

# Discriminación entre isquemia de demanda y de suministro en registros Holter

A. Mincholé Lapuente<sup>1</sup> y P. Laguna Lasaosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, I3A, Univ. de Zaragoza, España, {minchole,laguna}@unizar.es

## Resumen

*Los cambios en el segmento ST proporcionan un marcador sensible en el diagnóstico de isquemia de miocardio en registros ambulatorios. Sin embargo, no sólo los mecanismos de isquemia conllevan una desviación del segmento ST, sino también los episodios relacionados con el ritmo cardiaco. El patrón de desviación del ST es muy similar en ambos casos, lo que nos ha llevado a buscar otros índices en el ECG para diferenciar ambos casos. En este trabajo se muestran índices relacionados con el ritmo cardiaco, la correlación entre el nivel de ST y el ritmo cardiaco, el intervalo entre el pico y fin de la onda T y cambios en las pendientes ascendente/descendente del complejo QRS como parámetros significativos alcanzando una sensibilidad para los episodios isquémicos de  $SE=82.2\%$ , especificidad de  $SP=88.4\%$ , valor predictivo positivo de  $+PV=87.6\%$  y valor predictivo negativo de  $-PV=83.2\%$  en los eventos de ST de la base de datos Long-Term ST.*

## 1. Introducción

La isquemia de miocardio es la causa de muerte más común en los países industrializados y como consecuencia, su temprano diagnóstico y tratamiento es de gran importancia [1].

Puede definirse como el desequilibrio entre aporte de oxígeno/nutrientes con respecto a las necesidades del miocardio. Normalmente se produce cuando una arteria coronaria se obstruye ligeramente reduciendo la cantidad de sangre, y por lo tanto oxígeno en el corazón. La isquemia es un fenómeno transitorio o restringido en tiempo y podría no aparecer durante la electrocardiografía rutinaria (ECG) ya que este procedimiento permite sólo unos pocos segundos de observación. Para diagnosticarla se requieren periodos más largos de registro de ECG durante los cuales el paciente hace su vida normal. El método más común es el registro Holter que da una lectura constante de dos o tres canales de ECG durante un periodo de 24 horas.

Las modificaciones celulares generadas por la isquemia son las responsables de los cambios del segmento de ST, lo que hace de éstos, marcadores tempranos de isquemia [2]. Las imágenes electrocardiográficas de la isquemia son diferentes dependiendo de si la zona isquémica afecta principalmente al sub-endocardio o al sub-epicardio. En caso de isquemia subendocárdica, aparece una depresión del segmento ST con distinta intensidad según el grado y en el caso de isquemia subepicárdica o transmural, se produce una elevación del segmento ST [3].

Sin embargo, cambios en el segmento ST también son causados por eventos no relacionados con las oclusiones

arteriales transitorias, como por ejemplo, los cambios relacionados con el ritmo cardiaco, cambios posturales o cambios de conducción. Esto hace de la detección de isquemia en registros ambulatorios una tarea difícil.

La mayoría de las técnicas propuestas durante la última década para automatizar la detección de isquemia están basadas en los cambios del ST. Sin embargo la distinción entre cambios del segmento ST debidos a obstrucción coronaria (isquemia de suministro) o a un aumento de la demanda (isquemia de demanda) sería muy necesaria a la hora de diagnosticar apropiadamente el problema de obstrucción coronaria [4].

En el 2003 se propuso para el Physionet/Computers in Cardiology Challenge [5] clasificar los cambios de ST como isquémicos o no isquémicos (que incluyen los relacionados con el ritmo cardiaco, cambios posturales y de conducción) utilizando un grupo de entrenamiento de 43 registros anotados y otros 43 como test. El mejor resultado [6] en términos de sensibilidad/predictividad positiva de  $98\%/83\%$ , utilizando cambios en el ST relativos a la base de datos proporcionada por Physionet y basada en un umbral dentro de ventanas de tiempo especificadas. En este desafío no había distinción entre los dos diferentes patrones: episodios de ST transitorios con inicio, extremo y fin como son los isquémicos y los relacionados con el ritmo cardiaco, y caracterizados por cambios repentinos tipo escalón en el nivel de ST como son los cambios posturales y de conducción. Sin embargo, en este trabajo no consideraremos estos últimos y nos concentraremos en distinguir entre los episodios isquémicos y los relacionados con ritmo cardiaco; ambos con patrones de ST muy similares y por lo tanto siendo los más problemáticos de diferenciar mediante detectores automáticos de isquemia.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1. Base de Datos “Long Term ST Database”

La base de datos Long Term ST (LTSTDB) [7] se compone de 86 registros Holter de dos o tres derivaciones, de 21 a 24 horas de duración muestreadas a  $f_s=250\text{Hz}$ . Se ha provisto de anotaciones completas de la base de datos siguiendo diferentes protocolos de anotación. En la base de datos LTSTDB se anotaron tanto los episodios de isquemia de suministro como episodios no isquémicos como cambios posturales, relacionados con el ritmo cardiaco y de conducción. La forma de estos cambios del ST es diferente en cada caso como se comentó en la sección de Introducción. Un episodio

transitorio de ST isquémico o relacionado con cambios de HR, tiene que ser significativo para ser anotado, es decir, tiene que seguir las siguientes reglas: a) un episodio comienza cuando la magnitud de la función de desviación del segmento ST supera los  $50 \text{ mV}$ , b) finaliza cuando la desviación es menor de  $50 \text{ mV}$  siempre que no supere los  $50 \text{ mV}$  de nuevo en menos de  $30 \text{ s}$  y c) la desviación debe alcanzar una magnitud de  $V_{min}$  y durar al menos  $T_{min}$ .

Se han establecido tres diferentes protocolos A, B y C dependiendo de los valores  $V_{min}$  y  $T_{min}$ .

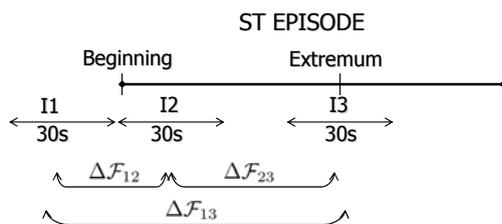
- Protocolo A:  $V_{min}=75 \mu\text{V}$  y  $T_{min}=30 \text{ s}$ .
- Protocolo B:  $V_{min}=100 \mu\text{V}$  y  $T_{min}=30 \text{ s}$ .
- Protocolo C:  $V_{min}=100 \mu\text{V}$  y  $T_{min}=60 \text{ s}$ .

En este trabajo se ha utilizado el protocolo B para el análisis de clasificación. Las anotaciones han sido referidas a la derivación o derivaciones donde el episodio es significativo por lo tanto en el estudio se considerará la derivación en la que el episodio esté anotado.

En este trabajo se han seleccionado los episodios ST anotados como isquémicos y relacionados con el ritmo cardiaco, y posteriormente se eliminaron de este grupo aquellos con errores en la delineación de la onda T, resultando 735 episodios evaluados; 623 isquémicos y 112 relacionados con el ritmo cardiaco.

## 2.2. Clasificación entre isquemia de suministro y episodios relacionados con el ritmo cardiaco.

En el análisis discriminante se han utilizado distintos índices ( $F$ ) relacionados con la repolarización, despolarización y con el ritmo cardiaco. Estos índices se han calculado en tres intervalos ( $I_1$ ,  $I_2$  e  $I_3$ ) de duración fija de  $30\text{s}$  localizados en el episodio de ST como se muestra en la Fig. 1. Para el análisis discriminante utilizamos los cambios de los índices entre los intervalos  $\Delta F_{12}$ ,  $\Delta F_{13}$  y  $\Delta F_{23}$  (ver Fig. 1).



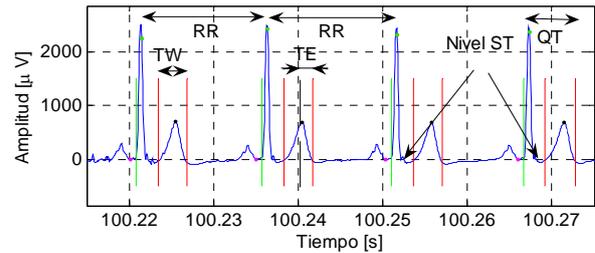
**Figura 1.** Se muestran los 3 intervalos utilizados para calcular cambios en los índices;  $\Delta F_{12}$ ,  $\Delta F_{13}$  y  $\Delta F_{23}$ .

El  $\Delta F_{jk}$  se define como la diferencia de las medias de los índices entre los intervalos  $I_j$  e  $I_k$  como muestra la siguiente ecuación:

$$\Delta F_{jk} = \frac{\sum_{i \in I_k} F(i)}{N_{I_k}} - \frac{\sum_{i \in I_j} F(i)}{N_{I_j}}$$

donde  $i$  denota el latido  $i$ -ésimo en el intervalo  $I$  y  $N_{I_k}$  y  $N_{I_j}$  representan el número de latidos en los intervalos  $I_k$  e  $I_j$  respectivamente.

## ÍNDICES DE REPOLARIZACIÓN



**Figura 2.** En esta figura se muestran los diferentes índices que se usarán en el análisis discriminante: anchura de la onda T ( $TW$ ), intervalo del pico al fin de la onda T ( $TE$ ), nivel de ST ( $ST$ ) y el intervalo  $RR$  para calcular el ritmo cardiaco.

- El nivel de ST se ha estimado en cada latido promediando de la señal del ECG los primeros  $8\text{ms}$  desde la posición  $n_{ST}(i)$ :

$$n_{ST}(i) = n_{QRS}(i) + \left( 40 + 1.3 \sqrt{RR(i) \frac{1000}{f_s}} \right) \frac{f_s}{1000}$$

donde  $n_{QRS}$  es el punto fiducial del QRS, y  $RR(i) = n_{QRS}(i) - n_{QRS}(i-1)$ .

Se han considerado para el análisis de clasificación los cambios en la desviación del nivel de ST ( $\Delta ST_{jk}$ ) y el valor absoluto de estos cambios ( $|\Delta ST_{jk}|$ ).

- Como un índice relacionado con la dispersión de la repolarización y en último caso a isquemia [8], la anchura de la onda T fue medida en cada derivación del ECG utilizando un delineador de ECG basado en transformadas wavelets [9]. Los cambios en la anchura han sido incluidos en el análisis ( $\Delta TW_{jk}$ ).
- Análogamente, cambios en el intervalo del pico al fin de la onda T se miden en cada derivación como marcador de dispersión ( $\Delta TE_{jk}$ ).
- Diferencias en el intervalo QT han sido también medidas en cada derivación sobre los mismos intervalos ( $\Delta QT_{jk}$ ).
- La correlación entre las series de ritmo cardiaco (HR) y la desviación del segmento ST dentro del intervalo  $I$  desde  $20\text{s}$  antes del comienzo del episodio ST hasta el extremo anotado por los expertos ha sido evaluado y denotado por  $\rho$  como muestra la siguiente ecuación:

$$\rho = \sum_{k \in I} \frac{(ST(k) - \mu_{ST})(HR(k) - \mu_{HR})}{N \sigma_{ST} \sigma_{HR}}$$

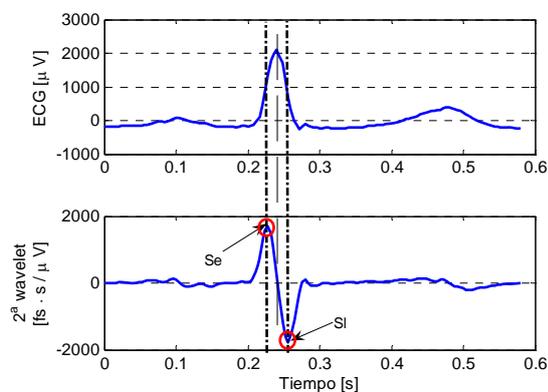
Donde  $\mu_{ST}$  y  $\mu_{HR}$  son las medias y  $\sigma_{ST}$  y  $\sigma_{HR}$  son las desviaciones estándar de cada vector de series ST y HR.  $N$  es el número de elementos del vector.

## ÍNDICES DE LA DEPOLARIZACIÓN

Se han considerado los cambios en las dos pendientes más pronunciadas del QRS denotadas como  $Se$  (anterior) y  $Sl$  (posterior). Las pendientes del QRS han sido calculadas tomando en la detección del QRS [9] los extremos (máximo/mínimo ó mínimo/máximo) de la segunda escala de la transformada wavelet que corresponde a la

Variables	Isquémicos		Relacionados con HR		Discriminación					P-valor
	MEDIA	STD	MEDIA	STD	SE	SP	+PV	-PV	EX	
$ \Delta HR_{13} $ (bpm)	9.93	9.4	18.86	11.46	76	60.7	65.9	71.6	73.7	5.8 e-18
$ \Delta ST_{13} $ ( $\mu V$ )	144.07	82.98	93.76	47.48	55.2	78.6	72	63.7	58.8	1.1 e-09
$\Delta ST_{13}$ ( $\mu V$ )	-71.07	150.4	-26.25	102.13	77.9	42.9	57.7	66	72.6	2.7 e-03
$HR_{ext}$ (bpm)	85.25	19.48	101.74	19.91	65.3	63.4	64.1	64.6	65	1.5 e-15
$\Delta SI_{23}$	6.61	154.36	50.98	155.56	58.7	50.9	54.5	55.2	57.6	5.6 e-03
$\Delta QT_{13}$ (ms)	-4.55	27.3	-27.8	31.64	74.2	57.1	63.4	68.9	71.6	3.4 e-15
$\Delta TE_{12}$ (ms)	-2.34	7.29	-1.6	9.86	49.3	58	54	53.4	50.6	0.35
$ \Delta HR_{12} $ (bpm)	5.05	5.33	9.89	7.53	77	58	76	71.6	74.1	1.3 e-15
$\Delta TW_{13}$ (ms)	-18.1	25.6	-30.4	36.5	65.9	53.6	58.7	61.1	64	4.6 e-05
$\rho$	-0.04	0.55	-0.32	0.57	55.4	65.2	61.4	59.4	56.9	3.9 e-06
$\Delta Se_{23}$	-16.4	122.5	27	116.3	60.8	54.5	57.2	58.2	59.9	5.8 e-04

**Tabla 1.** Resumen de las medias y las desviaciones estándar de cada variable utilizada en el análisis discriminante MANOVA en cada grupo: isquémicos y relacionados con el ritmo cardiaco.



**Figura 3.** Se muestra el complejo QRS de la señal de ECG en la parte superior y la segunda escala de la transformada wavelet en la parte inferior. El máximo y el mínimo de la transformada corresponden a las dos pendientes más pronunciadas. El cruce por cero de la transformada corresponde al pico del complejo QRS.

derivada del complejo QRS (ver Fig. 3). Se han incluido en el análisis los cambios en los valores absolutos de estas series ( $\Delta Se_{jk}$  y  $\Delta SI_{jk}$ ).

### ÍNDICES DEL RITMO CARDIACO

Se han medido y evaluado los cambios en ritmo cardiaco (HR) relativos a los tres intervalos de los episodios anotados ( $\Delta HR_{jk}$ ), así como el valor absoluto de estos cambios ( $|\Delta HR_{jk}|$ ). También se ha incluido como variables el valor medio del HR antes (intervalo  $I_1$ ) y en el extremo del episodio (intervalo  $I_3$ ) denotados como  $HR_{ant}$  y  $HR_{ext}$ .

### 2.3. Análisis estadístico

En este trabajo primero se empleó para cada variable, el análisis de varianza (ANOVA), estableciendo la puntuación discriminante de cada una de ellas individualmente.

El análisis multivariante de la varianza (MANOVA) se utiliza para elegir las variables más significativas que discriminan en este caso entre los episodios isquémicos y los relacionados con el ritmo cardiaco.

El método de inclusión por pasos permite obtener una reducción en el número de variables implicadas. El criterio de selección de variables empleado en este trabajo está basado en la *lambda de Wilks* [10].

Para elaborar los resultados de clasificación se aplicó la técnica de validación cruzada denominada *leave-one-out* que clasifica cada caso con las funciones discriminantes derivadas de todos los casos excepto él mismo.

## 3. Resultados

En la Tabla 1 se muestran la media y la desviación estándar de una representación de las variables evaluadas en el análisis discriminante MANOVA en cada grupo de clasificación: isquémicos y relacionados con el ritmo cardiaco. La capacidad discriminante de cada variable llevada a cabo por ANOVA en términos del p valor y de sensibilidad/especificidad ( $SE/SP$ ) a la hora de detectar isquemia también se muestran en la Tabla 1.

Para el análisis multivariante, el método de inclusión por pasos basado en la minimización de la lambda de Wilks ha seleccionado las siguientes variables como significativas:  $|\Delta HR_{13}|$ ,  $|\Delta ST_{13}|$ ,  $\Delta ST_{13}$ ,  $HR_{ext}$ ,  $\Delta SI_{23}$ ,  $\Delta QT_{13}$ ,  $\Delta TE_{12}$ ,  $|\Delta HR_{12}|$  and  $\Delta TW_{13}$ . La Tabla 2, muestra la evaluación de la clasificación en términos de  $SE/SP$ , obtenidas al incluir una nueva variable significativa.

## 4. Discusión y Conclusiones

Se ha observado que, aunque algunos índices muestran un bajo poder discriminante (ver Tabla 1), pueden tener información complementaria y minimizar la varianza de los grupos, por lo tanto mejorar el funcionamiento y ser incluidos como variable significativa (ver Tabla 2).

Como se esperaba, el grupo de los eventos asociados a la isquemia de demanda, tienen un mayor incremento de ritmo cardiaco en comparación a los otros episodios isquémicos de suministro. El ritmo cardiaco en los episodios relacionados con el ritmo en el extremo es unos 15 bpm superior (Tabla 1). La adaptación del QT al RR se refleja también en los cambios del intervalo QT, que apenas se acorta (4ms) en episodios isquémicos, mientras

VARIABLES INCLUIDAS SEGÚN EL ORDEN DE RELEVANCIA	SE	SP	+PV	-PV	EX
$ \Delta HR_{13} $	76.0	60.7	65.9	71.7	73.7
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} $	78.7	77.7	77.9	78.5	78.6
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}$	79.8	80.4	80.3	79.9	79.9
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}$	79.5	84.8	84.0	80.5	80.3
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}, \Delta SI_{23}$	80.1	88.4	87.3	81.6	81.4
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}, \Delta SI_{23}, \Delta QT_{13}$	80.7	85.7	85.0	81.6	81.5
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}, \Delta SI_{23}, \Delta QT_{13}, \Delta TE_{12}$	80.6	88.4	87.4	82.0	81.8
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}, \Delta SI_{23}, \Delta QT_{13}, \Delta TE_{12},  \Delta HR_{12} $	81.7	90.2	89.3	83.1	83.0
$ \Delta HR_{13} ,  \Delta ST_{13} , \Delta ST_{13}, HR_{ext}, \Delta SI_{23}, \Delta QT_{13}, \Delta TE_{12},  \Delta HR_{12} , \Delta TW_{13}$	82.2	88.4	87.6	83.2	83.1

**Tabla 2.** Variables incluidas paso a paso en el método de inclusión por pasos y la mejora en términos de SE, SP, +PV, -PV y EX a la hora de clasificar episodios isquémicos.

que en los relacionados con el ritmo se reduce unos 28ms.

En algunos trabajos las alteraciones en la pendiente posterior del QRS se han propuesto como índices para cuantificar cambios del ECG en isquemias de suministro, concluyendo que las pendientes del QRS son considerablemente menos pronunciadas durante una oclusión coronaria prolongada ( $\sim 4$  m) [11]. Sin embargo, en las de corta duración ( $\sim 1$  m) se encontraron pendientes más pronunciadas [12]. En nuestros resultados no podemos concluir que las pendientes sean marcadores de isquemia de suministro.

En los episodios relacionados con el ritmo cardiaco se observa un mayor acortamiento en la anchura de la onda T ( $-30$ ms) en comparación con los isquémicos ( $-18$ ms). Sin embargo, como no se observan acortamientos en el intervalo entre el pico y el fin de la onda T, concluimos que se debe a una disminución del intervalo entre el QRS y el pico de la onda T.

Los dos episodios presentan una depresión en el segmento ST, siendo en los isquémicos de  $-71 \mu V$  y en los relacionados con el ritmo de  $-26 \mu V$ . El valor absoluto de la desviación está incluido entre los parámetros más significativos, siendo el cambio de los isquémicos de  $144 \mu V$  en media, mientras que el cambio del ST de los relacionados con el ritmo es de unos  $93 \mu V$ .

Esta depresión del segmento de ST está en consonancia con lo esperado ya que en los registros Holter la mayoría de las isquemias observadas son subendocárdicas.

La inclusión de variables como  $\Delta TE_{12}$  con un bajo poder discriminante es debida a que la información extra que aportan no esta presente en anteriores parámetros incluidos.

De este trabajo podemos concluir que la información aportada por el nivel de ST combinada con parámetros de ritmo cardiaco o de la repolarización consiguen una mejora en la discriminación entre episodios isquémicos de suministro y de demanda, ambos con un patrón de desviación del segmento ST tan similar.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado bajo el marco de los proyectos: TEC2004-05263-C02-02/TCM y CIBER CB06/01/0062.

## Referencias

- [1] C. Papaloukas, D. I. Fotiadis, A. Likas, and L. K. Michalis, "Automated Methods for Ischemia Detection in Long-Duration ECGs," *Cardiovasc Rev Rep*, vol. 24, no. 6, pp. 313–320, 2003.
- [2] M. Vandyck-Acquah and P. Schweitzer, "Electrocardiographic background," in *Dynamics of the ST Segment in Ischaemic Heart Disease* (M. Malik and A. J. Camm, eds.), ch. 24, pp. 217–231, Futura, 2004.
- [3] A. Bayés de Luna, *Clinical Electrocardiography: A Textbook*. Armonk: Futura Publishing Company, 1998.
- [4] D. Perera, S. J. Patel, and S. R. Redwood, "Dynamics of the ST Segment in Ischaemic Heart Disease," in *Dynamic Electrocardiography* (M. Malik and A. J. Camm, eds.), ch. 26, pp. 238–249, Futura, 2004.
- [5] G. B. Moody and F. Jager, "Distinguishing Ischemic from Non- Ischemic ST changes: The Physionet/Computers in cardiology Challenge 2003," in *Computer in Cardiology*, pp. 235–237, IEEE Computer Society press, 2003.
- [6] P. Langley, E. Bowers, J. Wild, M. Drinnan, J. Allen, A. S. A, and et al, "An algorithm to distinguish ischaemic and non ischaemic ST changes in the Holter ECG," in *Computers in Cardiology*, pp. 239–42, 2003.
- [7] F. Jager, et al., "Long-Term ST database: a reference for the development and evaluation of automated ischaemia detectors and for the study of the dynamics of myocardial ischaemia," *Med Biol Eng Comp*, vol. 41, pp. 172–182, 2003.
- [8] P. Arini, J. P. M. Cortes, and P. L. Lasaosa, "Analysis of T-Wave Width during Severe Ischemia Generated by Percutaneous Transluminal Coronary," in *Computers in Cardiology*, pp. 153–156, 2006.
- [9] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 4, 2004.
- [10] P. Anderson, *Discriminant analysis*. Hafner Press, 1975.
- [11] E. Pueyo, A. Arcineaga, and P. Laguna, "High-frequency Signature of the QRS Complex across Ischemia in PTCA Recordings Quantified by the Downward Slope of the QRS Complex," in *XXXII Ann. Conf. Computers in Cardiology* (I. Press, ed.), pp. 659–662, 2005.
- [12] G. Dory, A. Rosenthal, S. Fischman, Y. Denekamp, basil S. Lewis, and H. Bitterman, "Changes in the slope of the first major deflection of the ECG complex during acute coronary occlusion," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 35, pp. 299–309, 2005.