja el efecto de rotación del vector cardíaco debido a la respiración. Este término se puede modelar aparte como:

$\text{mod}(t) = \cos(\alpha + \Delta\alpha \cos(2\pi f_r t))$, donde α es el ángulo que forma la derivación respecto al vector cardíaco, $\Delta\alpha$ es el ángulo que indica el giro del vector cardíaco respecto a la derivación debido a la respiración (depende de las características mecánicas del torax y de la profundidad de la respiración) y f_r es la frecuencia respiratoria del sujeto.

La simulación se ha realizado para $\alpha = 10^\circ$, $f_r = 0,15$ Hz, y $\Delta\alpha = [5^\circ, 10^\circ, 20^\circ$ y $40^\circ]$. La metodología es la misma empleada en 3.2.2. En este caso se analiza también el efecto en el intervalo RTm. Los resultados obtenidos (tabla 3.6) muestran que la variabilidad errónea es mayor con el método de umbral en la derivada. Por otra parte, se observa que para esta morfología, el error es menor en el intervalo RTe que el RTm, excepto para modulaciones considerables, que en realidad son poco comunes.

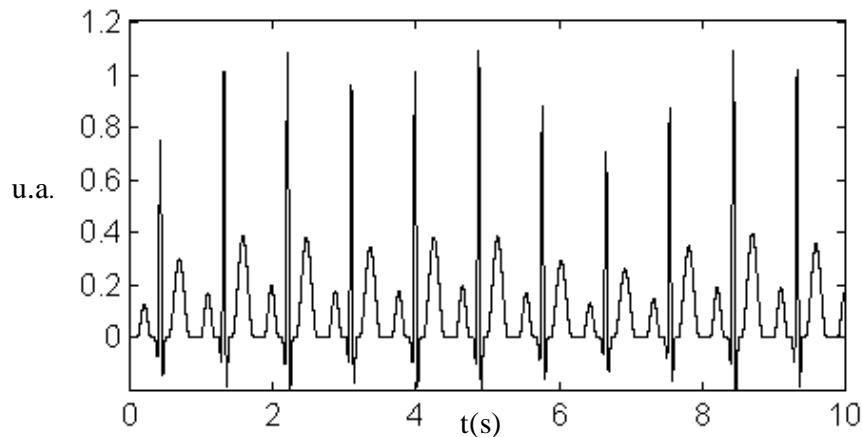


Figura 3.7 Modulación de amplitud sinusoidal del ECG para $f_r = 0,15$ Hz, $\alpha = 10^\circ$ y $\Delta\alpha = 40^\circ$.

$\alpha = 10^\circ$, $f_r = 0,15$ Hz $\Delta\alpha$	STD(RTe _{TRG}) (ms)	STD(RTe _{UMB}) (ms)	STD(RTm _{UMB}) (ms)
5	0	0,2505	0,248
10	0,1409	0,2505	0,2456
20	0,2198	0,2505	0,2505
40	0,464	0,9724	0,4398

Tabla 3.6 Variabilidad errónea introducida por la modulación de amplitud debido a la respiración.

3.3 Detección y corrección de artefactos en series temporales

Los artefactos en las series temporales obtenidas a partir de la detección de puntos característicos en el ECG son consecuencia de errores en la detección de dichos puntos debido a algunas de las causas fisiológicas o técnicas como las consideradas en el apartado anterior u otras (figura 3.8). Los artefactos en series temporales también pueden ocurrir cuando los algoritmos de detección funcionan correctamente pero los latidos no se originan en el nodo sinusal.

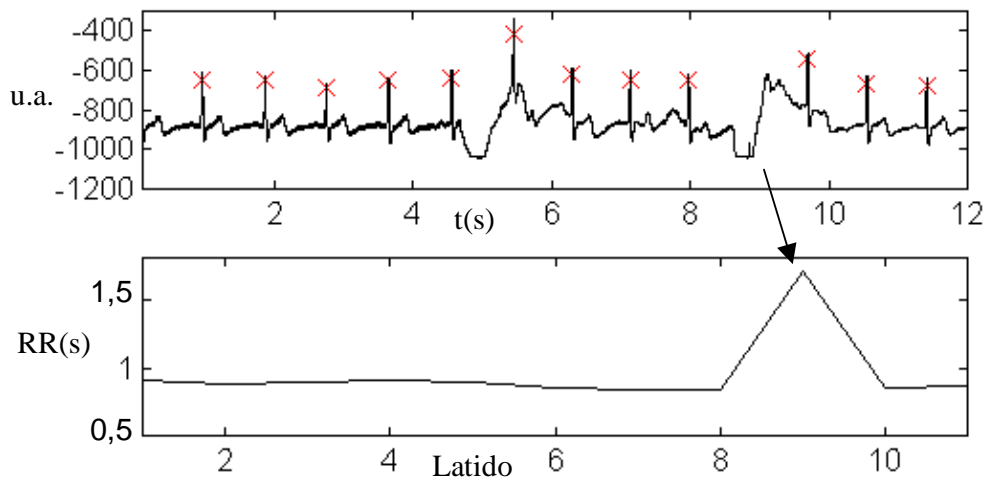


Figura 3.8 Artefactos en el ECG debidos al movimiento (superior). La detección errónea provoca un artefacto (falso negativo) en la serie RR (inferior).

Es imposible determinar, a partir de series temporales solamente, si la causa de los artefactos es de origen fisiológico o técnico. Hace falta la señal de ECG original. Si no se dispone de ésta no es posible detectar con certeza los artefactos presentes, pero los que ocurren de forma impulsiva se pueden estimar con poca probabilidad de error.

3.3.1 Detección de artefactos mediante el cálculo de la longitud

El objetivo de este apartado es describir y evaluar un método sencillo para detectar los artefactos en series temporales RR y QT, basado en el cálculo de la longitud de una señal.

La longitud (ΔL_j) entre dos muestras sucesivas obtenidas en los instantes t_j y $t_j + \Delta T$ de una señal discreta $y(t)$ (figura 3.9) es,

$$\Delta L_j = \sqrt{\Delta T^2 + \Delta y_j^2} \quad (3.1)$$

La longitud total (L) de la señal $y(t)$ en el intervalo $[t_i, t_{i+q+1}]$ será:

$$L(q, i) = \sum_{j=i}^{i+q+1} \sqrt{(\Delta T^2 + \Delta y_j^2)} = \Delta T \sum_{j=i}^{i+q+1} \sqrt{1 + \left(\frac{\Delta y_j}{\Delta T}\right)^2} = \sum_{j=i}^{i+q+1} \sqrt{1 + \Delta y_j^2} \quad (3.2)$$

donde en el último paso se ha supuesto $\Delta T = 1$. Además $\Delta y_k = y_{k+1} - y_k$ y "q" es una constante que denominada ventana. En la práctica, las señales tienen un número (M) grande de muestras, de forma que $1 \leq i \leq M - q + 1$, y $q \ll M$.

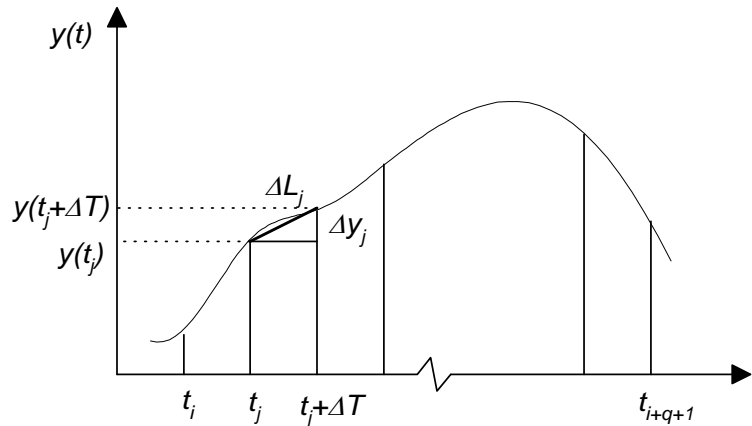


Figura 3.9 Definición de longitud de una señal.

El cálculo de la longitud del ECG se ha empleado en la detección del QRS [Gritzali, 1988] en varias derivaciones. La detección de artefactos mediante el cálculo de la longitud directamente sobre la señal de ECG, no es robusta debido a las variaciones de la amplitud de la onda R. Aquí se propone aplicar el cálculo de la longitud a la señal definida por las series temporales RR, RTm y RTe.

En el análisis conjunto de las series RR y RTm (o RTe) , puede existir alguna de las situaciones siguientes:

- a) No ocurren artefactos
- b) Artefactos solamente en la serie RTm (RTe), por ejemplo, onda T distorsionada
- c) Artefactos solamente en la serie RR, por ejemplo, ondas R no detectadas (latidos perdidos)
- d) Artefactos en ambas series, por ejemplo, ondas R mal detectadas (falsos positivos)

En el caso c) si se corrige el intervalo RR erróneo mediante interpolación entre los latidos adyacentes, que equivale a desplazar el latido hacia la posición intermedia estimada, también se debe hacer la interpolación para el intervalo RTm perdido, en aras de mantener la relación causa efecto $RR \rightarrow QT$ (figura 3.10).

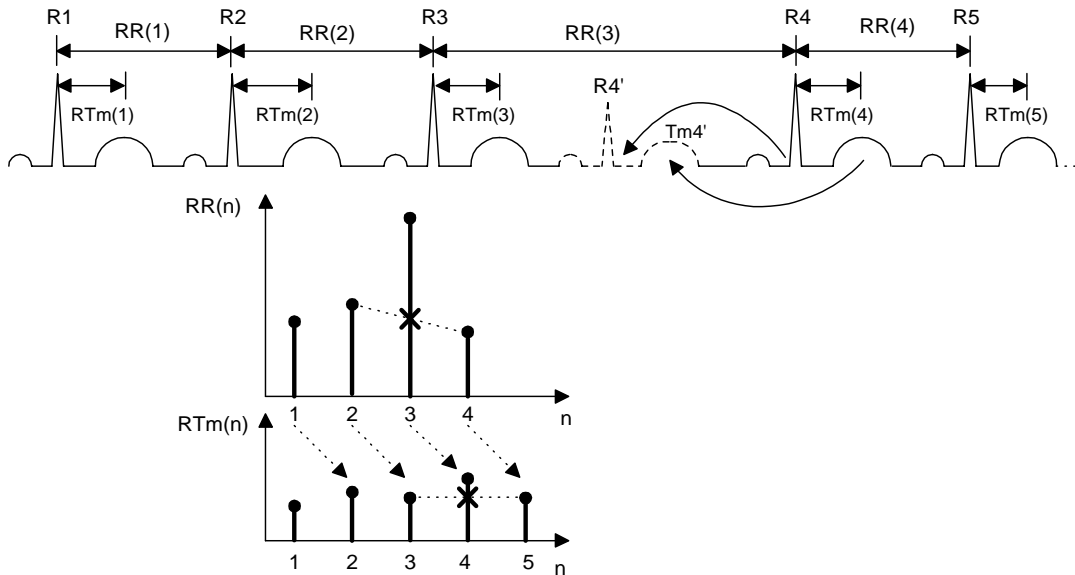


Figura 3.10 Ejemplo de la corrección del intervalo RR y del RTm correspondiente.

En cualquiera de estos casos, cuando haya un artefacto, la longitud de las series RR y QT en una ventana móvil será mayor que un umbral. El tamaño escogido de la ventana ha sido de 6 latidos, el desplazamiento de 1 latido, y el umbral se fija manualmente según:

$UMBRAL = \min(Long) \times K$, donde $\min(Long)$ es la longitud mínima entre las 6 últimas calculadas y K está entre 4 y 10 para el RR, y entre 1,5 y 3 para el RTm(o RTe), según la magnitud y velocidad de cambio de la variabilidad. Estos valores se han elegido empíricamente por observación visual.

El algoritmo finalmente delimita los inicios y finales de las zonas de artefactos, para su posterior corrección. El inicio se establece cuando se sobrepasa el umbral en sentido ascendente y el final, cuando se sobrepasa en sentido descendente. Las posiciones temporales de inicio y final tienen en cuenta la resolución temporal de seis latidos de la ventana. Con estas posiciones se entra en un programa interactivo que visualiza el ECG entre los latidos correspondientes y la serie temporal correspondiente, y que proporciona facilidades de edición. La corrección se realiza según el criterio conveniente, como se muestra en el próximo apartado.

La cuantificación del método es difícil por la naturaleza aleatoria y la gran variedad de casos que pueden surgir. Para ilustrar su funcionamiento se muestran segmentos de artefactos de registros ambulatorios de 2 sujetos sanos durante el período de sueño nocturno (figura 3.11). Se puede observar que el cálculo de la longitud con $q = 6$ separa a los artefactos de las aceleraciones y deceleraciones en el RR y en el RTm que ocurren durante el sueño y que pueden aparecer en otras circunstancias (actividad física, estímulos emocionales o reflejos de varios tipos).

3.3.2 Corrección de artefactos en series temporales

La decisión de corregir un posible segmento de una serie temporal es el paso más delicado en el proceso de análisis, y debe realizarse consultando el ECG original. No obstante, siempre puede quedar la incertidumbre de si un artefacto es de origen fisiológico o técnico.

Hay dos métodos básicos para eliminar artefactos durante el análisis de series temporales: la exclusión total de los intervalos anormales [Merri y col., 1992] y la sustitución por valores adecuados [Liao y col., 1996]. La exclusión se usa para el análisis temporal y para el frecuencial, si se excluyen pocos latidos. La sustitución se basa en reemplazar los valores anormales por otros obtenidos con criterios simples, como la media o mediana entre latidos adyacentes ó próximos [Strechman, Kuge, y Harper, 1988], o con criterios más sofisticados como las interpolaciones lineales, spline cúbicas y la modelación predictiva [Lippman y Stein, 1994]. No existen

recomendaciones específicas en la bibliografía sobre el número de artefactos que pueden ser interpolados o excluidos. A pesar de que estas técnicas persiguen la automatización del tedioso proceso de corrección manual, este sigue siendo el más frecuente [Berger y col., 1997].

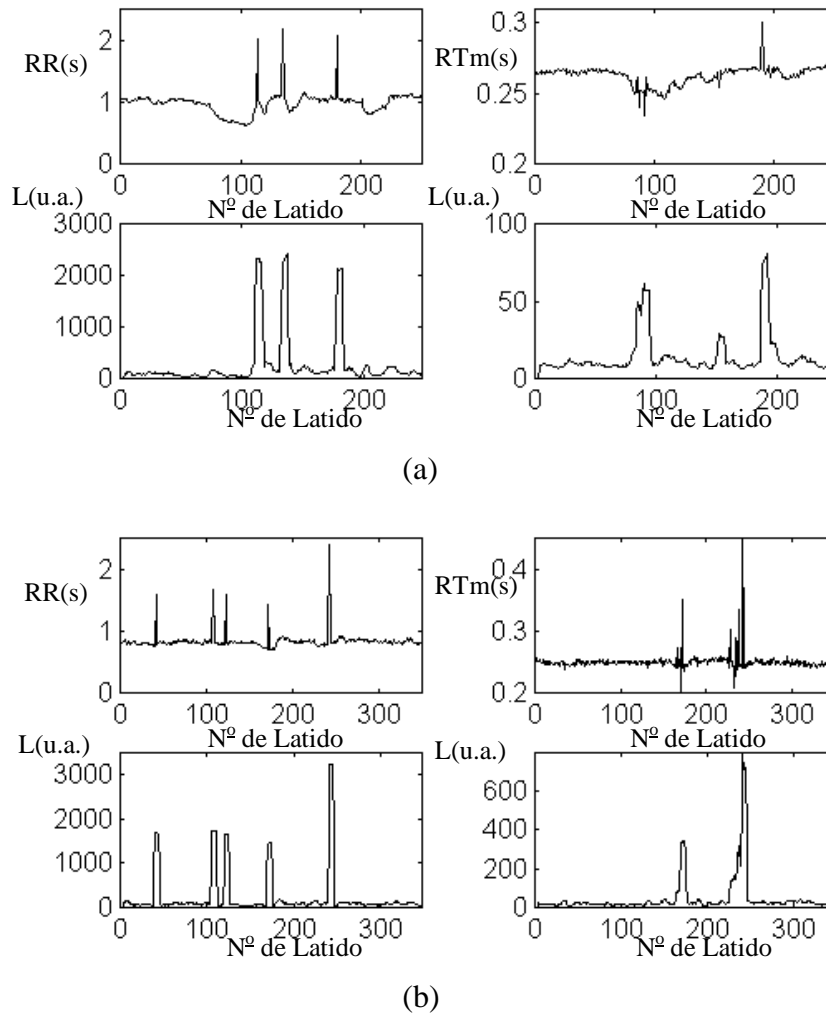


Figura 3.11. Ejemplos de detección de artefactos en series RR y RTm mediante el cálculo de la longitud de una curva.

Un tercer método consiste en la eliminar las colas del histograma de las series temporales [García y Pallàs, 1996]. En este método, se supone que dichas colas son el resultado de los artefactos.

En este trabajo se usan las tres técnicas anteriores según el problema a resolver. En segmentos con una presencia continua de artefactos, se procede a su eliminación cuando es posible emplear información de otras derivaciones. Si el objetivo es caracterizar eventos que aporten información diagnóstica, se emplea la sustitución semiautomática a partir del análisis visual del ECG, para garantizar la exactitud. El tercer método constituye la aspiración final para obtener índices robustos a artefactos que eviten el tedioso proceso de corrección, pero sin pérdida de información diagnóstica. Este método se tratará en el capítulo 4.

3.4 Conclusiones

En el apartado 3.1 se han descrito los métodos fundamentales para detectar los puntos característicos necesarios para obtener las series RR y QT. Debido a la dificultad en la detección del inicio de Q, se ha optado por estudiar los intervalos RT_m y RT_e.

Se ha analizado un nuevo algoritmo para estimar inicios y finales de ondas, que se basa en el cálculo del área de un triángulo. Por su simplicidad es adecuado para aplicaciones en tiempo real. Los errores de estimación cometidos al emplear este algoritmo están dentro de los márgenes permitidos por la norma europea y son menores que la media de los algoritmos existentes evaluados en la base de datos europea CSE.

El algoritmo de la triangulación es más robusto que el basado en umbral en la derivada en cuanto al ruido de banda ancha, las variaciones de línea base con tendencia sinusoidal y la modulación de amplitud del ECG debida a la rotación del vector cardíaco con la respiración. Por contra, aunque no se ha cuantificado, el algoritmo de la triangulación es más sensible a las fluctuaciones rápidas en el segmento TP y su velocidad de cálculo es menor.

Se ha propuesto también un método sencillo y fiable para la detectar artefactos impulsivos en series temporales mediante el cálculo de la longitud de la serie temporal. La corrección de artefactos se ha realizado consultando con el ECG original o en su defecto, mediante interpolación lineal entre latidos adyacentes. Se debe excluir el mínimo número de latidos posibles para perder la mínima información posible.

Capítulo 4. Análisis de las relaciones entre los intervalos RR y RT

En los dos capítulos anteriores se han expuesto los métodos desarrollados para adquirir el ECG ambulatorio y para obtener las series temporales RR, RT_m (pico de R a pico de T) y RT_e (pico de R a final de T), estas dos últimas, como estimaciones más fiables del intervalo QT en monitorización ambulatoria. En este capítulo se estudia el paso final que es la obtención de índices para el diagnóstico y el pronóstico del IM como causa principal de la SCD. Para simplificar la notación, se emplea el término RT abreviado para designar cualquiera de los dos intervalos RT_m y RT_e. En los capítulos anteriores se ha usado el término "QT" en muchas ocasiones para generalizar el estudio a cualquier serie que dé cuenta de la repolarización ventricular. En este capítulo el término "QT" sólo se usa para describir este intervalo propiamente dicho.

El problema básico en el estudio de las relaciones entre los intervalos RR y RT es que el RT no depende exclusivamente del RR, sino que ambos se encuentran bajo la influencia del sistema nervioso autónomo. La relación entre el RR y el RT es, por lo general, de tipo no lineal, lo que dificulta su análisis. Para solventar en parte estos problemas se plantea el análisis por separado de las relaciones RR – RT: a corto y a largo plazo.

En primer lugar se estudian los índices temporales convencionales para describir la HRV y algunos índices temporales para analizar la variabilidad del QT (QTV) y su adaptación al intervalo RR (QTA), que en muchos casos han sido empleados para los intervalos RT_m y RT_e. La adaptación del intervalo RT al RR se abrevia como RTA. Se evalúan algunos de estos índices en registros de grupos de sujetos sanos ó asintomáticos y patológicos, que han sido adquiridos de forma ambulatoria mediante los sistemas de telemetría descritos en el capítulo 2, y otros registros disponibles en las bases de datos "QT Database" y "MIT Arrhythmia Database". Nuestro esfuerzo se centra en obtener índices de variabilidad y adaptación puesto que el análisis de la duración media (alargamiento del QT ó RT medio) ha sido un aspecto ampliamente abordado en la literatura. Los sujetos patológicos registrados han presentado un infarto de miocardio reciente en su mayoría. Para todos los sujetos patológicos se ha verificado que no han ocurrido bloqueos de conducción auriculo–ventricular ni episodios de fibrilación auricular.

El análisis se realiza, fundamentalmente, durante el período de sueño, ya que existen menos artefactos con respecto al período diurno, y además permite el análisis de las series RR y RT a

largo y a corto plazo. Es necesario aclarar que en esta tesis no se realiza la corrección de los intervalos RT_m y RT_e, propuesta por Bazett originalmente para el intervalo QT [Bazett, 1920]. A pesar de que esta corrección es ampliamente utilizada, existe una gran variedad de publicaciones que han concluido que las diversas fórmulas de corrección propuestas no son válidas para todos los casos debido a que el intervalo QT no sólo depende del RR, sino de otros muchos factores [Levert y col., 1996].

Finalmente se proponen algunos índices temporales sencillos que mejoran la clasificación de ambos grupos de sujetos tanto en presencia como en ausencia de artefactos. La evaluación final de estos índices exigiría un ensayo clínico que queda fuera de los objetivos de la presente tesis.

4.1 Métodos para describir la variabilidad de los intervalos RR y QT

Los métodos e índices utilizados para describir la variabilidad de intervalos RR y QT pueden ser temporales, espectrales y no lineales. Los métodos temporales se subdividen en estadísticos y geométricos. Los métodos espectrales se subdividen en paramétricos y no paramétricos. En este trabajo interesa obtener índices para el diagnóstico y no para identificar las causas, razón por la cual no se emplean los índices espectrales. En los siguientes apartados se revisan algunos de los índices temporales más empleados para la HRV y para la QTV.

4.1.1 Índices convencionales para la variabilidad de la frecuencia cardíaca

La tabla 4.1 muestra algunos índices temporales que han sido recomendados [Task Force, 1996] para el análisis de la HRV.

La desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) es el índice más simple y el más utilizado. El índice SDNN da cuenta de todas las componentes cíclicas causantes de la variabilidad en el período de registro. La variancia (cuadrado de la desviación estándar) de una señal es matemáticamente igual a la potencia total de dicha señal. El índice SDNN calculado en un período de 24 horas cuantifica las componentes de alta y baja frecuencia en la serie RR. A medida que el período de monitorización disminuye, el SDNN estima las componentes de mayor frecuencia presentes en la serie RR en detrimento de la estimación de las componentes de más bajas frecuencias.

Indice	Unidades	Descripción
Medidas estadísticas		
SDNN	ms	Desviación estándar de todos los intervalos NN
SDANN	ms	Desviación estándar de la media de los intervalos NN, medidos cada 5 minutos durante todo el registro
RMSSD	ms	Raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos NN elevados al cuadrado
SDNN _{index}	ms	Media de las desviaciones estándares de todos los intervalos NN en todos los segmentos de 5 minutos durante el registro
SDSD	ms	Desviación estándar de las diferencias entre intervalos NN adyacentes
NN50	%	Número de pares de intervalos NN adyacentes con diferencias superiores a 50 ms en el registro completo. Hay tres variantes posibles; contar todos los intervalos RR por parejas o sólo los pares en los cuales el primer o segundo intervalo es más largo
pNN50	%	NN50 dividido por el número total de intervalos NN
Medidas geométricas		
HRV _{index}		Número total de intervalos NN dividido por la altura (Y) del histograma de todos los intervalos NN medidos en una escala discreta con bins de 1/128 s. (Ver figura 4.1 y texto)
TINN	ms	$TINN = M - N$ (Ver figura 4.1 y texto)

Tabla 4.1 Algunos índices temporales para la medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (NN: Intervalos RR procedentes del nodo sinusal).

La desviación estándar de una señal depende de su longitud (duración). Por esta razón, no se puede comparar el SDNN calculado para registros con diferente duración. Por esta razón en [Task Force, 1996] se ha recomendado cuantificar los registros en intervalos de 5 minutos (corta duración) o de 24 horas (larga duración). El principal inconveniente del SDNN es que no es robusto frente a artefactos.

Los índices SDANN y SDNN_{index} son variantes del índice SDNN para estimar los cambios del RR en intervalos mayores y menores que 5 minutos, respectivamente. Estos índices también son poco robustos frente a artefactos.

Los índices NN50 y pNN50 son más robustos frente a artefactos cuando la variabilidad del RR es normal (mayor que 50 ms), pero no indican el grado de variabilidad (alta o baja) del RR, sino más bien el número (NN50) o porcentaje de intervalos RR (pNN50) que son mayores que un umbral de 50 ms. Ambos índices presentan el problema de saturación ya que, por definición, su valor aumenta si las diferencias entre latidos RR son mayores que 50 ms, sin considerar cuán

lejos del umbral de 50 ms están las transiciones. Su comportamiento es bueno para casos de variabilidad normal, pero falla para casos de baja variabilidad (patológica) debido a que su valor aumenta injustificadamente si hay artefactos.

El índice RMSSD no satura, puesto que no compara con una referencia de 50 ms, pero no es robusto frente a artefactos. Los índices NN50, pNN50 y RMSSD estiman las componentes de alta frecuencia de las variaciones del RR.

El índice triangular (HRV_{index}) es el valor obtenido al dividir el área (integral) de la distribución (D) por el máximo de la distribución (Y). X es el intervalo NN más frecuente (moda). Cuando se construye la distribución D con una escala discreta en el eje horizontal, HRV_{index} se obtiene dividiendo el número total de intervalos NN por el máximo de la distribución (Y).

Para calcular el índice TINN se obtienen N y M a partir de una función multilínea, q , que cumpla que $q(t) = 0$ para $t \leq N$ y $t \geq M$, y tal que la integral, $\int_0^{\infty} (D(t) - q(t))^2 \times dt$ sea mínima entre todas las selecciones de N y M .

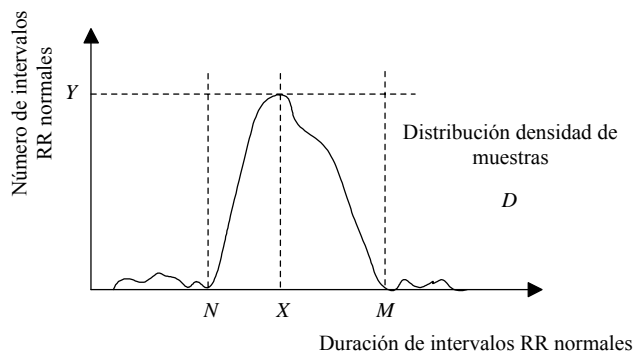


Figura 4.1 Distribución densidad de muestras (D) obtenida del histograma.

Los índices HRV_{index} y TINN guardan cierta relación con el SDNN en el sentido de que los tres cuantifican la anchura de la base del histograma; aunque su correlación con el SDNN depende de cuán gaussiana sea la distribución de los intervalos NN. Cuanto menos gaussiana sea la distribución de la secuencia RR, peor será la correlación de los índices HRV_{index} y TINN con el SDNN. Por ello es preferible interpretar estos índices como independientes de la desviación estándar, sobre todo si se consideran registros de 24 horas. La cuantificación de estos índices exige una frecuencia de muestreo del ECG uniforme ya que la frecuencia modal (eje de

ordenadas de la distribución) depende de la precisión con que se realiza la medida del intervalo RR. La ventaja de los índices geométricos es su robustez frente a artefactos. Su mayor desventaja es que requieren una cantidad elevada de intervalos NN. Además, no permiten investigar los cambios a corto plazo en la HRV.

4.1.2 Índices para describir la variabilidad del QT

Para cuantificar la QTV no existen recomendaciones como para la HRV [Task Force, 1996]. La tendencia es utilizar los mismos índices que los empleados en la HRV. En la tabla 4.2 se muestran algunos de los índices temporales para la cuantificación de la QTV que han propuesto distintos investigadores .

Las desviaciones estándares de las series QT (SDQT) sin corregir, ó QT corregida según la fórmula de Bazett (SDQTc), son los índices más empleados. Ambos índices son poco robustos frente a artefactos, y por sí solos no han demostrado ser una medida fiable para el diagnóstico de la QTV. En la bibliografía se suele atribuir la baja fiabilidad al error en la determinación del final de la onda T. Para una frecuencia de muestreo típica de 250 Hz, la resolución temporal es de 4 ms, que en muchos casos es superior a la variabilidad del QT en sujetos sanos.

Índice	Unid.	Descripción	Referencia
SDQT	ms	Desviación estándar de todos los intervalos QT	Mezilis y col., 1998
SDQTc	$ms \times s^{-1/2}$	Desviación estándar de todos los intervalos QTc	Schwartz y Wolf, 1978
SDQTc _{index}	$ms \times s^{-1/2}$	Media de las desviaciones estándares de todos los intervalos QTc en todos los segmentos de 1 minuto durante el registro	Algra y col., 1993
SDAQTc	$ms \times s^{-1/2}$	Desviación estándar de la media de los intervalos QTc, medidos cada minuto durante el registro	Algra y col., 1993
QT-RR _{index}		Media \pm desviación estándar de la serie QT/RR durante el día y la noche.	Singh y col., 1997b
QTVI		Promedio de la relación $QTVI = \lg \frac{SDQT_F^2 / QT_F^2}{SDRR_F^2 / RR_F^2}$, en segmentos RR y QT de 256 s (ver texto)	Berger y col., 1997

Tabla 4.2 Algunos índices temporales para la medida de la variabilidad del QT.

Para estimar los cambios del QTc (QT/\sqrt{RR}) en segmentos menores y mayores que 1 minuto se han utilizado los índices $SDQTc_{index}$ y $SDAQTc$ que equivalen a los índices $SDNN_{index}$ y $SDANN$ respectivamente, pero calculados en intervalos de un minuto. También son poco robustos frente a artefactos y fallan en la separación de grupos de sujetos sanos y enfermos.

Para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico, y teniendo en cuenta que el RR es el mayor determinante del QT, se han obtenido índices estadísticos a partir de:

- (a) La nueva serie obtenida del cociente de la serie QT (o alguna estimación) y la serie RR, para cada latido.
- (b) Las series QT (o alguna estimación) y RR por separado.

El índice $QT-RR_{index}$ es un ejemplo sencillo que se obtiene de la variante (a) y se expresa como la media y la desviación estándar de la serie cociente QT/RR en intervalos de tiempo determinados, por ejemplo, durante el día y la noche. La utilidad de la serie QT/RR es obvia ya que relaciona ambos intervalos, pero al mismo tiempo presenta dos inconvenientes:

- 1) El intervalo RR suele dominar el cociente QT/RR
- 2) Los artefactos en ambas series QT y RR quedan reflejados en la nueva serie.

El índice de variabilidad normalizado (QTVI) propuesto por Berger y empleado recientemente en [Vrtovec y col., 2000] es un ejemplo obtenido de la variante (b). Su obtención requiere un preprocesado previo que consiste en remuestrear a 4 muestras/s las series QT y RR y sustraer sus tendencias lineales en segmentos de 256 s. Las series RR_F y QT_F resultantes conservarán las componentes de mayor velocidad de variación, pero se pierden componentes de menor velocidad de variación, que serán las de baja frecuencias. La definición de QTVI expresa la relación logarítmica entre las variancias de ambos intervalos, normalizadas a los valores medios correspondientes elevados al cuadrado, según la expresión mostrada en la tabla 4.2. El índice QTVI es el promedio de los índices QTVI de todos los segmentos de 256 segundos en el registro total.

El índice QTVI establece la relación entre las variabilidades normalizadas intervalos RR y QT para sus componentes de variación rápida. En esta tesis se supone que la relación entre los parámetros estadísticos obtenidos de las series RR y QT (ó RT), por separado, puede aportar una información más detallada y precisa que la obtención de parámetros directamente sobre la serie cociente QT/RR.

El índice QTVI no tiene en cuenta el efecto de las componentes de variación lenta ya que son eliminadas al sustraer las tendencias lineales. Ello implica la pérdida de la información diagnóstica que aportan estas componentes. Por otra parte dicho índice no es robusto frente a artefactos.

Para estudiar las causas de la variabilidad del intervalo QT (o alguna estimación) también se emplean índices espectrales. En esta tesis solo se emplean índices temporales ya que el interés se centra en separar grupos de sujetos sanos y enfermos a partir de las relaciones de las series RTm ó RTe con la serie RR.

4.1.3 Índices utilizados para describir la adaptación del QT (QTA)

4.1.3.1 Adaptación a corto plazo

La adaptación del QT (ó alguna estimación) a corto plazo es un tema relativamente nuevo en monitorización ambulatoria. Aunque se menciona frecuentemente que el intervalo QT demora cierto tiempo en responder a cambios en el intervalo RR, sólo se ha encontrado una referencia [Singh y col., 1997a] donde se ha cuantificado los cambios transitorios en el QT cuando el RR cambia bruscamente. Esta cuantificación se hace mediante la pendiente de la recta entre el 10 % y 90 % de los valores RR y QT en aceleración y deceleración (figura 4.2). Es decir, se calculan los rangos de aceleración y deceleración para el RR, ΔRR_A y ΔRR_D , respectivamente, y los correspondientes para el QT, ΔQT_A y ΔQT_D , previa identificación de sus instantes de inicio y finales de las fases de aceleración y deceleración.

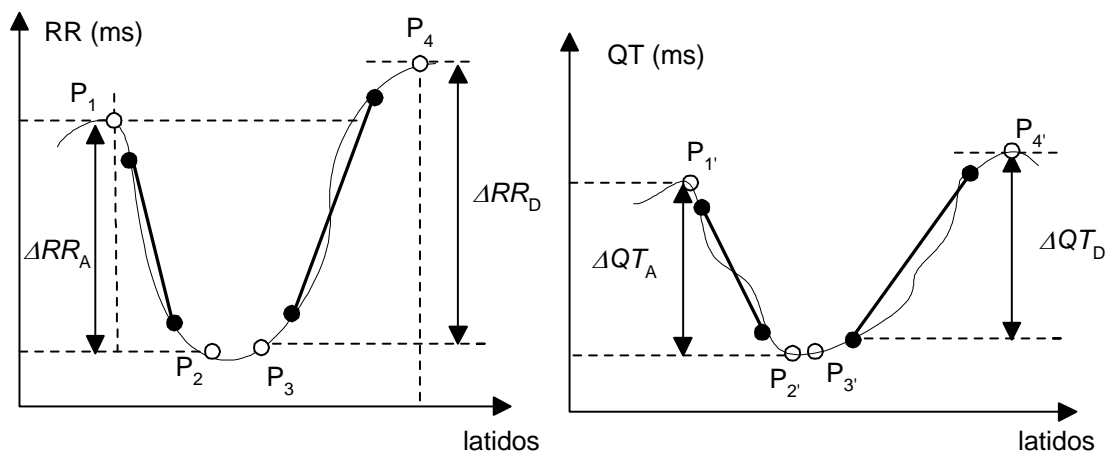


Figura 4.2 Cuantificación de la rapidez de adaptación QT – RR mediante la pendiente de entre el 10 % y el 90 % los segmentos de aceleración y deceleración.

Para cada rango de aceleración y deceleración en ambos intervalos, se obtienen los puntos (valores de RR y QT) del 10 % y el 90 %. Entre los puntos del 10 % y 90 % en cada segmento de aceleración y deceleración, se traza una recta imaginaria, cuya pendiente (negativa para los segmentos de aceleración y positiva para los segmentos de deceleración) da cuenta de la velocidad de cambio (RR – QT) en dichos segmentos. Sin embargo, esta pendiente no tiene en cuenta el grado de variación (adaptación) entre esos puntos, que puede ser considerable.

4.1.3.2 Adaptación a largo plazo

La adaptación del QT a largo plazo se cuantifica habitualmente mediante la pendiente de la recta de regresión lineal sobre pares ordenados (RR, QT) que forman una nube de puntos. El problema radica en cómo cuantificar la pendiente de la recta imaginaria que se ajusta mejor a la nube de puntos resultante (figura 4.3). La presencia de artefactos dispersa los puntos alrededor de una nube central llegando en muchos casos a formarse más de una nube. En estos casos el ajuste de la recta es peor, y por tanto la pendiente de la recta es sensible a dichos artefactos. En la figura 4.3, por ejemplo, si se calcula la pendiente de la recta 1 que se ajusta mejor a la nube central de mayor densidad de puntos, resulta ser menor que cuando se calcula la pendiente de la recta 2, que se ajusta a todos los puntos del plano (RR,QT).

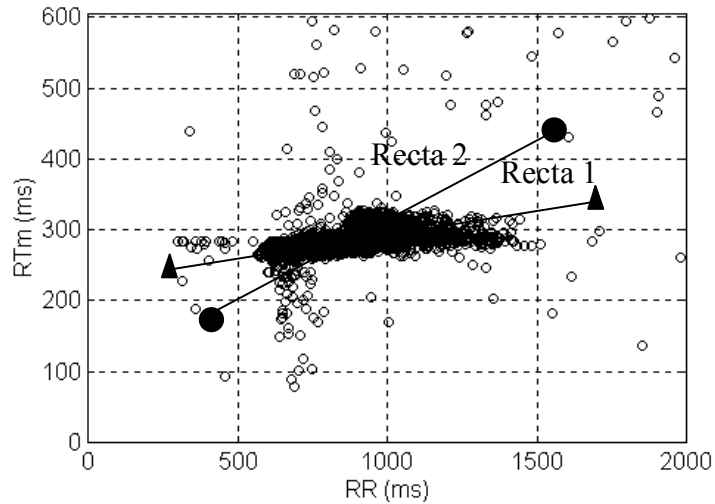


Figura 4.3 Dispersión de pares ordenados (RR, RTm) debido a artefactos en ambas series temporales.

Algunos de los métodos que se han utilizado para cuantificar la relación RR – QT son:

- (a) La pendiente de la recta de regresión lineal de todos los puntos (RR, QT) [Browne y col., 1983]
- (b) La pendiente de la recta de regresión lineal para puntos (RR, QT) obtenidos con criterios de estabilidad del RR mediante promediado selectivo de latidos [Badilini y col., 1999]
- (c) La pendiente de la recta de regresión lineal para puntos (RR, QT) donde los valores de QT se promedian si por cada punto RR aparecen 3 o más puntos de QT [Govreen–Segal y col., 1999]
- (d) Cuantificación paramétrica de los puntos (RR, QT) mediante análisis de componentes principales [Ibañez y Laguna, 1997]

La recta de regresión lineal se obtiene mediante el ajuste de curva de los puntos en el plano de dispersión (RR,QT) a un polinomio de primer orden, $QT = b + m \times RR$, por el método de los mínimos cuadrados. El parámetro de interés es la pendiente de la recta, m , que expresa la rapidez de adaptación a largo plazo. Esto es válido para los métodos (a), (b) y (c). Lo peculiar de cada

método estriba en los pasos previos que se realizan sobre el conjunto de puntos (RR,QT) para obtener el ajuste de curva. En la figura 4.3, la recta obtenida por el método (a) sería la recta número dos.

El método de promediado selectivo de latidos (SBA: *Selective Beat Averaging*) se basa en obtener los puntos (RR,QT) que correspondan a latidos estables, es decir, aquellos latidos que no se desvíen mucho del intervalo RR medio. Para ello se exigen criterios de estabilidad a los diferentes latidos durante cierto periodo de observación. Los criterios de estabilidad pueden ser diversos. Por ejemplo si se fija un período de observación de duración T , en el cual el RR medio es RR_M , los latidos estables pudieran ser aquellos cumplan que

$$RRP_1 \pm UMB1 = RRP_2 \pm UMB2 = RRP_3 \pm UMB3 = RR_M \quad (4.1)$$

donde RRP_1 , RRP_2 y RRP_3 son la media de los intervalos RR calculados sobre tres subsegmentos de igual longitud que abarcan el período de observación total y $UMB1$, $UMB2$ y $UMB3$ son tres umbrales que determinan la resolución con que se quiere obtener la estabilidad en cada uno de los subsegmentos.

Una vez definido el criterio de estabilidad y el período de observación (por ejemplo, período diurno), se determinan tantos patrones (ondas del ECG durante un latido cardíaco completo) como latidos RR estables existan en cada período de observación. Cada patrón es remuestreado, alineado respecto al pico de la onda R y finalmente promediado. Con este procedimiento se obtiene el latido patrón promediado, en el que se determina el intervalo QT, RT_m u otra estimación.

En el artículo donde se propone el método SBA [Badilini y col., 1999], la ventana de tiempo usada para crear patrones estables es de 2 h, de modo que el período completo de 24 h, se divide en 12 períodos de 2 h cada uno. Dentro de cada período se obtienen los patrones estables con 20 ms de resolución para el intervalo RR. De esta forma se puede analizar la relación QT – RR para cada uno de los diferentes períodos de observación y la evolución del QT por período de observación para un mismo RR.

El método (c) promedia los valores de QT que correspondan a los mismos RR si por cada punto RR aparecen tres o más puntos QT. El límite de tres es arbitrario y responde al compromiso entre promediar un número grande de valores QT para estimar mejor el valor medio

real y obtener el mayor número de valores RR que sea posible para el análisis de la regresión. En la figura 4.3, la recta obtenida por este método (c) sería la recta número 1 que se ajusta a la nube de mayor densidad de puntos.

El método (d) basado en componentes principales (ACP) obtiene los vectores \mathbf{u}_{\max} y \mathbf{u}_{\min} que determinan las direcciones de máxima energía de la nube (RR,QT) (figura 4.4), así como la dispersión de energía en dichas direcciones, λ_{\max} y λ_{\min} , que corresponden a los valores propios de la matriz de correlación en el ACP. De esta forma el vector de "n" pares de datos se transforma en otros dos vectores con dimensión dos y dos valores escalares, manteniendo el máximo de información.

Para obtener \mathbf{u}_{\max} , \mathbf{u}_{\min} , λ_{\max} y λ_{\min} se calcula la matriz de correlación del vector de datos mediante $C = [(RR - \overline{RR}, QT - \overline{QT})^T \times (RR - \overline{RR}, QT - \overline{QT})]$.

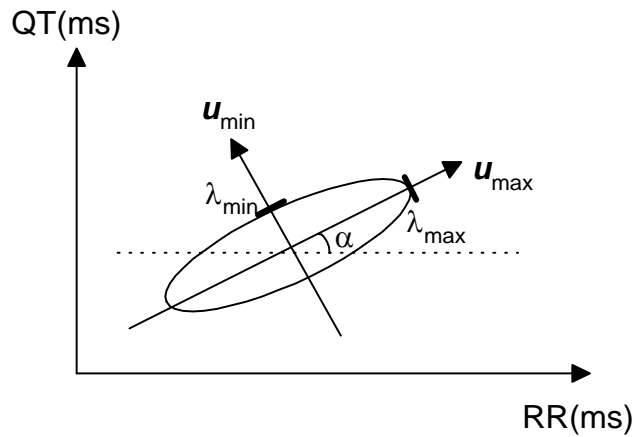


Figura 4.4 Cuantificación paramétrica de la dispersión de pares (RR,QT) mediante análisis de componentes principales.

La dispersión (RR, QT) se cuantifica mediante dos parámetros $COH = \frac{\lambda_{\min}}{\lambda_{\max}}$ ($COH \in [0,1]$) y $DIR = \sin(\angle \mathbf{u}_{\max}) = \sin(\alpha)$ ($DIR \in [0,1]$).

En sujetos sanos, la nube debe ser horizontal y poco dispersa ya que la variabilidad del RR debe ser alta y la del QT pequeña. Es decir, COH y DIR tienden a cero.

En sujetos enfermos la nube puede ser vertical, circular o dispersa. La nube vertical se debe a fuertes variaciones del QT para un mismo RR, junto con una limitada variación del RR. En este

caso, una dirección espacial concentra el máximo de energía, por lo que COH tiende a 0, pero DIR tiende a 1. La nube circular se debe a una limitada variación del RR, junto con una limitada variación del QT independiente del RR. En este caso COH tiende a 1. La nube dispersa indica incoherencia en la variación del RR y del QT. En este caso, DIR tiende a 0 pero COH tiende a 1.

Los métodos (a), (b) y (d) no son robustos frente a artefactos. El método (b) tiene un tiempo de cálculo elevado, requiere una tediosa selección visual de los latidos estables y la alineación puede ser crítica en registros ambulatorios muy ruidosos. El método (c) es el más robusto a artefactos pero promedia uniformemente todos los puntos QT. Con esto se presupone que las distribuciones para las series RR y QT son simétricas alrededor de la media, lo cual no siempre es cierto. Por otra parte, para registros ambulatorios con muchos artefactos, suele fallar ya que la condición para eliminar artefactos solo se impone para el QT y no para el RR. Podría suceder que para un RR falso aparecieran valores de QT aleatorios.

4.2 Índices propuestos para describir la variabilidad del QT (QTV)

Para resolver las limitaciones descritas de la desviación estándar y las del índice QTVI se propone un nuevo índice que relacione las variabilidades de los intervalos QT y RR para las componentes de variación rápida y lenta en ambas series. Este índice se define para las series RT y se denomina índice de relación de desviaciones estándares SDRI (SDRI: *Standart deviation ratio index*).

4.2.1 Definición del índice de relación de desviaciones estándares (SDRI)

El índice SDRI se define como:

$$SDRI = 1000 \times \left(\frac{\overline{SDRT}_S}{\overline{SDRR}_S} \right) \times \left(\frac{\overline{SDRT}_F}{\overline{SDRR}_F} \right), \quad (4.2)$$

donde \overline{SDRT}_S (\overline{SDRT}_F) es la media de la desviación estándar de la serie RT de variación lenta (rápida) calculada en segmentos de 200 latidos y \overline{SDRR}_S (\overline{SDRR}_F) es la media de la desviación estándar de la serie RR de variación lenta (rápida) calculada en dichos segmentos.

El índice SDRI se basa en descomponer las series RR y RT (figura 4.5) en cuatro nuevas series: dos de variaciones rápidas (RR_F y RT_F) y dos de variaciones lentas (RR_S y RT_S). El índice SDRI será alto si la variabilidad del RR es baja, si la variabilidad del RT es alta (para variaciones rápidas o lentas), o si se cumplen ambas condiciones simultáneamente, como puede ocurrir en sujetos patológicos. El valor de SDRI deberá ser menor para sujetos sanos que para los enfermos. En la figura 4.5 se muestra un segmento de 200 latidos de las señales RR y RTm descompuesto en sus componentes de variación rápida y lenta, para un sujeto con IMA. En este segmento, las desviaciones estándar correspondientes a los segmentos RR_F , RR_S , RTm_F y RTm_S son 13,2 ms; 5,5 ms; 2,8 ms y 1,85 ms respectivamente. El índice SDRI para estos valores es igual a 69,75.

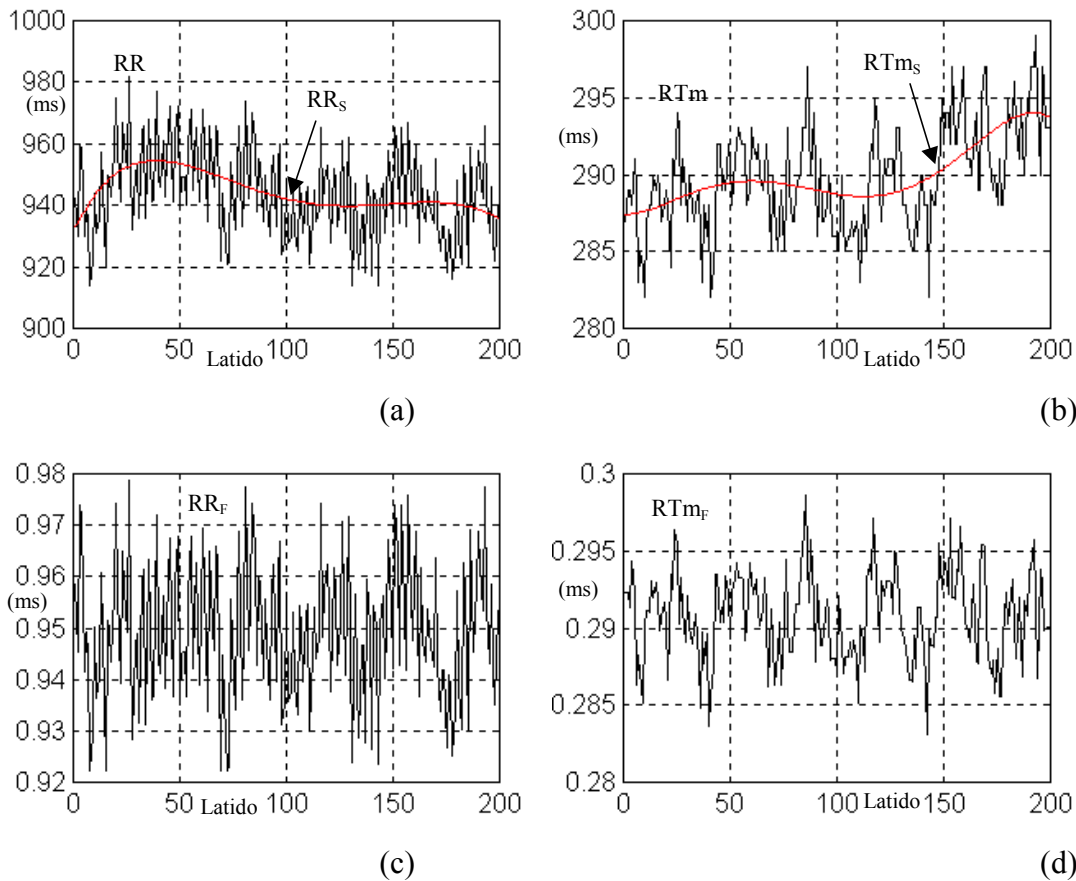


Figura 4.5 Descomposición de las serie RR y RTm para calcular el índice SDRI en cuatro nuevas series. (a) Series RR original y RR de variación lenta (b) Series RTm original y de variación lenta (c) Serie RR de variación rápida (d) Serie RTm de variación rápida.

Los pasos para calcular el SDRI son los siguientes:

- (a) Obtención de las series de variación lenta RR_S y RT_S mediante ajuste polinomial de orden 5, en ventanas deslizantes no solapadas de 200 latidos.
- (b) Obtención de las series de variación rápida RR_F y RT_F :
$$RR_F = RR - RR_S, \quad RT_F = RT - RT_S$$
- (c) Obtención de las medias de las desviaciones estándares, en ventanas de 200 latidos, para cada una de las cuatro series anteriores.
- (d) Cálculo de SDRI mediante la expresión (4.2).

La obtención de las señales de variación lenta mediante ajuste polinomial permite estimar las componentes de baja frecuencia de forma adaptativa para cada serie. Dado que el comportamiento frecuencial de las series RT y RR es, en general, diferente, si se intentara separar las componentes de variación rápida y lenta mediante filtrado pasobajo, habría que estimar primero por separado la frecuencia de corte de cada filtro respectivo para las series RR y RT.

4.2.2 Evaluación del índice SDRI.

Para evaluar el índice SDRI se han seleccionado 31 registros de la QT Database (QTDB) [Laguna y col., 1997] y 14 registros adquiridos mediante los sistemas de telemetría de 1 ó 3 canales (TLM).

Los segmentos del registro correspondientes a aceleraciones y deceleraciones bruscas con amplitud mayor de 200 ms han sido excluidos para eliminar este comportamiento no estacionario que aumenta la variabilidad de las series RR y RT (RT_m ó RT_e) forma brusca. Para cada registro se ha escogido una duración aproximada de 10 min para promediar varios segmentos de 200 latidos. En algunos casos ha sido necesario obtener otros segmentos de los registros originales (de

30 minutos aproximadamente) de la MIT Arrhythmia Database (MITDB)[Moody y Mark, 1990] debido a que la exclusión de latidos redujo la duración total del registro de la QTDB que es de 15 minutos.

Los registros se organizaron en los siguientes grupos:

- 1) Grupo 1: Sujetos sanos: 10 de QTDB y 10 de TLM; edad media de $(40 \pm 14,6)$ años; 10 hombres y 10 mujeres.
- 2) Grupo 2: Sujetos con IMA: 9 de QTDB y 4 de TLM; edad media de $(58,1 \pm 8,4)$ años; 10 hombres y 3 mujeres.
- 3) Grupo 3: Sujetos con cardiopatía isquémica (12 de QTDB) ; edad media de $(55,2 \pm 6,2)$ años; 11 hombres y 1 mujer.

Se han excluido seis registros de la QTDB que tenían muchos episodios de aceleración – deceleración, y cuyos registros originales no estaban disponibles. Estos registros pertenecen al grupo 2 (sele0166) y al grupo 3 (sele0110, sele0129, sele0133, sele0411 y sele0603). Los registros de la QTDB fueron remuestreados a 1000 Hz y los de la MITDB a 1080 Hz. Los registros por telemetría fueron muestreados a 1000 Hz. Los artefactos en las series temporales fueron corregidos visualmente consultando las señales originales.

Las tablas 4.4, 4.5 y 4.6 muestran los valores de los índices SDRI y QTVI para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

Se observa que el índice SDRI es menor en sujetos sanos que en sujetos con IMA ($p < 1,68 \times 10^{-4}$ para el RTm y $p < 4,46 \times 10^{-4}$ para el RTe) ó con cardiopatía isquémica ($p < 3,23 \times 10^{-5}$ para el RTm y $p < 0,02$ para el RTe). La frontera de separación para esta muestra podría seleccionarse en $SDRI = 12$. En este caso, el registro sel16483, estaría muy cerca de interpretarse como patológico siendo normal y esto se debe a que su variabilidad del RR en altas frecuencias es baja (14,7 ms) a pesar que la del RT está en límites normales (2,3 ms para el RTm y 2,5 ms para el RTe).

Sujeto	SDRI (RTm)	QTVI (RTm)	SDRI (RTe)	QTVI (RTe)
17453	2,5	-1,5	2,9	-1,8
16272	5,4	-0,5	6,4	-0,9
16273	5,1	-1,2	8,6	-1,5
16420	31,2	-0,3	18,4	-0,6
16483	11,8	-0,5	15,6	-0,8
16539	1,6	-1,7	1,8	-2,0
16773	0,9	-1,6	1,8	-1,9
16786	4,4	-1,3	3,7	-1,5
16795	2,2	-1,8	2,9	-2,0
16265	4,1	-1,2	3,5	-1,4
TLM N1	2,8	-1,2	3,1	-1,5
TLM N2	5,7	-1,3	6,6	-1,6
TLM N3	0,6	-2,1	0,5	-2,4
TLM N4	1,7	-1,6	2,4	-1,9
TLM N5	2,1	-1,1	3,5	-1,3
TLM N6	4,2	-1,3	8,1	-1,6
TLM N7	3,5	-1,1	4,7	-1,3
TLM N8	5,7	-0,6	8,2	-0,8
TLM N9	1,7	-1,6	4,3	-1,9
TLM N10	3,2	-1,2	5,2	-1,5

Tabla 4.4 Índices SDRI y QTVI en 20 sujetos sanos: 10 de la QTDB y 10 de TLM.

Con el criterio $SDRI = 12$, el sujeto sel16420, siendo normal, se clasificaría como patológico. En este caso a una variabilidad relativamente baja del RR a altas frecuencias (21,1 ms) le corresponde una variabilidad de RT relativamente alta (4,5 ms para el RTm y 4,6 ms para el RTe). A bajas frecuencias, la variabilidad del RR es baja (11 ms) y la del RT es normal (1,7 ms para el RTm y 1 ms para el RTe). Estas correspondencias de variabilidades RR – RT podrían darse en sujetos patológicos.

La clasificación del grupo de sujetos sanos (grupo 1) y enfermos (grupos 2 y 3) con el criterio $SDRI = 12$, tiene una sensibilidad del 100 % (los 25 enfermos han sido clasificados correctamente) y una especificidad del 95 % (19 sanos han sido clasificados correctamente de los 20 existentes).

Sujeto	SDRI (RTm)	QTVI (RTm)	SDRI (RTe)	QTVI (RTe)
0104	71,4	-0,3	77,6	-0,4
0409	239,0	0,4	387,1	0,3
0303	29,4	-0,2	94,5	-0,4
0607	22,8	-0,1	21,3	-0,3
0126	21,7	-0,4	27,8	-0,6
0124	46,1	-0,1	44,9	-0,3
0609	86,7	0,1	54,3	-0,1
0406	13,6	-0,8	18,1	-1,1
0604	13,3	-0,9	15,6	-1,2
TLM_11	106,3	-0,3	139,2	-0,6
TLM_12	43,6	-0,3	111,1	-0,6
TLM_13	64,6	-0,3	191,6	-0,5
TLM_14	56,0	0,2	49,6	-0,1

Tabla 4.5 Índices SDRI y QTVI en 13 sujetos con IMA: 9 de la QTDB y 4 de TLM.

Sujeto	SDRI (RTm)	QTVI (RTm)	SDRI (RTe)	QTVI (RTe)
0106	105,5	-0,3	63,7	-0,5
0107	32,3	-0,3	24,1	-0,5
0111	12,5	-0,4	14,2	-0,4
0112	20,1	-1,2	52,2	-1,4
0114	37,7	-0,7	25,1	-0,8
0121	95,4	-0,2	119,3	-0,4
0122	73,1	-0,2	84,5	-0,3
0170	13,8	-0,6	14,4	-0,8
0203	22,4	-0,7	92,7	-1,0
0210	14,4	-1,0	19,5	-1,2
0211	74,4	0,7	644,1	0,4
0612	17,2	-0,3	22,4	-0,6

Tabla 4.6 Índices SDRI y QTVI en 12 sujetos de la QTDB con cardiopatía isquémica.

Los valores del índice QTVI de los tres grupos se solapan, aunque la prueba *t*-student brinda buenos resultados en la separación entre sanos e infartados ($p < 1,1 \times 10^{-7}$ para el RTm y $p < 6,1 \times 10^{-8}$ para el RTe), y para la separación entre sujetos sanos y con cardiopatía isquémica ($p < 1,8 \times 10^{-5}$ para el RTm y $p < 1,2 \times 10^{-5}$ para el RTe). En [Berger y col., 1997] se comparan los índices QTVI medios por grupos. Sin embargo hay solapamiento entre los índices individuales de los sujetos de cada grupo. Es más interesante tener un índice que separe los pacientes individualmente sin solapamiento entre los grupos.

El índice SDRI propuesto sólo puede aplicarse a series sin artefactos. No es posible aplicarlo a series con artefactos mediante eliminación previa de las colas del histograma, tal como se propone en [García y Pallàs, 2001] para las series RR, ya que esto equivaldría a recortar en determinados umbrales a la series y con ello se perdería información sobre las variaciones rápidas y lentas en las series RR y RT.

4.3 Índices propuestos para describir la adaptación del QT (QTA)

4.3.1 Adaptación a corto plazo: coeficiente de adaptación en aceleración y deceleración

Para cuantificar la adaptación a corto plazo de la repolarización ventricular a la frecuencia cardíaca se proponen el coeficiente de adaptación RTm-RR y la relación deceleración-aceleración del intervalo RTm.

Sea DTS la serie de diferencias obtenida a partir de una serie temporal genérica TS mediante $DTS = [TS(2)-TS(1), \dots, TS(N) - TS(N-1)]$, donde N es el número de muestras de la serie TS. Se define el coeficiente de adaptación en aceleración CAA de la serie RTm_A respecto a la serie RR_A, como el cociente de las medias de las series de diferencias DRTm_A y DRR_A (pendientes medias) correspondientes a los valores entre el 10 % y el 90 % del cambio total en las series RTm_A y RR_A (figura 4.4). Es decir,

$$CAA = \frac{\overline{DRTm_A}}{\overline{DRR_A}} \quad (4.3)$$

Análogamente, se define el coeficiente de adaptación en deceleración CAD de la serie RTm_D respecto a la serie RR_D como el cociente de las medias de las series de diferencias DRTm_D y DRR_D entre el 10 % y el 90 % del cambio total en las series RTm_D y RR_D. Es decir,

$$CAD = \frac{\overline{DRTm_D}}{\overline{DRR_D}} \quad (4.4)$$

Se define la relación deceleración–aceleración del intervalo RTm como:

$$R_{DA} = \frac{\overline{DRTm_D}}{\overline{DRTm_A}} \quad (4.5)$$

Para calcular CAA y CAD hay que identificar en las series RR y RTm los puntos iniciales (P_1, P_1') y finales (P_2, P_2') de los episodios de aceleración, y sus homólogos en los episodios de deceleración (P_3, P_3') y (P_4, P_4'). Estos puntos se identifican mediante criterios de umbral sobre la derivada de las series RR y RTm. Una vez obtenidos estos puntos se calcula la media en los 10 latidos anteriores y posteriores de P_1 (P_1') y P_4 (P_4'). A partir de estos se calculan los rangos de aceleración ΔRR_A y ΔRTm_A y de deceleración ΔRR_D y ΔRTm_D , y se determinan los puntos del 10 % (P_{HA} y P_{LD}) y del 90 % de cada rango (P_{LA} y P_{HD}). A continuación se forman cuatro subseries: dos de aceleración (RR_A, RTm_A) y dos de deceleración (RR_D, RTm_D), y se calculan las medias respectivas de las series de diferencias: $\overline{DRR_A}$, $\overline{DRTm_A}$, $\overline{DRR_D}$ y $\overline{DRTm_D}$. Finalmente se calculan CAA, CAD y R_{DA} .

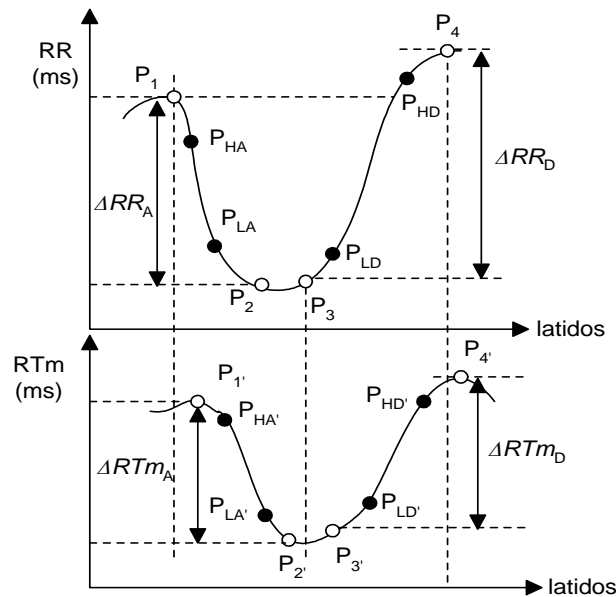


Figura 4.4 Definición de puntos y rangos en episodios de aceleración – deceleración RR–RTm.

La evaluación de estos índices se ha realizado mediante monitorización ambulatoria basada en telemetría durante el periodo de sueño [Vázquez, García, Malleuve y Pallàs, 2000c], en los hogares de 6 sujetos sanos [Grupo 1: $(34,2 \pm 5,9)$ años, sanos] y en 7 enfermos [Grupo 2: $(64,7 \pm 7,9)$ años, IMA] que estaban ingresados en el Hospital General Saturnino Lora de Santiago de Cuba por haber sufrido un infarto de miocardio. Las derivaciones usadas fueron la V1, V3 y V5 modificadas.

Para cada uno de los N latidos se han obtenido las series temporales $RR(N)$ y $RTm(N+1)$. Luego se han seleccionado visualmente las series RTm y RR del canal que tenía mejor amplitud y morfología de la onda T. Los segmentos de aceleración y deceleración de la frecuencia cardíaca (figura 4.4) se han identificado, en una primera aproximación, derivando las series RR y RTm y aplicando criterios de umbral a la máxima derivada negativa (respectivamente, positiva).

Estos segmentos candidatos para el análisis se han examinado con detalle y comparado con las señales originales, excluyendo los artefactos y latidos ectópicos. Antes del inicio de la aceleración del intervalo RR y después del fin de la deceleración, se han añadido como mínimo los 20 latidos adyacentes. Luego se ha suavizado la serie con un filtro de media deslizante de ancho igual al 10 % del tamaño del segmento. A continuación se han seleccionado visualmente entre 4 y 6 segmentos por paciente (señal filtrada), que cumplieran las siguientes condiciones:

- 1) Mínimo cambio de 60 ms en el intervalo RR tanto en aceleración como en deceleración.
- 2) Ciclo de aceleración seguido de deceleración en no más de 180 latidos (adaptación a corto plazo).

En las tablas 4.7 y 4.8 se muestran los coeficientes de adaptación en aceleración y deceleración, y la relación deceleración–aceleración para los sujetos de cada grupo.

El valor más alto de CAA en los pacientes infartados ($p < 0,01$) se puede interpretar como una adaptación más rápida (mayor pendiente durante el cambio) del intervalo RTm al intervalo RR en aceleración y deceleración. No obstante, hay que notar que la edad media de los dos grupos es distinta y este factor podría influir también en estos coeficientes. Por ello se ha estudiado la relación existente entre la edad y los coeficientes CAA y CAD en el grupo de sanos. El coeficiente de correlación entre la edad y los coeficientes de adaptación en los sujetos sanos es de 0,05 (CAA) y de -0,61 (CAD) que en ambos casos es bajo. Por otra parte, en ambos grupos

CAA > CAD, si bien los valores absolutos dependen mucho del sujeto en cuestión. Es decir, el intervalo RTm responde con más rapidez a una aceleración que a una deceleración. No se observan diferencias significativas entre la R_{DA} de ambos grupos, pero la dispersión en los coeficientes de adaptación es mayor en los pacientes infartados que en los sanos.

Sujeto	CAA×1000	CAD×1000	R_{DA}
1	15,4	9,6	0,72
2	29,0	14,0	0,39
3	17,0	16,1	0,60
4	36,8	12,4	0,44
5	38,8	14,0	0,46
6	40,0	15,6	0,47

Tabla 4.7 Coeficientes de adaptación CAA y CAD y relación deceleración – aceleración R_{DA} en sujetos sanos (Grupo 1).

Sujeto	CAA×1000	CAD×1000	R_{DA}
1	95,4	49,7	0,41
2	330,7	95,8	0,22
3	74,8	57,1	0,30
4	73,0	68,6	0,42
5	347,4	287,7	0,54
6	352,8	322,5	0,77
7	148,8	128,6	0,75

Tabla 4.8 Coeficientes de adaptación CAA y CAD y relación deceleración – aceleración R_{DA} en sujetos infartados (Grupo 2).

En la figura 4.5 se muestran dos episodios de un sujeto de cada grupo. Se puede apreciar la rapidez en la adaptación en el sujeto 6 (52 años) que sufrió infarto de miocardio inferior. En [Singh y col., 1997a] se calcula la pendiente de la recta que une los puntos del 10 % y el 90 % de las series RR y RTm (figura 4.2). Si la adaptación fuese totalmente lineal, dicha pendiente coincidiría con los coeficientes CAA y CAD. No obstante, los resultados obtenidos aquí son similares a los obtenidos por Singh y colaboradores en la adaptación QT – RR entre grupos de pacientes hipertensos con y sin hipertrofia ventricular izquierda.

Un aumento rápido de la frecuencia cardíaca se puede provocar mediante ejercicio. En [Krahn y col., 1997] se estudia la histéresis del intervalo RTE durante ejercicio y se observa que RTE se mantiene acortado durante la fase de deceleración del ritmo cardíaco, formando un lazo de histéresis. Los retrocesos bruscos de frecuencia cardíaca no son normales y no son bien

tolerados por los pacientes desde el punto de vista hemodinámico. Las aceleraciones bruscas, en cambio, sí que son normales; por ejemplo, en 1 s una persona puede alcanzar 150 latidos/min desde una frecuencia inicial de 80 latidos/min.

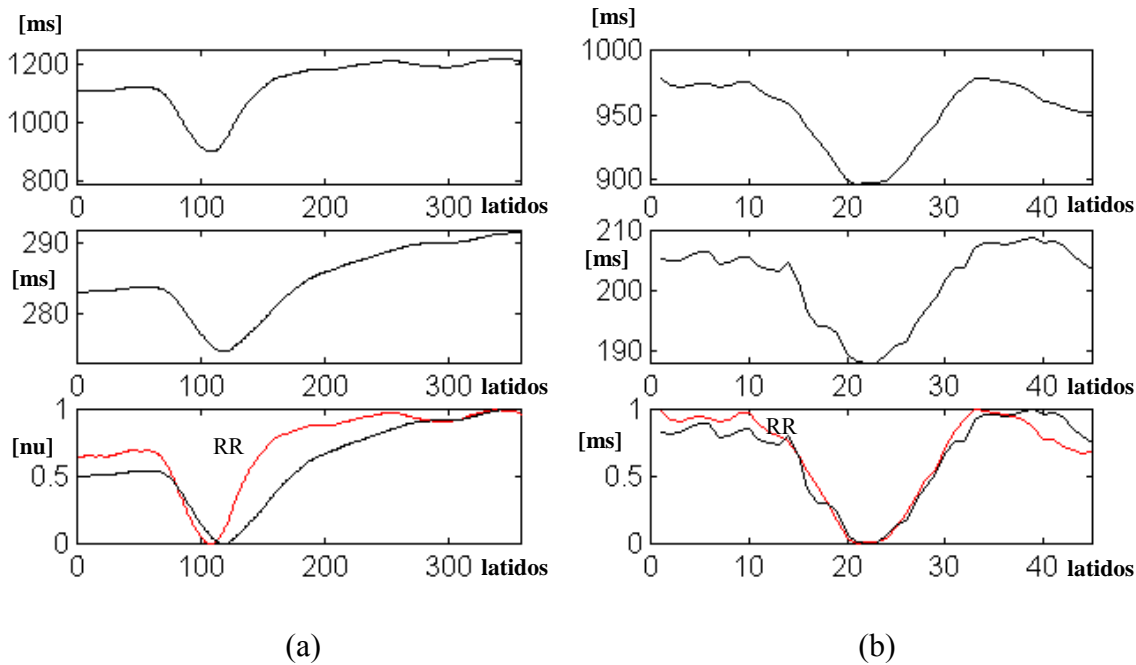


Figura 4.5. Episodios de aceleración y deceleración de los intervalos RR (curva superior), RTm (curva central) y ambos (curva inferior) para (a) un sujeto del grupo de control y (b) un sujeto de los infartados. (nu = unidad normalizada).

4.3.2 Adaptación a largo plazo: pendiente de regresión promediada ponderada

Para cuantificar la adaptación a largo plazo se propone la pendiente entre los puntos (RR,QT) mediante la regresión promediada ponderada. Esta se obtiene a partir del método (c) expuesto en 4.1.3.2, pero el promediado se pondera en función de la distribución del histograma de las serie QT.

El histograma de la serie RR tiene forma de una campana estrecha y está centrada alrededor del inverso de la frecuencia cardíaca media. Los artefactos hacen que la distribución de la serie RR se ensanche formando colas largas y aumentando la asimetría del histograma. Las medidas en las colas del histograma no constituyen la base fundamental de la regresión, sino que esta

descansa en las medidas en la parte central del histograma. No obstante, cuanto más nos limitemos a las proximidades de la media del histograma, mayor robustez tendremos frente a artefactos, si bien a costa de una mayor información perdida.

El histograma de las series QT es, en general, más asimétrico que el de la serie RR correspondiente, debido a que en el primero, repercuten los errores en la detección de la onda R y los errores propios en la detección de la onda T, que son más acentuados debido a las características de la onda T.

Para obtener la recta de regresión promediada ponderada, se siguen los siguientes pasos:

1. Ordenar la serie RR en orden ascendente (serie RRo). Para cada valor de la serie RRo, obtener el valor QTo en la serie QT original.
2. Determinar, para cada valor de la serie RRo, los valores de la serie QTo que aparezcan "*n*" o más veces. Si no hay ninguno, se excluyen los valores de RRo y QTo correspondientes. Obtener las nuevas series "validadas" RRov y QTov.
3. Obtener 4 factores de ponderación, uno por cada cuartil del histograma de la serie QTov. Cada uno de estos factores de ponderación están dados por el área debajo de la curva en el cuartil dividido por el área total del histograma.
4. Ordenar y promediar para los "*n*" o más QTov, por valor de RRov, de forma ponderada según el cuartil en que se encuentren. Por cada valor de RRov se obtendrá un solo valor de QTovp.
5. Obtener la pendiente de los puntos de la recta de regresión mediante ajuste lineal de los puntos (RRov, QTovp).

La validación es una forma de eliminar los valores QT y RR debidos a artefactos fisiológicos y técnicos. En registros con muchos artefactos, la validación no es suficiente y se puede añadir al primer paso del proceso la eliminación de un porcentaje de las colas (inferior y superior) del histograma de la series RRo. Este porcentaje dependerá de la duración total y del período durante el cual se adquirió el registro. Para períodos largos con muchos artefactos el porcentaje será del 25 %, coincidiendo con el margen intercuartil [García y Pallàs, 1996]. Para períodos de pocos artefactos, por ejemplo: durante el sueño, el porcentaje será del 10 %.

La selección del número "n" es arbitraria y responde al compromiso entre promediar un número grande de valores QT para una mejor estimación de su media y la obtención del mayor número de valores RR que sea posible para el análisis de la regresión.

La evaluación de la adaptación a largo plazo mediante el método propuesto se ha realizado sobre los mismos sujetos que se han descrito en el apartado anterior. En este caso se han obtenido los intervalos RR y RTm en los registros completos durante el periodo de 8:00 pm a 8:00 am. Se han eliminado la primera y última decilas de la serie RRo. Es decir, los valores de RRo para el promediado ponderado son aquellos entre los percentiles 11 y 89. El valor de "n" escogido ha sido de 5, que es suficiente para eliminar los artefactos (escasos) durante el período de sueño. Se han obtenido las rectas de regresión lineal, con pendiente "m" y ordenada en el origen "b" para cada serie RT.

Los resultados obtenidos para las series RTm, RTe y RR se muestran en las tablas 4.9 y 4.10 para los grupos 1 y 2.

Se puede observar cómo la pendiente es mayor en los sujetos infartados que en los sanos para las series RTm ($p < 1,3 \times 10^{-5}$) y para la series RTe ($p < 2,6 \times 10^{-4}$). Esto sugiere que en pacientes con IMA existe una mayor variabilidad en el intervalo RT y por tanto una mayor dispersión en la repolarización ventricular .

Sujeto	RTm-RR		RTe-RR	
	<i>m</i>	<i>b</i>	<i>m</i>	<i>b</i>
1	0,0769	177,235	0,0792	265,851
2	0,0432	244,643	0,0459	331,993
3	0,0655	224,681	0,0672	320,801
4	0,0676	246,290	0,0691	334,380
5	0,0283	263,699	0,0312	353,687
6	0,0627	248,034	0,0642	333,204
Media	0,0573	234,097	0,0594	323,319
STD	0,018	30,503	0,0175	30,087

Tabla 4.9 Pendientes y ordenadas en el origen de la recta de regresión (RT-RR) promediada ponderada en sujetos sanos.

Sujeto	RTm-RR		RTe-RR	
	<i>m</i>	<i>b</i>	<i>M</i>	<i>b</i>
1	0,1481	250,495	0,1556	355,376
2	0,1725	163,709	0,185	252,123
3	0,1202	122,123	0,131	217,461
4	0,1304	241,221	0,138	333,281
5	0,2015	173,82	0,294	276,735
6	0,1861	170,963	0,226	262,523
7	0,165	199,917	0,247	290,836
Media	0,161	188,893	0,197	284,048
STD	0,029	45,269	0,061	47,482

Tabla 4.10 Pendientes y ordenadas en el origen de la recta de regresión RT-RR promediada ponderada en sujetos infartados.

La ventaja de la regresión promediada ponderada estriba en que se promedia según el grado de asimetría del histograma, y por tanto se dará mayor peso a los valores de RT más frecuentes.

4.4 Influencia de la respiración en la variabilidad del RT

La respiración afecta a la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La forma de respirar influye notablemente en el valor de algunos índices frecuenciales [García, Vázquez y Pallàs, 2000b]. Cabe por ello cuestionarse la posible influencia de la respiración en los índices propuestos en esta tesis. El objetivo de este apartado es analizar la influencia de la respiración en la variabilidad de los intervalos RT_m y RT_e, evaluada mediante el índice SDRI.

Para analizar la influencia de la respiración en el índice SDRI, se han realizado experimentos por separado entre un grupo (1), integrado por 9 sujetos sanos de ($34,4 \pm 7,5$) años y otro grupo (2) con 6 sujetos de ($61,1 \pm 7,3$) años que habían sufrido un IM, cuatro de ellos de menos de 72 horas y los otros dos, hacía más de 2 años.

Las medidas para cada sujeto del grupo 1 se han realizado en tres etapas de cinco minutos cada una, con un intervalo de dos minutos entre la primera y la segunda, y de dieciséis minutos entre la segunda y tercera etapa. En la primera (L1) y tercera etapa (L2), el sujeto respiraba libremente, mientras que en la segunda (PE) respiraba periódicamente a 0,15 Hz sincronizando su respiración con una señal sinusoidal mostrada en la pantalla de un osciloscopio. Se ha usado la derivación V3 modificada y se ha registrado dicha señal y la señal de respiración (medida por pletismografía de impedancia eléctrica) mediante una tarjeta de adquisición de Data Translation DT21EZ (12 bits).

Para cada sujeto del grupo 2 se han realizado las mismas medidas, salvo que entre la segunda y tercera etapas, mediaba un tiempo de 2 minutos y se registraban dos canales en el sistema de telemetría de 3 canales: un canal para registrar la derivación estándar II y otro canal para la señal respiratoria medida con un termistor nasal. La adquisición se ha realizado con la tarjeta DAQ700 de National Instruments y se integraron las funciones de adquisición y visualización de la señal sinusoidal ($f = 0,15$ Hz) en entorno Labview 5.0.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 4.11 y 4.12. Se observa que, para cada sujeto de ambos grupos, el índice SDRI varía en respiración periódica con respecto a respiración libre. En algunos sujetos la respiración periódica aumenta el SDRI y en otros lo disminuye.

Ahora bien en los sujetos sanos, SDRI no supera nunca el umbral 12, que permite distinguir a los sujetos sanos de los enfermos. El comportamiento de SDRI para los intervalos RTm y RTe no es simétrico. Además, el índice SDRI sigue siendo siempre mayor en los sujetos infartados que en los sanos ($p < 5,0 \times 10^{-10}$ para el RTm y $p < 1,1 \times 10^{-4}$ para el RTe).

Del análisis anterior se puede concluir que la forma de respirar influye en el índice SDRI y por tanto debe ser un elemento a tener en cuenta para el diagnóstico. Por esta razón puede ser conveniente escoger un período donde el paciente respire de una forma más o menos parecida, como sucede por ejemplo durante el sueño.

Sujeto N°	Etapa	SDRI (RTm)	SDRI (RTe)
1	L1	6,1	9,7
1	PE	1,1	2,1
1	L2	2,9	4,0
2	L1	3,5	3,3
2	PE	6,6	9,1
2	L2	7,2	8,7
3	L1	3,5	3,6
3	PE	0,9	1,5
3	L2	0,8	0,7
4	L1	0,4	0,5
4	PE	0,6	0,9
4	L2	2,2	2,5
5	L1	5,7	2,7
5	PE	10,5	6,3
5	L2	7,8	1,2
6	L1	1,8	3,6
6	PE	2,6	3,4
6	L2	0,8	0,9
7	L1	0,7	0,8
7	PE	2,1	2,2
7	L2	1,3	2,1
8	L1	3,1	3,9
8	PE	3,8	7,8
8	L2	1,6	2,9
9	L1	4,3	8,4
9	PE	2,3	2,0
9	L2	2,6	1,8

Tabla 4.11 Influencia de la respiración en el índice SDRI en sujetos sanos.

Sujeto N°	Etapa	SDRI (RTm)	SDRI (RTe)
1	L1	20,6	71,2
1	PE	85,6	555,6
1	L2	39,2	55,9
2	L1	56,1	49,6
2	PE	28,1	26,4
2	L2	24,0	57,3
3	L1	106,4	139,2
3	PE	114,3	192,7
3	L2	49,4	93,2
4	L1	43,6	111,1
4	PE	15,9	47,7
4	L2	17,4	31,8
5	L1	64,7	191,6
5	PE	47,6	174,1
5	L2	46,1	566,2
6	L1	32,9	36,7
6	PE	71,6	44,2
6	L2	17,8	19,7

Tabla 4.12 Influencia de la respiración en el índice SDRI en sujetos infartados.

4.5 Conclusiones

En este capítulo se han analizado las relaciones entre los intervalos RR y RT (RT_m y RT_e) para el análisis de la variabilidad y la adaptación del intervalo RT a los cambios del intervalo RR. La cuantificación de las relaciones entre ambos intervalos brinda mayor información que la que se puede obtener analizándolos por separado.

En el apartado 4.1 se han analizado las ventajas e inconvenientes de los índices temporales convencionales para el análisis de la HRV y algunos índices temporales empleados para el análisis de la QTV. Los índices para QTV son escasos, debido a la novedad del tema, y no resuelven todos los problemas, especialmente la separación de grupos de pacientes sanos y enfermos. También se ha criticado la cuantificación de la adaptación a corto plazo empleando la pendiente lineal entre el 10 % y el 90 % de los segmentos de aceleración y deceleración ya que no tiene en cuenta el grado de variación (adaptación) entre esos puntos. Luego se han expuesto las ventajas e inconvenientes de algunos métodos empleados para cuantificar la adaptación a largo plazo.

En el apartado 4.2 se ha propuesto el índice SDRI que relaciona las variabilidades de las componentes lentas y rápidas de los intervalos RT y RR. El índice SDRI separa el grupo de sujetos sanos del grupo de sujetos enfermos (infartados ó con cardiopatía isquémica) con una sensibilidad del 100 % y una especificidad de 95 % en la población estudiada.

En el apartado 4.3 se han propuesto nuevos índices para cuantificar la adaptación del QT al RR a corto y a largo plazo. El análisis a corto plazo ha mostrado que los pacientes con IMA tienen una respuesta transitoria más rápida a los cambios bruscos en el intervalo RR que los sujetos sanos. En ambos grupos esta adaptación es más lenta en deceleración que en aceleración.

El análisis a largo plazo ha mostrado resultados equivalentes a los obtenidos en el análisis a corto plazo, puesto que los cambios en el RR provocan cambios más notables en el intervalo RT en pacientes patológicos que en sujetos sanos. Para registros de larga duración, la eliminación de las colas del histograma de las series RR y RT proporciona índices robustos frente a artefactos. El cálculo de la regresión promediada ponderada también contribuye en este sentido y permite tener en cuenta la asimetría del histograma de las series RT.

En el apartado 4.4 se ha demostrado experimentalmente que la forma de respirar influye en la variabilidad de los intervalos RT_m y RT_e , y por tanto puede interferir en el diagnóstico. Por ello, en el caso de monitorización ambulatoria de larga duración se propone registrar al paciente durante el período de sueño debido a que la forma de respirar es más uniforme que durante el período de vigilia.

Capítulo 5. Conclusiones

El ECG superficial no refleja los problemas funcionales en cada célula del miocardio, pero su análisis puede ayudar a prevenir la muerte cardíaca súbita (SCD) porque la isquemia miocárdica (que es una de sus causas más frecuentes) conlleva cambios en la amplitud, morfología y duración de los potenciales de acción de los miocitos cardiacos, y esto provoca inestabilidad eléctrica en dichas células. En esta tesis se ha medido la variabilidad temporal de los intervalos RTm y RTe y su adaptación a los cambios en el intervalo RR como posibles marcadores de dicha inestabilidad.

El diagnóstico exacto del infarto de miocardio agudo (IMA) mediante el ECG exigiría registrar a un número elevado de sujetos durante un tiempo suficientemente largo antes y después de sufrir el IMA. Como tal experimento no es viable, la solución adoptada ha sido registrar a pacientes con IMA reciente partiendo de la suposición de que en esta fase la inestabilidad eléctrica del miocardio dañado es máxima con respecto al periodo de tiempo precedente. Los resultados obtenidos se han comparado con los de sujetos sanos (asintomáticos) cuyos parámetros deben de ser previsiblemente parecidos a los de los pacientes antes de empezar a sufrir los acontecimientos que les han llevado progresivamente a la situación que ha desembocado en el infarto de miocardio. Se ha optado por procesar series temporales obtenidas del ECG ya que la información contenida en los intervalos de tiempo es más robusta a ruido, interferencias y artefactos que la contenida en las amplitudes de las ondas del ECG. Los intervalos seleccionados han sido el RTm, RTe y RR. Los dos primeros son estimaciones fiables del intervalo QT y el análisis de su variabilidad es aceptable siempre y cuando no existan alteraciones en la conducción ventricular.

El uso de la monitorización ambulatoria del ECG durante períodos largos pretende aumentar la sensibilidad y especificidad en la detección del IMA, por cuanto la duración del intervalo de monitorización y la actividad desarrollada son a priori factores que aumentan la probabilidad de observar un infarto. La monitorización ambulatoria se puede aplicar a la detección de otras anomalías en el ECG que pueden ser difíciles de detectar en registros de corta duración. Como contrapartida, obliga a resolver otros problemas, como por ejemplo los artefactos.

Atendiendo a los objetivos de la tesis, se han analizado las limitaciones de los sistemas Holter de registro del ECG ambulatorio. Se ha propuesto usar la monitorización ambulatoria mediante telemetría en lugar de la monitorización mediante Holter por proporcionar un mejor compromiso entre la capacidad de almacenamiento, la resolución temporal para la medida de variabilidad de los intervalos cardíacos y la velocidad de procesamiento, entre otros aspectos. Se han diseñado dos sistemas de telemetría de uno y tres canales que han sido empleados para registrar sujetos sanos y pacientes con IMA ingresados en el hospital Saturnino Lora de Santiago de Cuba.

Partiendo de los modelos propuestos por otros autores que explican los mecanismos de aparición de los artefactos de movimiento, se ha caracterizado la relación entre la variación del potencial y de la impedancia en el conjunto electrodo–piel en presencia de artefactos de movimiento inducidos experimentalmente. Esta relación ha resultado ser no lineal. La medición de la impedancia eléctrica de la interfaz electrodo–piel permite detectar la presencia de artefactos de movimiento, pero no su corrección. Por otra parte, para artefactos en series temporales debidos a errores en los algoritmos de detección, se ha propuesto el cálculo de la longitud de estas series. La corrección de artefactos se ha realizado mediante interpolación lineal entre latidos adyacentes, tras consultar el ECG original. Para perder poca información durante esta corrección, hay que excluir el menor número de latidos posible.

Se han propuesto dos soluciones para contrarrestar la presencia de los artefactos. La primera ha sido el registro simultáneo de tres canales, pues la presencia de artefactos no es simultánea en tres derivaciones que empleen pares de electrodos distintos. La segunda solución es registrar a los pacientes durante períodos largos con pocos artefactos, como por ejemplo durante el sueño.

Se han analizado las alternativas para eliminar las derivas de línea base y la saturación de los amplificadores de ECG debida al desapareamiento del potencial de contacto de los electrodos. Se ha propuesto usar la estructura amplificadora compuesta por un amplificador de instrumentación acoplado en continua y un integrador en un lazo de reatención negativa (AII). De esta forma el ECG queda acoplado en alterna y el tiempo de respuesta frente a los artefactos en modo común es muy breve, de modo que se pierde menos información cuando hay artefactos de movimiento.

Para mejorar la resolución en el muestreo del ECG de los sistemas Holter comerciales (entre 2 ms y 4 ms), se ha muestreado el ECG a 1000 Hz. Esto permite cuantificar la pequeña variabilidad del RTm y RTe con una resolución de 1 ms. Esta frecuencia de muestreo ofrece un buen compromiso entre la velocidad de procesamiento de las señales de varias derivaciones y la capacidad de memoria necesaria para almacenar la información en los sistemas de telemetría desarrollados. Para procesar la información muestreada a menor frecuencia, se puede remuestrear el ECG a la frecuencia 1000 Hz.

Se han analizado diversos algoritmos existentes para obtener las series QT o sus estimaciones en condiciones ambulatorias, y especialmente su robustez cuando hay ruido de banda ancha y derivas de línea base. Se ha mejorado un algoritmo basado en la triangulación de áreas que calcula el área de un triángulo para determinar los inicios y finales de ondas en el ECG. Se ha demostrado que al aplicar este algoritmo para determinar el inicio de la onda Q y el final de la onda T, aumenta la robustez frente al ruido de banda ancha y grandes derivas de línea base. A diferencia de otros algoritmos existentes, el algoritmo de la triangulación permite estimar los intervalos QT y RTe sin necesidad de ningún umbral empírico. Este algoritmo ha sido validado con señales de varias derivaciones pertenecientes a bases de datos de ECG comerciales.

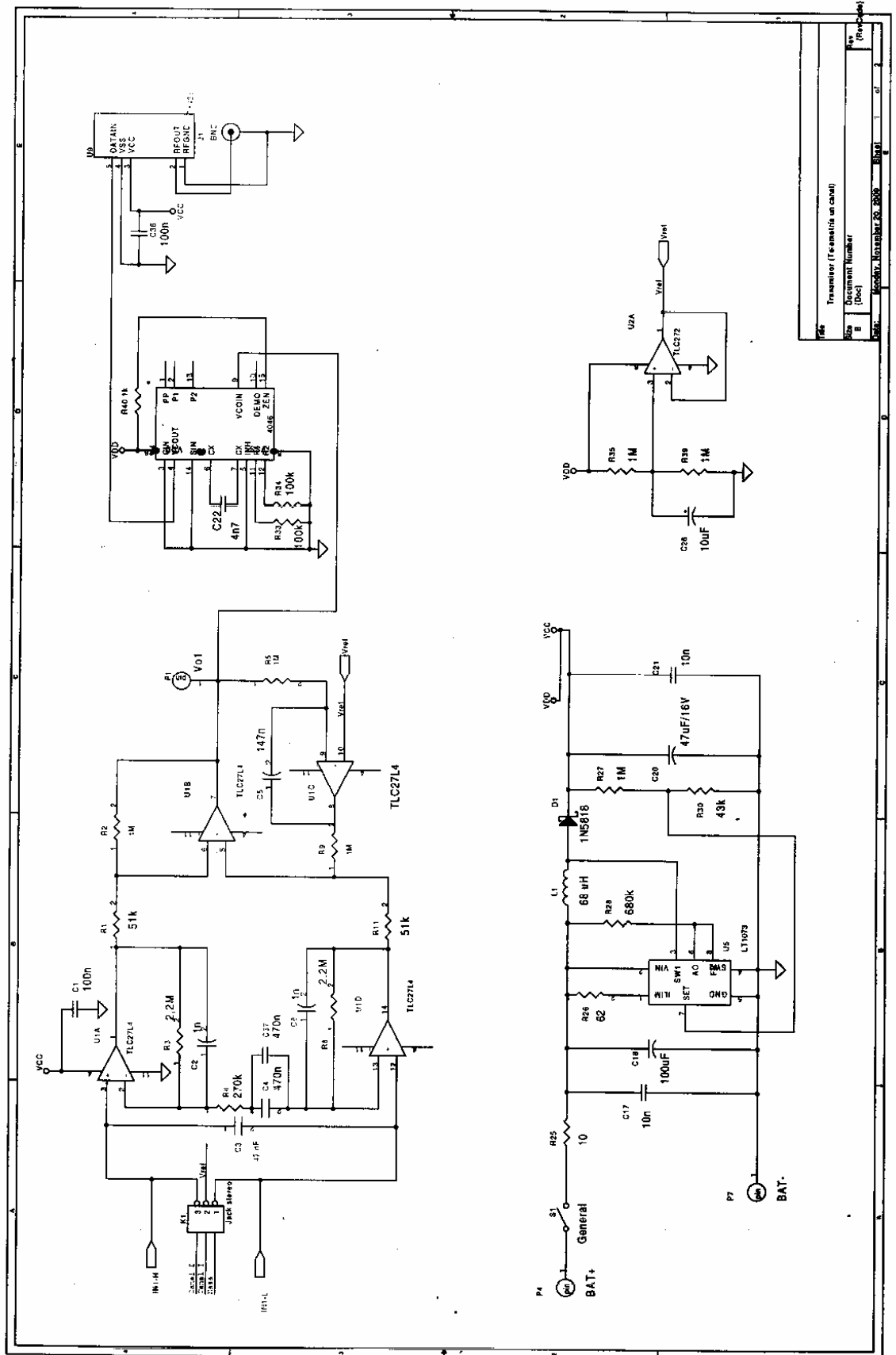
Para obtener índices temporales para el diagnóstico cardíaco y para el pronóstico del IMA como causa notable de la SCD se ha propuesto el análisis de la variabilidad de los intervalos RTm y RTe y su adaptación al intervalo RR. La adaptación de la repolarización ventricular a la frecuencia cardíaca ha sido estudiada a corto y a largo plazo.

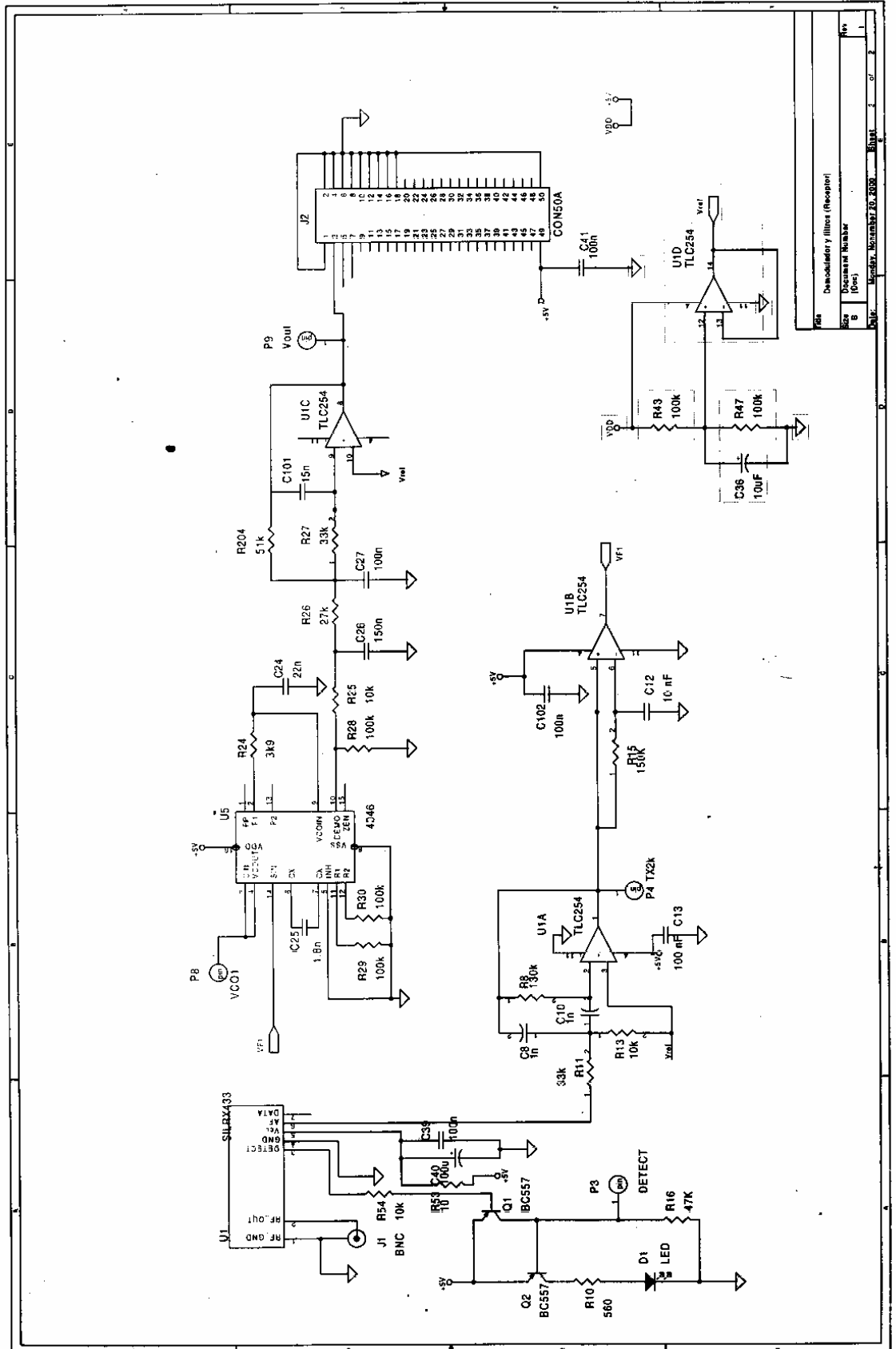
Para separar grupos de sanos y enfermos a partir de la cuantificación de la variabilidad de los intervalos RTm y RTe, se han empleado índices temporales. Para mejorar la sensibilidad y especificidad de la desviación estándar y del índice de variabilidad del QT (QTVI), se ha propuesto el índice de relación de desviaciones estándares (SDRI) de los intervalos RTm ó RTe y RR. La evaluación de los índices QTVI y SDRI en sanos y enfermos (IMA ó con cardiopatía isquémica) ha mostrado que el índice SDRI separa a los dos grupos mejor que el QTVI. Se ha comprobado que el índice SDRI depende de la forma de respirar en ambos grupos de sujetos, pero sus variaciones no afectan a la clasificación de los dos grupos de sujetos estudiados. Para reducir la influencia de la forma de respirar en el índice SDRI durante períodos de monitorización largos, se propone registrar a los pacientes durante el período de sueño, por cuanto en éste hay periodos prolongados durante los cuales la respiración es estable.

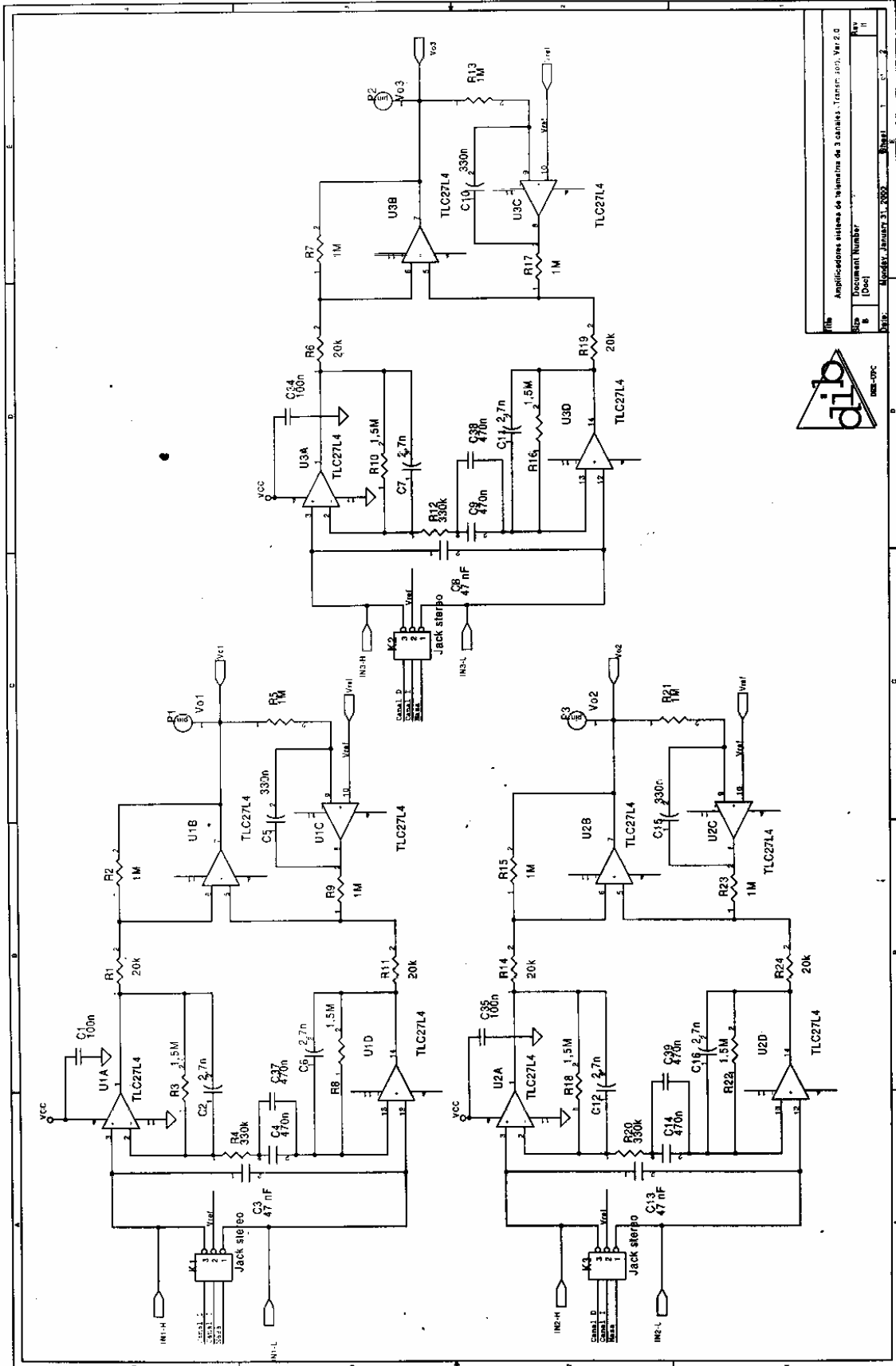
Para cuantificar la adaptación a corto plazo del intervalo RTm a cambios bruscos en el RR se han propuesto los coeficientes de adaptación en aceleración (CAA) y deceleración del RR (CAD). Estos coeficientes tienen en cuenta la velocidad de variación en los segmentos de aceleración y deceleración del RR, a diferencia de otro índice previo que cuantifica la pendiente de la recta entre el 10 % y el 90 % de los segmentos de aceleración y deceleración. La evaluación de CAA y CAD en sujetos sanos y en sujetos con IMA reciente ha evidenciado una mayor rapidez de adaptación RTm-RR en el grupo con IMA. La relación deceleración-aceleración del RTm ha evidenciado que la adaptación en ambos grupos es más lenta en deceleración que en aceleración.

Para cuantificar la adaptación a largo plazo de los intervalos RTm y RTe se ha propuesto la pendiente de regresión promediada ponderada. Este método tiene en cuenta la asimetría de los histogramas de las series RTm y RTe y es robusto frente a artefactos. Su evaluación en sujetos sanos y en sujetos con IMA también ha permitido separar ambos grupos de sujetos.

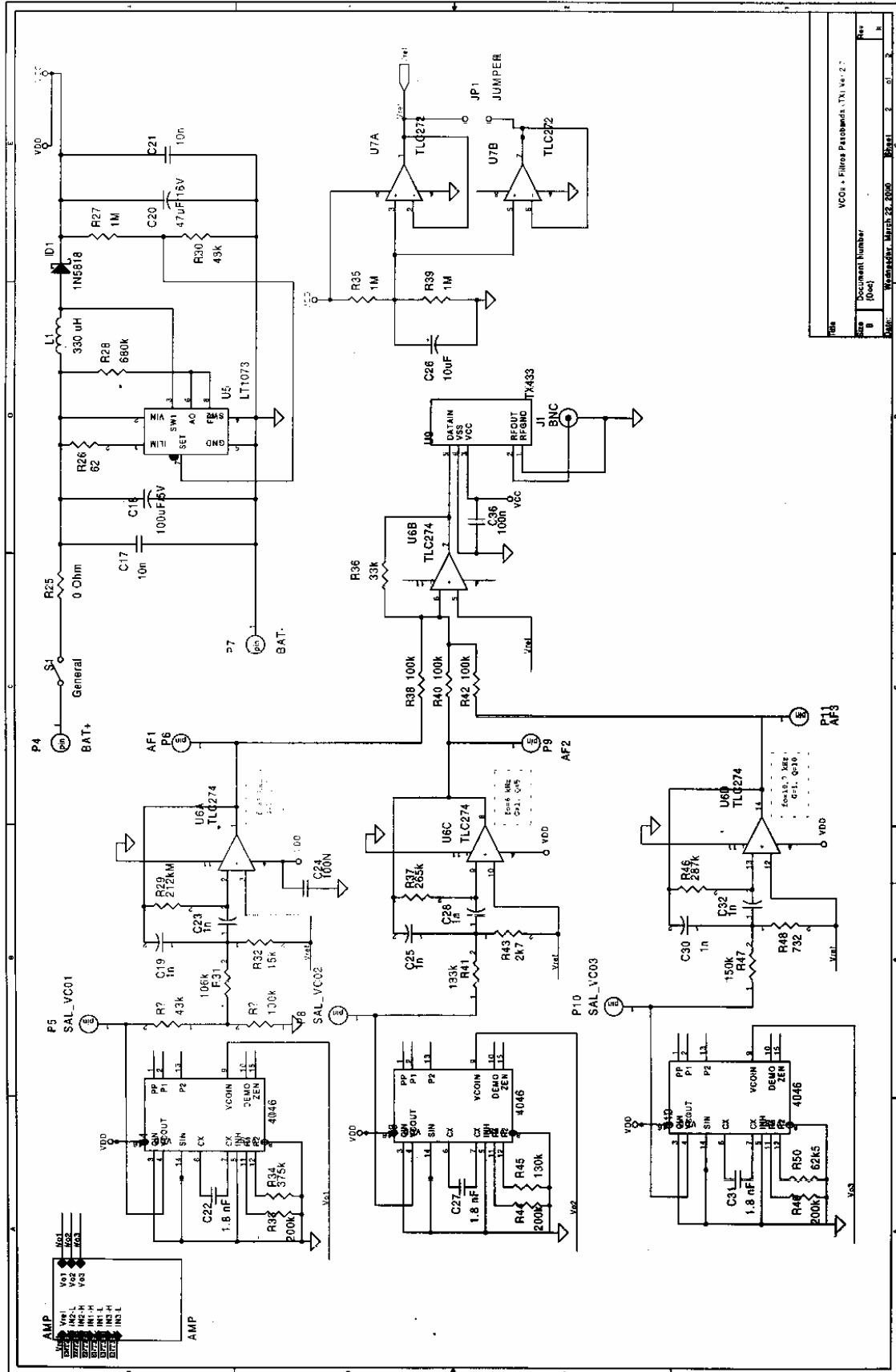
Para validar todos estos resultados haría falta un ensayo clínico que involucrara un elevado número de pacientes y de controles. Idealmente interesaría detectar cambios minúsculos que indicaran una vulnerabilidad del miocardio capaz de llevar a un desenlace fatal. En la práctica, sólo podemos especular que los cambios observados en un sujeto diagnosticado como enfermo quizá empezaron a producirse esporádicamente o con menor intensidad cuando dicho sujeto aún se sentía bien y se creía sano. Obviamente, esto plantea el dilema de cuándo se debería empezar a monitorizar un sujeto. Dado el coste económico de la monitorización de una población numerosa, si no hay síntomas no parece lógico prescribirla. Pero si se espera a la aparición de síntomas, para los que existe una gran variabilidad, tanto inherente como subjetiva, la cardiopatía puede haber avanzado notablemente. Por ello, es razonable plantearse la búsqueda de cambios en el ECG que puedan detectarse de la forma menos costosa posible sin menoscabo de la exactitud, tal como se ha hecho en esta tesis. El posible conocimiento de factores hereditarios, higiénicos, laborales, o de otra índole, además de los factores de riesgo conocidos (edad, presión sistólica, consumo de tabaco y peso relativo), podría contribuir a la prescripción de un sistema de monitorización ambulatorio que permitiera prevenir la muerte cardíaca súbita.



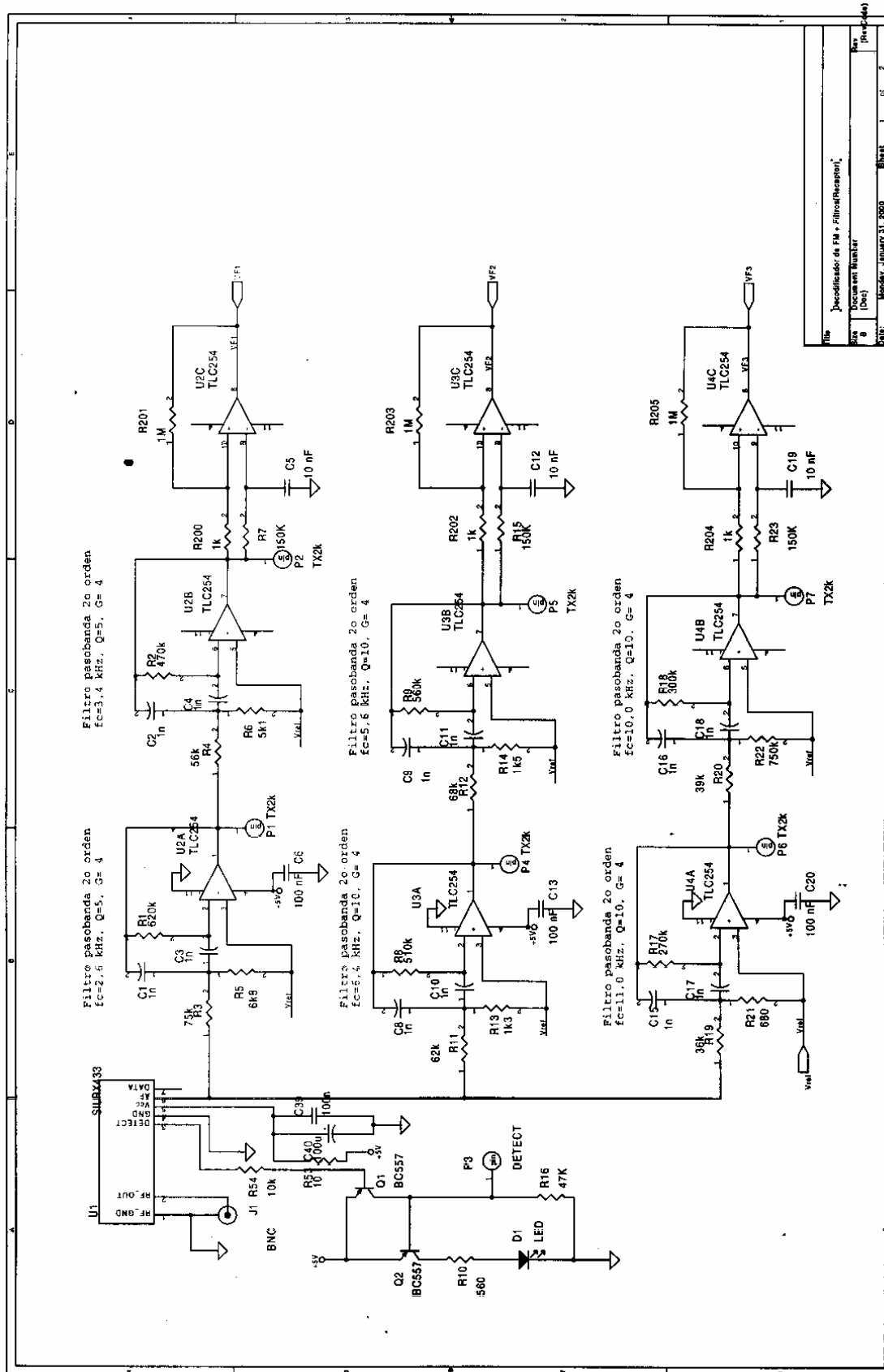


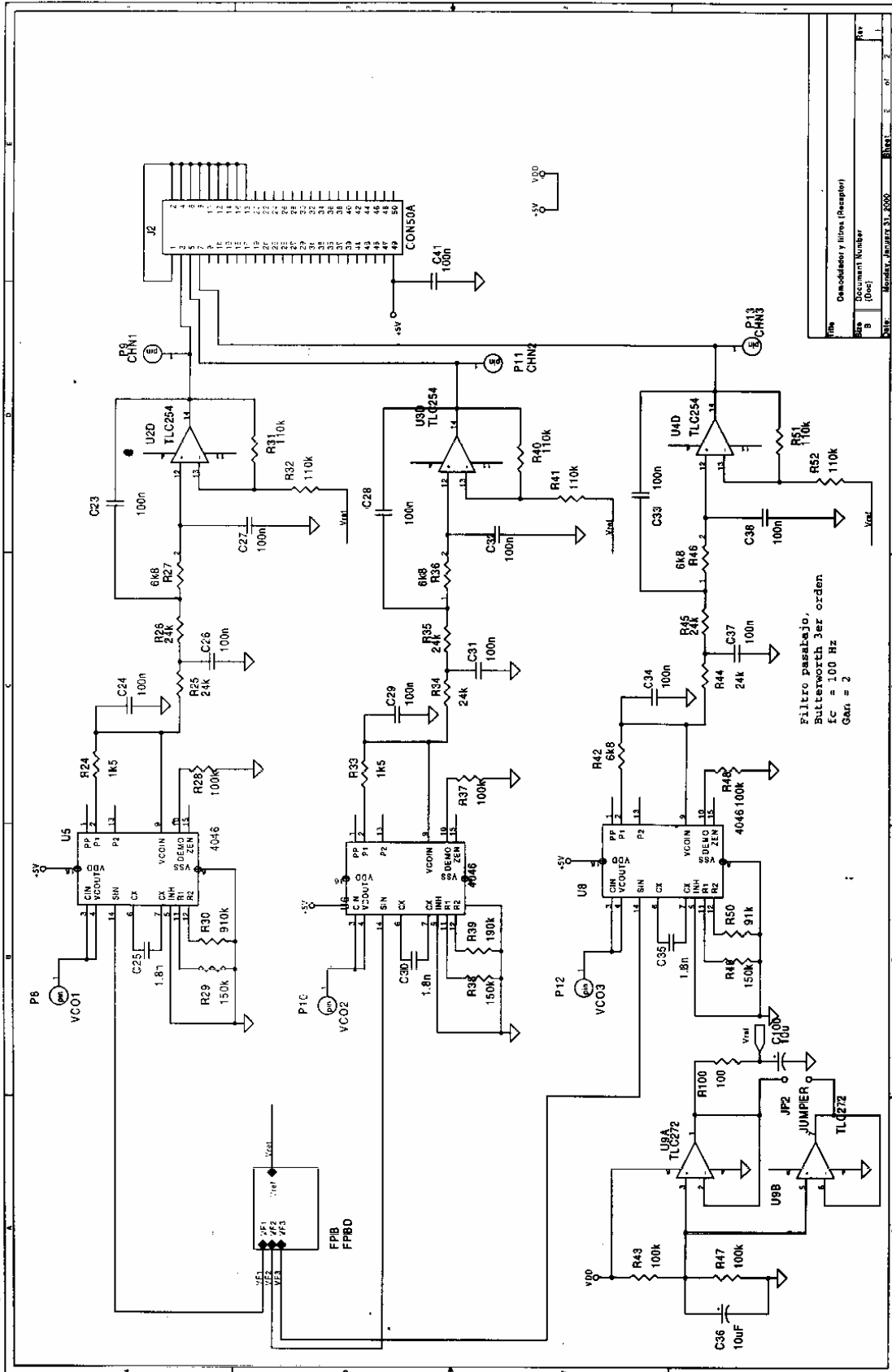


Aplicaciones sistema de telemetría de 3 canales - Transm. op. Var 2.0			
Size	B	Document Number	
Rev		(Doc)	11
REV.	1	Modificación	1
	1	Fecha	2007-01-23



Doc	VCO3 - Filtró Parasítas - TX1 - Ver. 2.7
Rev	
Doc	Document Number
Rev	1004
Doc	Weyradler, March 22, 2000
Rev	





Anexo III: Publicaciones obtenidas sobre el tema de la tesis

Vázquez–Seisdedos, C.R.; Pallàs–Areny, R. (2000a). *Desacoplamiento y artefactos en el registro de biopotenciales*. International Conference on TELEMATICS, MEDICAL COMPUTING AND EQUIPMENT – TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, CDROM, Ref P645, 4 p.

Vázquez Seisdedos, C.R.; Ramos Castro, J. y Pallàs Areny, R. (2000b). *Caracterización de artefactos en el ECG ambulatorio*. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 2000, Cartagena, Septiembre 27–29, 2000. Libro de Actas: 1–4.

Vázquez Seisdedos, C.R.; García González, M.A.; Malleuve Palancar, J.; Pallàs Areny, R. (2000c). *Análisis dinámico de los intervalos RTm y RR durante el sueño*. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 2000, Cartagena, Septiembre 27–29, 2000. Libro de Actas: 33–36.

Vázquez Seisdedos, C.R.; Ramos Castro, J.; García González, M.A. y Pallàs Areny, R. (2000d). *Problemática en el estudio del ECG ambulatorio*. 2es Jornades de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Sitges, 2 y 3 de Nov. de 2000, Barcelona. Libro de actas: 177–183.

García–González, M.A.; Vázquez–Seisdedos, C. y Pallàs–Areny, R. (2000b). *Variations in breathing patterns increase low frequency contents in HRV spectra*. *Physiol. Meas.*, 21: 417–423.

García–González, M.A.; Vázquez–Seisdedos, C.; Tomàs, P.J. y Pallàs–Areny, R. (1999). *An Efficient Algorithm for Onset and Offset Detection of ECG Waves*. Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine – ESEM99. Sixth International Symposium of SEIB–Biomedical Engineering and Telemedicine – ISBET99. Seventeenth Annual Congress of the Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB99, Barcelona, Spain, May 30th – June 2nd. Book of Abstracts: 383–384.

García–González, M.A.; Vázquez–Seisdedos, C.R.; Pallàs–Areny, R. (2000a). *Comparación de algoritmos para la detección automática del intervalo QT: Aplicación a registros con respiración controlada*. International Conference TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, Ref. P651.

Ramos–Castro, J.; Vázquez–Seisdedos, C.; Pallàs–Areny, R. (2000a). *Sistema de telemetría de un canal para monitorización ambulatoria del ECG*. International Conference on TELEMATICS, MEDICAL COMPUTING AND EQUIPMENT – TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, CDROM, Ref. P681: 4 p.

Ramos Castro, J.; Vázquez Seisdedos, C.; Pallàs Areny, R. (2000b). *Sistema de telemetría de tres canales para monitorización ambulatoria del ECG*. Seminario Anual de Automática, Electrónica Industrial e Instrumentación – SAAEII'00, Terrassa, España, Septiembre 12–14, 2000. Libro de Actas: 335–338.

Acrónimos

ACP: Análisis de componentes principales
AECG: Electrocardiografía ambulatoria.
CAA: Coeficiente de adaptación en aceleración
CAD: Coeficiente de adaptación en deceleración
CL: Longitud de ciclo (*cycle length*)
CMRR: Relación de rechazo a modo común.
E: Especificidad
EV: Extrasistolia ventricular
FE: Fracción de eyección ventricular
FPA: Filtrado o filtro pasoalto
FPB: Filtrado o Filtro pasobajo
FV: Fibrilación ventricular
HR: Frecuencia cardíaca (*heart rate*)
HRV: variabilidad de la frecuencia cardíaca (*heart rate variability*).
ICD: Desfibrilador implantable (*implantable cardioverter defibrillator*)
IM: Infarto de miocardio
IMA: Infarto de miocardio agudo
MS: Muerte súbita
PVT: Potenciales ventriculares tardíos
Qon: Inicio de la onda Q
QTA: adaptación del intervalo QT al intervalo RR
QTc: QT corregido según la fórmula de Bazett
QTd: Dispersión del intervalo QT
QTL: Duración del intervalo QT (*QT length*)
QTV: variabilidad del intervalo QT.
QTVI: índice de variabilidad del intervalo QT.
RD: Duración de la repolarización (*repolarization duration*)
R_{DA}: relación deceleración–aceleración del RTm
RR: Intervalo RR
RTA: Adaptación de los intervalos RTm o RTe al intervalo RR
RTe, RToff, RTf: Intervalo del pico de la onda R al final de la onda T
RTm, RTa, RTp: Intervalo del pico de la onda R al pico de la onda T
SA: Nodo sinoauricular
SBA: Promediado selectivo de latidos (Selective Beat Averaging)
SCD: Muerte cardíaca súbita
SD: desviación estándar
SDRI: Índice de relación de desviaciones estándares
T_e: Final de la onda T
T_m: Máximo ó pico de la onda T
VPN: Valor predictivo negativo.
VPP: Valor predictivo positivo
VR: Repolarización ventricular (*ventricular repolarization*)
VRR: Variabilidad de los intervalos RR

Bibliografía

Abboud, S. y Barnea, O. (1995). *Errors due to sampling frequency of the electrocardiogram in spectral analysis of heart rate signals with low variability*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1995: 461–463.

ACC/AHA Task Force. (1999). *ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography)*. J.A.C.C., 34 (3): 912–948.

Ahnve, S. y Vallin, H. (1982). *Influence of Heart Rate and Inhibition of Tone on the QT Interval*, Circulation, 65: 435–439.

Algra, A.; Brun, H.; and Zeelenberg, C. (1987). *An algorithm for computer measurement of QT intervals in the 24 hour ECG*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1987: 117–119.

Anónimo. B (1999). *Holter ECG*. Medical Electronics, 175: 76–78.

ANSI/AAMI EC38. (1998). *Ambulatory electrocardiographs*. American National Standard/Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1998: 1–14.

Antzelevitch, C.; Shimizu, W.; Yan, G. y Sicouri, S. (1997). *Cellular Basis for QT Dispersion*. J. Electrocardiology, 30 (suppl): 168 – 175.

Aytemir, K. y col. (1999). *QT interval dynamicity with coronary artery disease*. European Heart Journal, 20 (Abstr. Suppl.): 339.

Badilini, F., Maison-Blanche, P.; Childer, R., y Coumel, P. (1999). *QT interval analysis on ambulatory electrocardiogram recordings: a selective beat averaging approach*. Med. Biol. Eng. Comput., 37: 71–79.

Baranowski, R. y col. (1995). *3-Dimensional Poincare plots of the QT intervals—An approach to nonlinear QT analysis*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1995: 789–791.

Bayes de Luna, A. y Guindo, J. (1989). *Muerte súbita de origen cardíaco*. Medicina Clínica, 92 (16): 630 – 636.

Bazett, H.C. (1920). *An analysis of the time-relations of electrocardiograms*. Heart, 7: 353–370.

Bellavere, F. y col. (1988). *Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death?*. Br. Heart J., 59: 379–383.

Berger, R.D. y col. (1997). *Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 96: 1557–1565.

Bexton, R.S.; Vallin, H.O. y Camm, A.J. (1986). *Diurnal variation of the QT interval—Influence of the autonomic nervous system*. Br. Heart J., 55: 253–258.

Bigger, J.T. y col. (1984). *The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction*. Circulation, 69: 250.

Birman, K.P. (1982). *Rule-based learning for more accurate ECG analysis*. IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, PAMI-4 (4): 369–380.

Browne, K.F.; Zipes D.P.; Heger, J.J. y Prystowsky, E.N. (1982). *Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man*. The American Journal of Cardiology, 50: 1099–1102, 1992.

- Browne, K.F. y col.(1983). *Prolongation of the Q–T Interval in Man During Sleep*. The American Journal of Cardiology, 52: 55–59.
- Buratini, L. y Zareba W. (1999). *Time–Domain Analysis of Beat–to–Beat Variability of Repolarization Morphology in Patientes with Ischemic Cardiomyopathy*. J. Electrocardiology, 32 (Suppl): 166–171.
- Burbank, D. y Webster, J. (1978). *Reducing skin potential motion artifact by skin abrasion*, Med. Biol. Eng. Comput., 16: 31–38.
- Carim, H.M. (1988). *Bioelectrodes*. Encyclopedia of medical devices and instrumentation (ed. John Webster), 1: 210–226.
- Chorro Gascó, J.F., y López Merino, V. (1993). *Electrocardiografía*. Tratado de Medicina Interna MEDICINE, 41: 1795 –1805.
- Cinca, J. y col. (1980). *Mechanism and Time Course of the Early Electrical Changes During Acute Coronary Artery Occlusion* An Attempt to Correlate the Early ECG Changes in Man to the Cellular Electrophysiology in the Pig*. Chest, 77(4): 499–505.
- Coast, D.A.; Stern, R.M.; Cano, G.G. y Briller, S.A. (1990). *An approach to cardiac arrhythmia analysis using hidden Markov model*. IEEE. Trans. Biomed. Eng., 37: 826–835.
- Cooke, R.A. y col. (1994). *QT interval in anorexia nervosa*. Br. Heart J., 72: 69–73.
- Coumel, P. y col. (1994). *Clinical relevance of Assesing QT Dinamicity in Holter Recording*. J. Electrocardiology, 27 (suppl): 62–66.
- Coumel, P.; Maison–Blanche, P. y Badilini, F. (1998). *Dispersion of ventricular repolarization. Reality? Ilusion? Significance?.* Circulation, 97: 2491–2493.

Crossman, D.C. (2000). *Measurement and cardiology—increasing the usefulness of measurement in the future*. Journal of Medical Engineering & Technology, 24(1): 1–4.

CSE working party. (1985). *Recommendations form measurement standards in quantitative electrocardiography*. Eur. Heart Journal, 6: 815–825.

D'Alessandro Martínez, A. y Sutil Rosas, A. (1999). Manual de Electrocardiografía: Parte I, Ediciones Nueva Física, Venezuela.

De Talhouet, H. y Webster, J. (1996). *The origin of skin–stretch–caused motion artifact under electrodes*. Physiol. Meas., 17: 81–93.

Devlin P.H.; Mark, R.G. y Ketchum, J.E. (1984). *Detection of electrode motion noise in ECG signals by monitoring electrode impedance*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1984: 51–56.

Extramiana, F. y col. (1999a). *QT interval and Arrhythmic Risk Assesment After Myocardial Infarction*. The American Journal of Cardiology, 83: 266–269.

Extramiana, F. y col. (1999b). *Circadian Modulation of QT Rate Dependence in Healthy Volunteers*, Journal of Electrocardiology, 32: 33–43.

Fauchier, L. y col.(1999). *QT interval dinamicity in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationships with haemodinamic status and prognostic value*. European Heart Journal, 20 (Abstr. Suppl.) 1999: 7.

Fei, L. y col (1994a). *Alteration of the QT/RR relationship in patients with idiopathic ventricular tachycardia*. PACE: 199–206.

Fei, L. y col. (1994b). *Ambulatory assesment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effects of amiodarone*. PACE, 17: 2222–2227.

Ferreti, G.F. y col. (1992). *A New Method for the Simultaneous Measurement of the RR and QT Intervals in Ambulatory ECG Recordings*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society, 1992: 171–174.

Fisher, J.C., Shum, F., Baumgarten, S. (1999). *Technologies For Early Detection of Heart Dysfunction*. Medical electronics, September: 33 –37.

Fox, K.M. y col. (1990). *Therapeutic Rationale for the Management of Silent Ischemia*. Circulation, 82 (Suppl. II): II–155.

Friesen y col. (1990). *A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 37 (1): 85–98.

Froning, J.N. y Froelicher, V.F. (1987). *Detection and Measurement of the P–Wave and T–Wave During Exercise Testing Using Combinated Heuristic and Statistical Methods*. Journal of Electrocardiology, 1987 (Suppl.): 145–156.

Gang, Y. y col. (1999). *Assesment of QT dinamicity by evaluation of QT/RR relation from 24–hour holter ECGs in patients after myocardial infarction*. European Heart Journal, 20 (Abstr. Suppl.): 337.

García–González, MA y Pallàs–Areny, R. (1996). *Novel, Robust indexes for time–domain analysis of heart rate variability*. IEEE, EMBS, 1996, Amsterdam (Netherlands) Octubre 31 – Noviembre 3, CDROM, 2 p.

García González, M.A. (1998). Estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas estadísticas, espectrales y no lineales. Tesis doctoral para la obtención del título de doctor. Departamento de Ingeniería Electrónica. Universidad Politécnica de Cataluña.

García-González, M.A.; Vázquez-Seisdedos, C.; Tomàs, P.J. y Pallàs-Areny, R. (1999). *An Efficient Algorithm for Onset and Offset Detection of ECG Waves*. Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine – ESEM99. Sixth International Symposium of SEIB–Biomedical Engineering and Telemedicine – ISBET99. Seventeenth Annual Congress of the Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB99, Barcelona, Spain, May 30th – June 2nd. Book of Abstracts: 383–384.

García-González, M.A.; Vázquez-Seisdedos, C.R.; Pallàs-Areny, R. (2000a). *Comparación de algoritmos para la detección automática del intervalo QT: Aplicación a registros con respiración controlada*. International Conference TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, Ref. P651.

García-González, M.A.; Vázquez-Seisdedos, C. y Pallàs-Areny, R. (2000b). *Variations in breathing patterns increase low frequency contents in HRV spectra*. *Physiol. Meas.*, 21: 417–423.

García-González, M.A. y Pallàs-Areny, R. (2001). *A novel robust index to assess beat-to-beat variability in heart rate time-series analysis*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, (Aceptado).

Gilmour, R.F. y col. (1997). *Time- and Rate Dependence Alterations of the QT Interval Precede the Onset of Torsades de Pointes in Patients With Acquired QT Prolongation*. *J.A.C.C.*, 30: 209–217.

Govreen-Segal, D.; Radai, M.M.; Sivan, Y. y Abboud, S. (1999). *Real-Time PC-Based System for Dynamic Beat-to-Beat QT-RR Analysis*. *Computers and Biomedical Research* 32: 336–354.

Gritzali, F. (1988). *Towards a generalized scheme for QRS detection in ECG waveforms*. *Signal Processing*, 15: 183–192.

Gritzali, F.; Frangakis, G. y Papakonstantinou, G. (1989). *Detection of P and T waves in an ECG*. *Computer and Biomedical Research*, 22: 83–91.

Hamilton, P.S. y Tompkins, W.J. (1989). *Adaptative matched filtering for ECG detection*. Proc Annu. Int. Conf, IEEE Eng. Med. Biol. Soc: 2023–2024.

Hamilton, P.S. y Curley, M.G. (1997). *Adaptative removal of motion artifact*. Proc. 19th Annu. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 1997: 297–299.

Hamilton, P.S., Curley, M.G. y Aimi, R. (2000). *Effect of Adaptative Motion–Artifact Reduction on QRS Detection*. Biomedical Instrumentation & Technology, 34 (3): 197–202.

Hamstra, G. H.; Peper, A. y Grimbergen, C.A. (1984). *Low–power, low noise instrumentation amplifier for physiological signals*. Med. Biol. Eng. Comput., 22: 272–274.

Holter, N.J. (1961). *New methods for heart studies*. Science, 134: 1214 – 1220.

Ibañez, J. y Laguna, P. (1997). *Determinación de la relación entre riesgo de muerte súbita y correlación del QT con el RR*. XV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 97, (ed. Guerrero Martínez, J.F.), Valencia, España. Noviembre 27–28, 1997: 317–320.

Kannel, W.B. y Thomas, H.E. (1982). *Sudden coronary death: The Framingham study*. Ann N.Y. Acad Sci., 382: 3.

Kennedy, H.L. y Wiens, R. (1987). *Ambulatory (Holter) Electrocardiography Using Real Time Analysis*. The Americal Journal of Cardiology, 59: 1190–1195.

Kiryu, T.; Kaneko, H. y Saitoh, Y. (1994). *Artifact Elimination using Fuzzy Rule Based Adaptive Nonlinear Filter*. IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing, ICASSP–94, (Cat. No.94CH3387–8), IEEE, New York, NY, USA, 3: III–613/III–616.

Kitney, R.I. y Rompelman, O. (ed.) (1987). *The beat-by-beat investigation of Cardiovascular Function*. New York: Oxford Science Publications: 121.

Kovacs, S.J. (1985). *The duration of the QT interval as a function of heart rate: A derivation based on physical principles and a comparison to measured values*. Am. Heart J., 110(4): 872–878.

Krahn, A. D. y col. (1997). *Hysteresis of the RT Interval with Exercise. A New Marker for the Long-QT Syndrome?*. Circulation, 96: 1551–1556.

Kremers, M.S.; Black, H.W. y Wells, P.J. (1989). *Sudden Cardiac Death: Etiologies, Pathogenesis and Management*. Year Book Medical Publisher (ed. Bone, R.C.): 391–394.

Laakso, M. y col. (1987). *Diseases and drugs causing prolongation of the QT interval*. Am. J. Cardiol., 59: 862–865.

Laguna, P. y col. (1990). *New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications*. Med. Biol. Eng. Comput., 28: 67–73.

Laguna, P.; Jané, R. y Caminal, P. (1994). *Automatic Detection of Wave Boundaries in Multilead ECG Signals: Validation with the CSE Database*. Comp. Biomed. Research, 27: 45–60.

Laguna, P.; Mark, R.G.; Goldberger, A. y Moody, G.B. (1997). *A database for evaluation of algorithms for measurement of QT and other waveform intervals in the ECG*. Computers in Cardiology. IEEE Computer Society Press, 1997: 673–676.

Laskey, W.L. (1994). *Papel de la isquemia aguda en la muerte súbita*. En Muerte súbita I (ed. Mark., E. J.), Editorial JIMS: 41–65.

Lepeschkin, E. y Surawics, B. (1952). *The measurement of the Q–T interval of the electrocardiogram*. Circulation, 51: 378–388.

- Levert, J.V. y col. (1996). *Similar Heart Rates, Different QT-intervals*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1996: 277–280.
- Li, C.; Zheng, C. y Tai, C. (1995). *Detection of ECG Characteristic Points using wavelet transform*. IEEE Trans. Biomed. Engineering, 42 (1): 21–28.
- Liao, D.; Barnes, R.; Lloid, E.C. y Heiss, G.A. (1996). *Computer Algorithm to Impute Heart Rate Data for the Spectral Analysis of Heart Rate Variability – The ARIC Study*. Comp. Biomed. Research, 29: 140–151.
- Ligtenberg, A. y Kunt, M. (1983). *A Robust-Digital QRS-Detection Algorithm for Arrhythmia Monitoring*. Comp. Biomed. Research, 16: 273–286.
- Lippman N.; Stein, K. y Lerman, B. (1994). *Comparison of methods to removal of ectopy in measurement of heart rate variability*. Am. J. Physiol., 267 (Heart Circ. Physiol): H411–H418.
- Lombardi, F. y col. (1996). *Spectral analysis of short term R–T apex interval variability during sinus rhythm and fixed atrial rate*. Eur. Heart J., 17: 769–778.
- Lopera G. y col. (2000). *Muerte súbita isquémica: análisis de los marcadores de riesgo*. Revista Española de Cardiología, 53(4): 568–578.
- Lopez, A. y col. (1998). *Estudio comparativo de algoritmos detectores de complejos QRS en tiempo real*. CASEIB 98 – XVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, Libro de actas en CDROM, 4 p.
- Lown, B.; Tykocinski, M.; Garfein, A. y Brooks, P. (1973). *Sleep and Ventricular Premature Beats*. Circulation, XLVIII: 691–701.

Maison Blanche P. y col. (1995). *QT interval, heart rate and ventricular arrhythmias*. En: Moss A.J., Sterns S. (eds). *Noninvasive electrocardiology: clinical aspects of holter monitoring*. W.B. Saunders, London: 383.

McLaughlin, NB; Campbell, R.W.F. y Murray, A. (1993). *Accuracy of automatic QT measurement techniques*. *Computers in Cardiology*, IEEE Computer Society Press, 1993: 863–866.

McLaughlin, N.B; Campbell, R.W.F. y Murray, A. (1994). *Effects of Filtering and Algorithm Parameters on Automatic QT Measurement Techniques*. *Comput. Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 1994: 221–224.

Meeting van Rijn, A.C.; Peper, A. y Grimbergen, C.A. (1990). *High quality recording of bioelectric events*. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 28: 389–397.

Meij, S.H. y col. (1994). *An algorithm for automatic beat-to-beat measurement of the Q-T interval*. *Computers in Cardiology*, IEEE Computer Society Press, 1994: 597–600.

Merri, M.; Farden, D.C.; Mottley, J.C. y Titlebaum, E.L. (1990). *Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability*. *IEEE. Trans. B.M.E.*, 37(1): 1990.

Merri, M.; Alberti, J.; Benhorin, J. y Moss A.J. (1991). *Preprocessing of holter ECGs for analysis of the dynamic interrelations between heart rate and repolarization duration variabilities*. *J. Electrocardiology*, 23S:157–162.

Merri, M. y col. (1992). *Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome*. *Circulation*, 85: 1816–1821.

- Merri, M.; Alberti, M. y Moss, A.J. (1993). *Dynamic analysis of ventricular repolarization duration from 24-hour holter recording*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 40(12): 1219–1225.
- Mezilis N.E. y col. (1999). *Relation between QT variability and autonomic cardiac function before episodes of non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy*. European Heart Journal, 20 (Abstr. Suppl): 334.
- Moody, G.B. y Mark, R.G. (1990). *The MIT-BIT arrhythmia database in CD-ROM and software for use it*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1990: 185–188.
- Myerburg, R.J. (1981). *Muerte súbita*. En: El Corazón (ed. Hurst, W.J.). Edit. Científico Técnica. CUBA, 4ta. Edición: 750.
- Narkiewicz, N. y col. (1998). *Sympathetic Activity in Obese Subjects With and Without Obstructive Sleep Apnea*. Circulation, 98: 772–776.
- Neuman, M.R. (1998). *Biopotential amplifiers*. En: Medical Instrumentation: application and design, 3ª ed.(ed. Webster, J. G.), John Wiley & Sons, N. Y., 1998: 233–286.
- Neuspiel, D.R. y Kuller, L.H. (1985). *Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence*. JAMA, 254: 1321–1325.
- Nollo, G. y col. (1992). *Spontaneous beat-to-beat variability of the ventricular repolarization duration*. J. Electrocardiology, 25: 9–17.
- Odman, S. y Oberg, P. (1982). *Movement-induced in surface electrodes*. Med. Biol. Eng. Comput., 20: 159–166.
- Padrini, R. y col. (1997). *Adaptation of the QT interval to heart rate changes in isolated perfused guinea pig heart: influence of amiodarone and D-Sotalol*, Pharmacological Research, 35: 409–416.

Pahlm, O. y Sörnmo, L. (1984). *Software QRS detection in ambulatory monitoring – A review*. Med. Biol. Eng. Comput, 22: 289–297.

Pai, G.R. y Rawles J.M. (1989). *The QT interval in atrial fibrillation*. Br. Heart J., 61: 510–513.

Pai, R.G.; Pai, S.M. y Rawles, J.M. (1994). *Effect of Respiration on the QT interval*. J. Electrocardiology, 27: 143–148.

Pallàs–Areny, R.; Colominas–Balagué J. y Rosell, F.J. (1989). *The Effect of Respiration–Induced Heart Movements on the ECG*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 36(6): 585–590.

Pallàs–Areny, R. y Webster, J.G. (1990). *Composite instrumentation amplifier for biopotentials*. Annals of Biomedical Engineering, 18: 251–262.

Pallàs–Areny, R. y Webster, J.G. (1993). *Bioelectric impedance measurement using synchronous sampling*, IEEE Trans. Biomed. Eng., BME–40: 824–829.

Pallàs–Areny, R. y Webster, J.G. (1999). *Analog Signal Processing*. John Wiley & Sons, N.Y., 1999.

Palma Gamiz, J.L. y col. (2000). *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial*. Rev. Esp. Cardiol., 53(1): 91–109.

Pascual Pérez, M.A. y col. (1996). *Algoritmos de detección de QRS. Estudio comparativo*. XIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 96, Libro de actas: 209–211.

Pellegrini, F. y col. (1986). *Use of a computerized algorithm in studying the circadian variability of the Q-T interval duration by means of the dynamic ECG*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1986: 121–124.

Pentii, M.R. y col. (1993). *Functional Characteristics of QT Prediction Formulas. The Concepts of QTmax and QT Rate Sensibility*. Comp.Biomed. Research, 26: 188–204.

Petrucci, E.; Viganò, A. y Taddei, A. (1990). *A fast QRS detector for ambulatory monitoring systems*. Journal of Ambulatory Monitoring, 3 (1): 21–31.

Pietka, E. (1991). *Feature extraction in computerized approach to the ECG analysis*. Pattern Recognition, 24: 139–146.

Porta, A. y col. (1994). *Reliability of the Measurement of RT Variability*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1994: 217–220.

Porta, A. y col. (1998a). *Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-T_{apex} y R-T_{end} approach*. Med. Biol. Eng. Comput., 36: 35–42.

Porta, A. y col. (1998b). *Quantifying electrocardiogram RT – RR variability interactions*. Med. Biol. Eng. Comput., 36: 27–34.

Priori, S.G. y col. (1997). *Evaluation of the Spatial Aspects of T-Wave Complexity in the Long-QT Syndrome*. Circulation; 96:3006–3012.

Ramos-Castro, J.; Vázquez-Seisdedos, C.; Pallàs-Areny, R. (2000a). *Sistema de telemetría de un canal para monitorización ambulatoria del ECG*. International Conference on TELEMATICS, MEDICAL COMPUTING AND EQUIPMENT – TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, CDROM, Ref. P681: 4 p.

Ramos Castro, J.; Vázquez Seisedos, C.; Pallàs Areny, R. (2000b). *Sistema de telemetría de tres canales para monitorización ambulatoria del ECG*. Seminario Anual de Automática, Electrónica Industrial e Instrumentación – SAAEII'00, Terrassa, España, Septiembre 12–14, 2000. Libro de Actas: 335–338.

Richards D.A.; Byth, K.; Ross, D.L. y Uther, J.B. (1991). *What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction ?*. *Circulation*, 83: 756–763.

Robles Bayón, A. (1994). *Síndromes neurológicos relacionados con el sueño*. Tratado de Medicina Interna, MEDICINE, 51: 2247–2259.

Roche, F. y col. (1999). *Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis*. *Circulation*, 100: 1411–1415.

Rodríguez Font, E. y Viñolas Prat, X. (1999). *Causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte*. *Revista Española de Cardiología*, 52(11): 1004–1014.

Rosell, J. y col. (1988). *Skin impedance from 1 Hz to 1 MHz*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME–35: 649–651.

Sasamori, A. y col. (1994). *A New approach to measure ventricular repolarization duration in 24-hour holter ECG based on T-wave morphology classification*. *Computer in Cardiology*, IEEE Computer Society Press, 1994: 589–592.

Schouten E.G. y col. (1991). *QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population*. *Circulation*, 84: 1516–1523.

Schwartz, P.J. y Wolf, S. (1978). *Q–T interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction*. *Circulation*, 57: 1074–1077.

Singh, J.P. y col. (1997a). *Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Is Associated With Abnormal Rate Adaptation of QT Interval*. J.A.C.C., 29(4): 778–784.

Singh, J.P.; Selight, P.; Kardos, A. y Hart, G. (1997b). *QT interval dynamics and heart rate variability preceding a case of cardiac arrest*. Heart, 77: 375–377.

Speranza, G.; Nollo G.; Ravelli, F. y Antolini, R. (1993). *Beat-to-beat measurement and analysis of the R–T interval in 24 h ECG holter recordings*. Med. Biol. Eng. Comput., 31: 487–494.

Strechman, V.L.; Kuge, K.A. y Harper, R.M. (1988). *Time-domain system for assesing variation in heart rate*, Med. Biol. Eng. Comput., 26: 367–373.

Taggart, P.; Sutton, P.; Pugsley, W. y Swanton, H. (1995). *Repolarization Gradients Derived by Subtraction of Monophasic Action Potential Recording in the Human Heart. Studies Incorporating Altered Mechanical Loading and Ischemia*. J. Electrocardiology, 28(suppl): 156–161.

Tam, H. y Webster, J. (1977). *Minimizing electrode motion artifact by skin abrasion*. IEEE Trans. Biomed. Eng., BME–24: 134–139.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. European Heart Journal, 17: 354–381.

Tavernier, R. y col. (1995). *Automatic QT measurements and dynamic QT behaviour on a 2 Channel 24 hour recording: importance of lead selection and QT offset determination*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1995: 773–776.

Tavernier, R. y col. (1997). *Changes in the QT interval and its adaptation to rate, assessed with continous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias*. Eur. Heart J., 18: 994–999.

Thakor, N. y Webster, J. (1978). *The origin of skin potential and its variations*. Proc. Ann. Conf. Eng. Biol. Eng., 20: 212.

Vanoli, E. y col. (1995). *Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction*. Circulation, 91: 1918–1922.

Vázquez–Seisdedos, C.R.; Pallàs–Areny, R. (2000a). *Desacoplamiento y artefactos en el registro de biopotenciales*. International Conference on TELEMATICS, MEDICAL COMPUTING AND EQUIPMENT – TELECOM'2000, Santiago de Cuba, Julio 12–14, 2000, CDROM, Ref P645, 4 p.

Vázquez Seisdedos, C.R.; Ramos Castro, J. y Pallàs Areny, R. (2000b). *Caracterización de artefactos en el ECG ambulatorio*. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 2000, Cartagena, Septiembre 27–29, 2000. Libro de Actas: 1–4.

Vázquez Seisdedos, C.R.; García González, M.A.; Malleuve Palancar, J.; Pallàs Areny, R. (2000c). *Análisis dinámico de los intervalos RTm y RR durante el sueño*. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB 2000, Cartagena, Septiembre 27–29, 2000. Libro de Actas: 33–36.

Vázquez Seisdedos, C.R.; Ramos Castro, J.; García González, M.A. y Pallàs Areny, R. (2000d). *Problemática en el estudio del ECG ambulatorio*. 2es Jornades de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Sitges, 2 y 3 de Nov. de 2000, Barcelona. Libro de actas: 177–183.

Vrtovec B.; Starc, V. y Starc, R. (2000). *Beat-to-beat QT interval Variability in Coronary Patients*. Journal of Electrocardiology, 33 (2): 119–125.

Webster, J.G. (1978). *Medical Instrumentation. Application and Design (1ª ed)*. Houghton Mifflin Company, 1978: 163–167.

Webster; J.G. (1998). *Medical Instrumentation. Application and Design (3ª ed)*. John Wiley & Sons, NY, 1998.

Willems, J.L. y col. (1988). *Common standards for quantitative electrocardiography*. CSE multilead atlas, Leuven, ACCO, Publ: 1–341.

Xue, Q.; Hu, Y.H. y Tompkins, W.J. (1989). *Neural–network–based adaptative matched filtering for QRS detection*. IEEE Trans. Biomed. Eng., BME 39: 317–329.

Xue, Q. y Reddy, S. (1996). *New Algorithms for QT Dispersion Analysis*. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press, 1996: 293–296.

Zareba, W.; Moss, A.J. y Badilini, F. (1996). *Dispersion of Repolarization: Noninvasive Marker of Nonuniform Recovery of Ventricular Excitability*. En: *Noninvasive Electrocardiology* (ed. Moss, A.J. y Stern, S.), W.B. Saunders, 1996: 405–419.

Zaza, A. y col. (1991). *Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length*. Circulation Research, 68: 1191–1203.

Zipes, D. P. y Wellens, H.J.J. (1998). *Sudden Cardiac Death*. Circulation, 98: 2334–2351.

Zipp, P. y Ahrens, H. J. (1979). *A model of bioelectrode motion artefact and reduction of artefact by amplifier input design*. J. Biomed. Eng., 1: 273–276.