

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

**SISTEMA DE MONITORIZACIÓN Y DETECCIÓN
DE ISQUEMIA BASADO EN LA TRANSFORMADA DE
KARHUNEN-LOÈVE APLICADA SOBRE EL ECG**

Tesis Doctoral

José García Moros

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones (GTC)
Centro Politécnico Superior

Programa: TECNOLOGÍA DE LAS COMUNICACIONES Y TELEMÁTICA

Departamento: INGENIERÍA ELECTRÓNICA Y COMUNICACIONES

Director de tesis: Pablo Laguna Lasaosa

Octubre 1998

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

“ SISTEMA DE MONITORIZACIÓN Y DETECCIÓN DE ISQUEMIA BASADO EN LA TRANSFORMADA DE KARHUNEN-LOÈVE APLICADA SOBRE EL ECG ”

Realizada por: José García Moros

Dirigida por: Pablo Laguna Lasasa

La señal electrocardiográfica (ECG) representa la actividad eléctrica del corazón registrada en la superficie del cuerpo. El análisis de esta señal, obtenida de forma no invasiva, es la forma más común de estudiar y diagnosticar cardiopatías. Esta tesis doctoral aborda el estudio y aplicación de diferentes técnicas de procesamiento digital de señales sobre la señal ECG para analizar la cardiopatía isquémica.

Tanto en la rutina clínica como en los anteriores trabajos de investigación publicados, el estudio y análisis de la isquemia de miocardio sobre el ECG, se hace mediante la utilización de medidas locales, sobre un único punto del ECG (nivel del segmento ST, amplitud de la onda T, etc.). No se han presentado trabajos en los que se contemple la información global de todo el proceso de repolarización ventricular (complejo ST-T). Para tratar de obtener índices de isquemia que recojan la información de forma global en todo un segmento de la misma hemos propuesto índices derivados mediante la transformada de Karhunen-Loève (KLT). La hipótesis central de este trabajo consiste en que *tales índices globales serán más sensibles a las variaciones de la señal, dado que contemplan la información en todo un intervalo de la misma y permitirán una mejor caracterización o representación que la suministrada por los índices clásicos, que únicamente estudian un punto del ECG*. Para comprobar esta hipótesis se estudió la capacidad de los diferentes índices en la representación del fenómeno de isquemia, así como su sensibilidad en la detección de las variaciones morfológicas isquémicas. Otros aspectos analizados sobre los *nuevos* índices globales, los constituyen tanto un estudio temporal de los mismos en la determinación de variaciones morfológicas isquémicas, como una estimación de la localización de la zona afectada por la isquemia. Finalmente, se tomaron como punto de partida dichos índices en el diseño de un detector automático de cambios en el periodo de repolarización. En resumen, estos aspectos constituyen las principales líneas de trabajo desarrolladas en la presente tesis doctoral, descritas a continuación, tal y como se han organizado en los sucesivos capítulos.

En el primer capítulo se hace una introducción a los conceptos básicos de la electrocardiografía, de la isquemia de miocardio y la técnica de angioplastia, y se describen los objetivos de la tesis.

En el segundo capítulo se propone la descripción de los fundamentos de los nuevos índices de isquemia desarrollados, derivados a partir de la transformada de Karhunen-Loève (KLT). En primer lugar se introduce la KLT como técnica del procesamiento digital de señales utilizada en la representación de los diferentes intervalos del ECG. El uso de esta herramienta permite describir y caracterizar de forma global diferentes regiones de la señal ECG. Se han descrito sus características generales y cómo se aplica al caso particular de las señales ECG. Se ha incidido especialmente en los diversos modos de estimar las series temporales de la transformada: mediante producto directo y de forma adaptativa. Dichas series temporales permiten hacer un seguimiento de la evolución de la señal, y en su cálculo se han comparado las prestaciones de dos algoritmos adaptativos comunes para poder optar por la solución más adecuada en la estimación de las mismas. Finalmente se ha incluido la metodología desarrollada en un interfaz de usuario (basado en MATLAB (Mathworks, 1996)) que puede ser utilizado por los cardiólogos como ayuda al diagnóstico clínico.

El objetivo del tercer capítulo es la comparación de los índices clásicos convencionalmente utilizados y las nuevas medidas derivadas a partir de la KLT, en términos de sensibilidad y evolución temporal. Se han efectuado diversas simulaciones que suministran detallada información de las condiciones en que debe ser aplicada la transformada para obtener los índices globales de isquemia. Se ha definido un parámetro de sensibilidad a los cambios isquémicos que ha permitido comparar los diferentes índices estimados sobre señales ECG registradas durante angioplastia, en su respuesta a la oclusión coronaria. Finalmente se ha hecho un análisis temporal de los diversos índices para describir su evolución y caracterizar en el tiempo las variaciones isquémicas inducidas por la oclusión coronaria. Se ha mostrado la mayor capacidad y la respuesta más temprana de los índices basados en la KLT para determinar las variaciones isquémicas. Además se ha estudiado la incidencia de los cambios inducidos por la oclusión en los diferentes segmentos del ECG.

En el capítulo cuarto se ha comparado la capacidad de los índices clásicos y los basados en la KLT, en la identificación de las zonas cardiacas afectadas por la isquemia. Para ello se ha realizado un análisis discriminante multivariado de los diferentes índices de isquemia, que permite obtener una estimación de la localización espacial de la zona afectada por la isquemia. Dicho estudio ha indicado qué índices resultan más apropiados para localizar, por ejemplo, una arteria coronaria obstruida. Los resultados también han mostrado la superioridad de los índices derivados de la KLT en la caracterización espacial de la isquemia.

En el capítulo quinto se ha integrado en un sistema de detección la información que los índices globales derivados de la KLT proporcionan de las variaciones isquémicas. Se ha descrito el diseño del detector de isquemia a partir de la estimación de las series de coeficientes de la KLT, un posterior procesado y la aplicación de un sistema de detección de variaciones. Finalmente se ha llevado a cabo una evaluación de las prestaciones del detector mostrando sus capacidades y limitaciones.

En el último capítulo se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en esta tesis.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	La señal electrocardiográfica	2
1.1.1	Origen fisiológico	3
1.1.2	Caracterización de la señal ECG	4
1.1.2.1	Caracterización temporal	4
1.1.2.2	Caracterización frecuencial	6
1.1.3	Adquisición de la señal ECG	6
1.1.3.1	Equipos de adquisición	6
1.1.3.2	Electrodos y derivaciones	8
1.1.3.3	Ruido en la señal ECG	10
1.1.4	Patologías relacionadas con el ECG	11
1.2	Isquemia de miocardio y angioplastia coronaria	13
1.3	Hipótesis y objetivos de la Tesis	18
2	La transformada de Karhunen-Loève	21
2.1	Introducción	21
2.2	Transformada de Karhunen-Loève	22
2.2.1	Desarrollo de la transformada de Karhunen-Loève	23
2.2.2	Propiedad de representación óptima	26
2.3	Aplicación de la KLT a senales ECG	28
2.3.1	“Training Set”: Base de datos QTDB	29
2.3.2	Pre-procesado de las senales	30
2.3.3	Funciones base	35
2.3.4	Series temporales de coeficientes	36
2.4	Estimación adaptativa de las series de KLT	40

2.4.1	Algoritmo <i>Least Mean Squares</i> (LMS)	45
2.4.2	Algoritmo <i>Recursive Least Squares</i> (RLS)	47
2.4.3	Comparación entre los algoritmos LMS y RLS	51
2.5	Interfaz de usuario	57
2.6	Conclusiones	59
3	Estudio de sensibilidad y análisis temporal de los índices de isquemia	63
3.1	Introducción	64
3.2	Materiales y Métodos	67
3.2.1	Población de estudio	67
3.2.2	Índices locales tradicionales	68
3.2.3	Índices globales derivados de la KLT	71
3.2.3.1	Descripción	71
3.2.3.2	Simulaciones de isquemia	72
3.2.4	Parámetro <i>Sensor de Cambios Isquémicos</i>	78
3.3	Resultados	81
3.3.1	Testeo en sujetos normales	81
3.3.2	Evaluación de los cambios isquémicos inducidos por PTCA	82
3.3.2.1	Cambios observados al final de la oclusión	82
3.3.2.2	Variaciones extremas de morfología de la onda T	85
3.3.2.3	Análisis temporal de los cambios isquémicos	88
3.3.2.4	Incidencia de la isquemia sobre los diferentes intervalos del ECG	96
3.4	Discusión	98
3.5	Conclusiones	100
4	Análisis espacial de los índices de isquemia	103
4.1	Introducción	104
4.2	Métodos	105
4.2.1	<i>STAFF III database</i>	105
4.2.2	Análisis discriminante multivariado	106
4.2.3	Variables utilizadas en el análisis	110
4.3	Resultados	112
4.3.1	Dependencia de las derivaciones y grupos en detección de isquemia	112

4.3.2	Variabilidad de los índices en un mismo grupo	113
4.3.3	Análisis discriminante utilizando como variables <i>ICS</i>	116
4.3.3.1	Índices locales	116
4.3.3.2	Índices globales	120
4.3.4	Análisis discriminante utilizando como variables $\Delta index$	120
4.3.4.1	Índices locales	122
4.3.4.2	Índices globales	124
4.3.5	Dependencia de las tasas de clasificación correcta con el número de variables de predicción y resumen de resultados	124
4.4	Discusión	129
4.5	Conclusiones	130
4.6	Apéndice	132
4.6.1	Resultados del análisis ANOVA	132
4.6.2	Diagramas de dispersión de grupos	133
5	Detector de isquemia	139
5.1	Introducción	140
5.2	Materiales y métodos	141
5.2.1	Esquemas básicos de detección	141
5.2.1.1	Filtro adaptado	142
5.2.1.2	Etapa derivadora paso-bajo	143
5.2.2	Descripción del detector	148
5.2.3	Evaluación del detector	151
5.2.3.1	Bases de datos utilizadas en la evaluación	151
5.2.3.2	Metodología seguida en la evaluación	152
5.3	Resultados	157
5.3.1	Aplicación sobre la base de datos <i>European ST-T database</i>	157
5.3.2	Curvas ROC del detector	163
5.3.3	Estudio de la linealidad del detector	167
5.3.4	Estudio de la robustez del detector	169
5.3.5	Estudio de la correlación entre episodios	170
5.3.6	Aplicación sobre la base de datos <i>STAFF III</i>	177

5.3.7	Aplicación sobre la base de datos <i>BPC</i>	179
5.4	Discusión	181
5.5	Conclusiones	183
6	Conclusiones y extensiones futuras	187
6.1	Conclusiones	187
6.1.1	Necesidad de la búsqueda de nuevos índices de isquemia	187
6.1.2	La transformada de Karhunen-Loève	188
6.1.3	Estudio de sensibilidad y análisis temporal de los índices de isquemia . . .	190
6.1.4	Análisis espacial de los índices de isquemia	191
6.1.5	Detector de isquemia	193
6.2	Extensiones futuras	194

Índice de figuras

1.1	<i>Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.</i>	5
1.2	<i>Espectro del ECG y sus componentes (Reproducido de (Thakor et al., 1984)).</i>	7
1.3	<i>Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (Reproducido de (Webster, 1988)).</i>	9
1.4	<i>Derivaciones precordiales (Reproducido de (Webster, 1988)).</i>	9
1.5	<i>Derivaciones ortogonales X, Y Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo (Reproducido de (Webster, 1988)).</i>	10
1.6	<i>Imagen externa del corazón mostrando las arterias coronarias.</i>	13
1.7	<i>Desviaciones isquémicas del segmento ST (registro e0104 de la base de datos European ST-T).</i>	14
1.8	<i>Imagen longitudinal de una arteria coronaria mostrando el modo en que se abre la obstrucción durante una angioplastia.</i>	16
2.1	<i>Compensación de las variaciones de la línea de base en un fragmento de ECG.</i>	32
2.2	<i>Corrección de Bazett en un latido con elevado ritmo cardiaco (HR=125 bpm).</i>	33
2.3	<i>Segmentación de los intervalos de interés para el análisis de KL.</i>	35
2.4	<i>Primeras funciones base de la KLT aplicada a latido completo.</i>	36
2.5	<i>Primeras funciones base de la KLT aplicada sobre los complejos QRS y ST-T.</i>	37
2.6	<i>Primeras funciones base de la KLT aplicada sobre el segmento ST y la onda T.</i>	37
2.7	<i>Suma de los autovalores correspondientes a las primeras funciones base de los diferentes intervalos. Se representan tanto los autovalores obtenidos por el procedimiento normal como con corrección del ritmo cardiaco.</i>	38
2.8	<i>Latido patrón o “template” seleccionado para obtener la constante de normalización de los coeficientes de KLT.</i>	39

2.9	<i>Filtro transversal para la estimación adaptativa de las series de coeficientes de KLT.</i>	41
2.10	<i>Estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ en el registro e0106 de la base datos European ST-T database de forma directa (arriba) y mediante el filtro transversal adaptativo (abajo).</i>	44
2.11	<i>Representación gráfica del algoritmo RLS.</i>	50
2.12	<i>Curvas de igual ΔSNR obtenidas por los algoritmos LMS y RLS.</i>	52
2.13	<i>Cálculo de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ mediante producto directo, estimación adaptativa con LMS, y adaptativa con RLS, en el ECG de un paciente sometido a PTCA (el intervalo de inflado comprende los cinco primeros minutos del registro).</i>	54
2.14	<i>Cálculo de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ en el registro e0103 de la base datos European ST-T database, mediante producto directo, estimación adaptativa con LMS, y adaptativa con RLS.</i>	55
2.15	<i>Estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ en los primeros minutos del registro e0103 mediante (a) producto directo, (b) algoritmo RLS, (c) algoritmo LMS y (d) algoritmo LMS con la inicialización específica propuesta.</i>	56
2.16	<i>Interfaz de usuario para la estimación de las series temporales de la transformada de Karhunen-Loève, integrado en el toolbox de procesado de señal ECG del Grupo de Procesado de Señal del Instituto de Tecnología de Lund (Suecia).</i>	59
2.17	<i>Ejemplo de formato de salida de la estimación de las dos primeras series de KLT en un registro donde se realizó la transformación a 3 derivaciones ortogonales a partir del ECG standard.</i>	60
3.1	<i>Potenciales de acción normales (línea continua) y anormales durante un proceso isquémico (en línea discontinua). En el panel inferior se muestra una posible evolución del ECG durante una oclusión coronaria.</i>	65
3.2	<i>Evolución del complejo ST-T y de la amplitud y posición del máximo de la onda T a lo largo de una oclusión coronaria en un paciente de la base de datos STAFF II.</i>	66
3.3	<i>Indices locales tradicionalmente medidos sobre el ECG.</i>	68
3.4	<i>Ejemplo de latido anotado por el detector automático de puntos significativos del ECG (Laguna et al., 1990, 1994a).</i>	69

3.5 Izquierda: primeros coeficientes de KLT para el complejo ST-T correspondiente al latido patrón de normalización, $\alpha_i^{STT}(n_0)$, energía representada por cada uno de ellos, $E_{n_0}^P(i)$, y energía representada acumulada, $E_{n_0}^C(i)$. Derecha: reconstrucción gráfica del complejo ST-T mediante el uso de diferente número de funciones base. 72

3.6 Simulación de una depresión del segmento ST a partir de un complejo ST-T normal, y evolución de los cuatro primeros coeficientes de KLT durante la misma. 74

3.7 Simulación de variaciones en la onda T a partir de un complejo ST-T normal, y evolución de los cuatro primeros coeficientes de KLT durante la misma. 75

3.8 Interpretación de la evolución de las series de KLT, $\alpha_i(n)$, en términos de módulo y fase en el plano formado los dos primeros coeficientes. 76

3.9 Series $\alpha_0^{STT}(n)$ y $\alpha_0^{QRS}(n)$ de un ECG registrado durante PTCA en la arteria LAD. Las series corresponden a la derivación V2 y están expresadas en unidades normalizadas. Diferentes morfologías de los complejos representativas de las etapas del proceso se muestran también junto a las series. 77

3.10 Ejemplo de evolución de una serie de nivel de ST ($ST(n)$) durante PTCA, y estimación de ICS_{ST} a partir de ΔST y σ_{ST} 79

3.11 Estimación del parámetro ICS en cada instante t_j , durante todo el proceso de angioplastia, desde el inicio de la oclusión y a intervalos de 10 s. 80

3.12 Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión, promediado en valor absoluto sobre todos los pacientes ($\overline{|ICS|}$) para los diferentes índices. 83

3.13 Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión, promediado en valor absoluto sobre todos los pacientes ($\overline{|ICS|}$) para los diferentes índices de KLT, considerando cada serie de KLT independientemente. 84

3.14 Arriba: variaciones extremas de morfología en la onda T durante PTCA. Abajo: serie temporal $T_a(n)$ correspondiente. El intervalo de tiempo entre las líneas discontinuas corresponde al periodo de inflado. 85

3.15 Detalle de las series temporales de un paciente sometido a PTCA, donde se muestran cambios isquémicos significativos en la onda T, pero no en el segmento ST. El inicio y fin de la oclusión coronaria se indican mediante líneas discontinuas. 87

3.16 Porcentaje de pacientes en que el parámetro ICS rebasó el umbral e instante de tiempo en que fue rebasado (promediados entre pacientes). Notar la diferencia en la escala vertical entre figuras correspondientes a diferente grupo de índices. . . . 89

3.17	<i>Promedio entre los pacientes de la evolución de los distintos parámetros ICS en la derivación V2 a lo largo de 5 minutos de oclusión. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.</i>	91
3.18	<i>Promedio entre los pacientes de la evolución de los distintos parámetros ICS en la derivación V6 a lo largo de 5 minutos de oclusión. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.</i>	92
3.19	<i>Número de pacientes promediado en cada instante de tiempo de la angioplastia. La reducción se debe a las diferencias en los tiempos de inflado.</i>	92
3.20	<i>Evolución de los parámetros ICS a lo largo de la oclusión. En cada derivación las barras representan de izquierda a derecha los índices ST, QT, QRS_d, T_p, T_a, α^{QRS}, α^{STT}, α^{ST} y α^T. Los valores alcanzados al final de cada minuto se muestran con distinta tonalidad de gris.</i>	93
3.21	<i>Evolución del promedio (entre pacientes) del parámetro sensor, $\overline{ ICS_{index} }$ para los diferentes índices durante la angioplastia. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.</i>	94
3.22	<i>Evolución del promedio (entre pacientes) del parámetro sensor, $\overline{ ICS_{index} }$ para los diferentes índices durante la angioplastia. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.</i>	95
3.23	<i>Porcentaje de pacientes en que los diferentes índices globales detectaron los cambios más tempranos.</i>	97
3.24	<i>Porcentaje de pacientes en que los diferentes índices locales detectaron los cambios más tempranos.</i>	99
4.1	<i>Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión para diferentes índices de isquemia (promediado en valor absoluto entre los pacientes que componen cada grupo) para las tres arterias ocluidas.</i>	114

4.2 *Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión para diferentes índices de isquemia (promediado con su signo entre los pacientes que componen cada grupo) para las tres arterias ocluidas.* 115

4.3 *Media y desviación standard (representada como barras de error) de diferentes variables (ICS_{index}) en los tres grupos coronarios.* 116

4.4 *Media y desviación standard (representada como barras de error) de diferentes variables ($\Delta index$) en los tres grupos coronarios.* 117

4.5 *Dependencia del porcentaje de clasificación correcta con el número de variables de predicción.* 126

4.6 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas mediante los parámetros ICS utilizando tres índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).* 133

4.7 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando seis índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).* 134

4.8 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando tres índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.* 134

4.9 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando seis índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.* 135

4.10 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas mediante las variaciones ($\Delta index$) utilizando tres índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).* 135

4.11 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando seis índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).* 136

4.12 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando tres índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.* 136

4.13 *Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando seis índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.* 137

5.1	<i>Esquema del filtro adaptado cuya entrada son las series de coeficientes de KLT, $\alpha_i(n)$, y cuya respuesta impulsional está adaptada al patrón de isquemia en el dominio de la KLT.</i>	142
5.2	<i>Funcionamiento del filtro adaptado en detección de episodios isquémicos aplicado sobre la serie de coeficientes $\alpha_0^{STT}(n)$ correspondiente a la segunda derivación del registro e0103 de la base de datos European ST-T database (panel superior), utilizando como patrón formas de onda triangular (panel intermedio) y triangular doble (panel inferior).</i>	144
5.3	<i>Secuencia de procesado de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ correspondiente a la segunda derivación del registro e0103 de la base de datos European ST-T database a través de las diferentes etapas del detector de isquemia basado en la etapa diferenciadora.</i>	146
5.4	<i>Secuencia de procesado de una serie simulando seis episodios con diversas morfologías, a través de las diferentes etapas del detector de isquemia basado en la etapa diferenciadora.</i>	147
5.5	<i>Diagrama del detector de isquemia basado en la KLT.</i>	148
5.6	<i>Dependencia del umbral de detección con σ.</i>	150
5.7	<i>Ejemplo de comparación entre episodios isquémicos anotados y detectados en la evaluación de un detector.</i>	154
5.8	<i>Diferentes intervalos temporales asociados a la medida de la duración de los episodios isquémicos.</i>	156
5.9	<i>Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios del complejo ST-T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.</i>	158
5.10	<i>Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios de onda T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.</i>	159
5.11	<i>Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios de segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.</i>	159
5.12	<i>Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0118 en detección de episodios de onda T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.</i>	160

5.13 *Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0147 en detección de episodios del segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.* 162

5.14 *Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la detección de eventos isquémicos, cuando se varía el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante.* 165

5.15 *Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la duración de eventos isquémicos, cuando se varía el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante.* 165

5.16 *Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0118 en detección de episodios de onda T, cuando se considera un valor de β correspondiente a un seguimiento de variaciones más rápido ($\beta = 0,02$). Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura. . .* 166

5.17 *Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la detección de episodios isquémicos del complejo ST-T para diferentes valores de β (en cada curva se modifica el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante).* 167

5.18 *Estudio de la linealidad del detector en la detección de episodios anotados del segmento ST, derivación a derivación. Se indica la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación lineal r* 168

5.19 *Estudio de la linealidad del detector en la detección de episodios anotados de la onda T, derivación a derivación. Se indica la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación lineal r* 169

5.20 *Estabilidad en la detección de episodios y en la medida de la duración de los mismos, frente a variaciones de los parámetros de funcionamiento del detector cuando se aplica a episodios de segmento ST (a,b), onda T (c,d) y complejo ST-T (e,f).* 171

5.21 *Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0103 en detección de episodios de segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.* 172

5.22 *Ejemplo de anotación de nuevos episodios en el registro e0103, a partir de la correlación entre episodios repetitivos. Arriba: serie $\alpha_0^{ST}(n)$ correspondiente a la primera derivación. Abajo: coeficiente de correlación ρ_{xy} entre la serie y el episodio patrón.* 175

5.23	<i>Ejemplo de detección de un episodio de isquemia en el segmento ST sobre un registro de la base de datos STAFF III.</i>	179
5.24	<i>Ejemplo de detección de falsos positivos asociados a cambios posturales en el complejo ST-T correspondientes a un registro de la base de datos BPC.</i>	181

Índice de cuadros

1.1	<i>Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG. . .</i>	5
1.2	<i>Derivaciones normalizadas a partir de las posiciones de los electrodos.</i>	11
2.1	<i>Límites temporales de definición de cada intervalo.</i>	34
3.1	<i>Resumen de índices.</i>	78
3.2	<i>Parámetros ICS de los diferentes índices alcanzados en promedio al final del registro de test en el grupo de sujetos normales ($\overline{ ICS }$) y desviación standard ($\sigma_{ ICS }$).</i>	82
3.3	<i>Variaciones estimadas durante PTCA ($\Delta index$), y parámetros ICS para diversos índices locales y globales.</i>	88
3.4	<i>Porcentaje de pacientes en que el parámetro ICS superó el umbral e instante de tiempo en que fue rebasado (promediando en todos los pacientes y en las 12 derivaciones).</i>	90
3.5	<i>Porcentaje del parámetro ICS máximo alcanzado, contribuido minuto a minuto (en promedio entre todos los pacientes y promediando las 12 derivaciones). . . .</i>	96
3.6	<i>Diferencias de tiempo entre los cambios detectados en los diferentes intervalos del ECG, junto al número de casos (n) en que cada intervalo fue el primero en mostrar las variaciones.</i>	98
4.1	<i>Probabilidades a priori de los diferentes grupos.</i>	109
4.2	<i>Coefficiente de correlación de Pearson obtenido para el parámetro ICS del nivel de ST (ICS_{ST}) en las 12 derivaciones.</i>	112
4.3	<i>Coefficiente de correlación de Pearson obtenido para el parámetro ICS de los cuatro coeficientes de KLT del complejo STT ($ICS_{\alpha_{STT}}$) en la derivación V3. . .</i>	112

4.4	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de tres índices locales.</i>	118
4.5	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de seis índices locales.</i>	119
4.6	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de tres índices globales.</i>	121
4.7	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de seis índices globales.</i>	121
4.8	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de tres índices locales ($\Delta index$).</i>	123
4.9	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de seis índices locales ($\Delta index$).</i>	123
4.10	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de tres índices globales ($\Delta index$).</i>	125
4.11	<i>Coefficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de seis índices globales ($\Delta index$).</i>	125
4.12	<i>Resumen de resultados de clasificación (sensibilidad, SE, y especificidad, SP) para las variaciones de índices locales y globales utilizando 3 y 6 variables de predicción.</i>	127
4.13	<i>Variables que compusieron las funciones discriminantes.</i>	128
4.14	<i>Patrón de cambios más característico encontrado en los diferentes índices que constituyen las variables de predicción.</i>	128
4.15	<i>Significación (p) para los parámetros ICS de los índices locales.</i>	132
4.16	<i>Significación (p) para los parámetros ICS de diferentes índices globales.</i>	132
4.17	<i>Significación (p) para las variaciones ($\Delta index$) de los índices locales.</i>	132
4.18	<i>Significación (p) para las variaciones ($\Delta index$) de diferentes índices globales.</i>	133
5.1	<i>Número de episodios de referencia anotados en cada intervalo originalmente en la base de datos European ST-T database, y tras efectuar la redistribución mediante la combinación lógica OR.</i>	151
5.2	<i>Matrices de sensibilidad (S) y predictividad positiva ($+P$) para la comparación de episodios isquémicos anotados y detectados.</i>	153

5.3 *Estadísticas de detección de episodios de isquemia en los diferentes intervalos de análisis del periodo de repolarización sobre la base de datos European ST-T database ($\beta = 0,0005$).* 157

5.4 *Estadísticas de detección de episodios del complejo ST-T, onda T y segmento ST, sobre el registro e0306.* 160

5.5 *Estadísticas de detección de episodios de onda T sobre el registro e0118.* 161

5.6 *Estadísticas de detección de episodios del segmento ST sobre el registro e0147.* 161

5.7 *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database cuando se relaja el criterio de detección (considerando un tiempo de solapamiento mínimo requerido del 30 % de la duración del episodio con el cual se compara) ($\beta = 0,0005$).* 163

5.8 *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database cuando se eliminan los dos registros que no contienen episodios de isquemia anotados, pero sí cambios en el eje eléctrico ($\beta = 0,0005$).* 164

5.9 *Máximas variaciones de los diferentes parámetros de evaluación al provocar variaciones de ± 10 % en el umbral de detección.* 170

5.10 *Estadísticas de detección de episodios de segmento ST sobre el registro e0103.* 173

5.11 *Distribución de episodios de referencia anotados en cada intervalo originalmente (según combinación OR), y con los nuevos episodios añadidos según el criterio de la correlación.* 175

5.12 *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database considerando la nueva distribución de episodios obtenida a partir del estudio de correlación entre episodios.* 176

5.13 *Estadísticas de detección utilizando los nuevos umbrales y considerando la distribución original de episodios sobre la base de datos European ST-T database.* 177

5.14 *Estadísticas de detección utilizando los nuevos umbrales y considerando la nueva distribución de episodios sobre la base de datos European ST-T database.* 177

5.15 *Estadísticas de detección sobre la base de datos STAFF III.* 179

5.16 *Estadísticas de detección sobre la base de datos STAFF III tras considerar el retraso existente entre la oclusión y el efecto de la misma.* 179

5.17 *Falsas detecciones en la base de datos BPC.* 180

Capítulo 1

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de muerte en los países desarrollados. A principios de la década de los noventa, sólo en los Estados Unidos, cerca de 60 millones de personas sufrían algún tipo de enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular, y en torno a medio millón de personas fallecía cada año debido a un ataque cardiaco. En Europa el porcentaje de este tipo de enfermedades alcanza cotas similares. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de, aproximadamente, la mitad de las muertes de los hombres con edades comprendidas entre los 35 y 64 años, confirmándose como la primera causa de mortalidad seguida muy de lejos por el cáncer (West, 1991). Además, en los pacientes postinfarto de miocardio (PIM) se ha mostrado que no es sencillo encontrar terapias (fármacos) administradas de forma generalizada que reduzcan la incidencia total de mortalidad, ya que si bien puede ésta disminuir por problemas cardiacos, puede aumentar debido a los efectos secundarios de la terapia. Por tanto, resulta obvia la importancia y necesidad de establecer líneas de investigación que permitan determinar los indicadores más sensibles de los estados iniciales de dichas enfermedades cardiacas para poder posteriormente aplicar de forma selectiva los adecuados tratamientos médicos en prevención de un posible infarto de miocardio.

En esta tesis doctoral se aborda el estudio de la señal eléctrica cardiaca para la ayuda al diagnóstico clínico. Para ello se estudia la aplicación de diferentes técnicas de procesado digital de señal que permitirán automatizar y mejorar la detección de determinadas cardiopatías.

En este primer capítulo se presenta la señal electrocardiográfica (ECG) describiendo sucintamente su origen fisiológico, cómo se registra mediante los diferentes sistemas de derivaciones, y sus características más importantes tanto temporales como frecuenciales. Además se analizarán brevemente las patologías relacionadas con el ECG y en mayor detalle la isquemia de miocardio, dado que será la cardiopatía sobre la que se aplicarán las técnicas desarrolladas en la presente tesis. Después se incluye una breve introducción a la técnica de angioplastia coronaria durante la cual fueron registradas algunas de las señales ECG que tendrán especial interés a lo largo de esta tesis. Finalmente, se enumeran los diversos objetivos planteados que serán desarrollados en cada uno de los sucesivos capítulos.

1.1 La señal electrocardiográfica

El electrocardiograma de superficie es la señal eléctrica generada por el corazón y registrada sobre la superficie del cuerpo mediante los correspondientes electrodos localizados siguiendo el criterio de uno de los sistemas de derivaciones. Esta señal nos proporciona, de forma no invasiva, información de la actividad eléctrica del corazón y permite, mediante su estudio, el diagnóstico no invasivo de las principales enfermedades cardiacas. Al campo de trabajo relacionado con la señal ECG se le conoce con el nombre de Electrocardiografía. Esta puede decirse que nació en el siglo XIX, cuando Burdon-Sanderson y Page obtuvieron, en 1878, potenciales cardiacos con la ayuda de electrómetros capilares. Estos potenciales fueron obtenidos por primera vez sobre el cuerpo humano por Waller en 1887, y con una técnica mejorada, usando un galvanómetro, por Einthoven en 1903. Desde estos primeros trabajos hasta la actualidad, la evolución de la técnica en todos sus campos ha permitido mejorar y ampliar las aportaciones de la Bioingeniería a la Electrocardiografía (Rautaharju, 1987).

1.1.1 Origen fisiológico

El origen de la señal ECG se encuentra en las células del músculo cardiaco. Estas células tienen la propiedad de ser excitables eléctricamente, produciéndose un flujo de iones a través de su membrana que produce un potencial eléctrico variable entre el interior y el exterior (potencial de acción de la célula) al mismo tiempo que su contracción mecánica. Este hecho puede modelarse en una primera aproximación como un dipolo eléctrico variable. En el proceso de excitación, la membrana celular cambia de polaridad (se despolariza), para posteriormente volver a la normalidad en la fase de recuperación (repolarización). Cuando una célula del músculo cardiaco se excita eléctricamente se produce un efecto de propagación, excitando a las células de las regiones adyacentes.

El primer impulso que desencadena el proceso de excitación de todas las células cardiacas ocurre en el nodo seno-auricular (SA), localizado en la proximidad de la vena cava superior y la aurícula derecha. Este impulso pasa, de una forma organizada, del nodo SA a las vías de conducción en la aurícula, de modo que se activa primero la aurícula derecha y después la izquierda. Posteriormente este impulso es retardado en el nodo aurículo-ventricular (AV), para más tarde continuar por el haz de His y pasar a excitar a los dos ventrículos, provocando la contracción de estos.

La propagación de esta activación genera los dipolos eléctricos variables en todas las células, y estos a su vez generan los correspondientes potenciales de acción. Estos potenciales se encuentran desfasados en el espacio y en el tiempo, según su ubicación y el momento en que se excita cada célula. Esta distribución de dipolos genera un campo eléctrico variable en la superficie del cuerpo, resultado de sumar el efecto de todos ellos en el lugar que se considere (suma escalar del potencial correspondiente a cada célula en ese punto). Este potencial total dependerá del lugar del cuerpo y del instante de tiempo en que se determine. Midiendo la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo y su evolución temporal, se tiene una señal proporcional a esta diferencia de potencial que constituye la señal Electrocardiográfica o ECG. Una descripción más detallada del origen fisiológico del ECG puede encontrarse en (Bayés, 1992; West, 1991; Kilpatrick y Johnston, 1994).

1.1.2 Caracterización de la señal ECG

1.1.2.1 Caracterización temporal

La señal electrocardiográfica refleja la actividad eléctrica del músculo cardiaco y por tanto, presenta un comportamiento repetitivo correspondiente a las recurrencias de los sucesivos latidos cardiacos.

Cada recurrencia o ciclo de la señal ECG consta de distintas ondas en una secuencia determinada. Cada onda, o grupo de éstas, representa a una de las distintas fases del latido cardiaco, y se denotan por una letra del alfabeto (P, Q, R, S, T). La figura 1.1 muestra un fragmento de señal ECG que comprende dos latidos cardiacos en el primero de los cuales se indican las diferentes ondas que componen el ECG. El segmento horizontal que precede la onda P se denomina línea de base o línea isopotencial. La onda P representa la despolarización del músculo de la aurícula. La siguiente secuencia de ondas QRS, también denominado QRS o complejo QRS, refleja la combinación de la despolarización ventricular y la repolarización auricular que ocurren prácticamente al mismo tiempo. La onda Q es la primera inflexión negativa (hacia abajo) previa a una positiva, la onda R es la primera inflexión positiva (hacia arriba) y la onda S es la primera inflexión negativa posterior a una positiva. Una o más de estas ondas puede no estar presente, y en ocasiones aparece una segunda onda R que se denota como onda R'. La onda T representa la repolarización ventricular. En ocasiones, posteriormente a la onda T aparece una onda U de escasa amplitud y origen incierto.

Los intervalos temporales dentro de la señal correspondiente a cada latido también tienen importancia desde el punto de vista del diagnóstico. Estos pueden verse indicados en el segundo latido representado en la figura 1.1. Así, el segmento PR indica el tiempo de conducción aurículo-ventricular. El segmento ST expresa el tiempo entre el final de la despolarización ventricular y el inicio de la repolarización también ventricular, que coincide con el inicio de la onda T. Otro intervalo de interés es el intervalo QT, o tiempo en que el ventrículo no está en reposo debido a la despolarización o repolarización de sus células. En ocasiones resultan de interés otros intervalos como la anchura del QRS (éste refleja el tiempo total de despolarización del músculo de los ventrículos), el intervalo RT_m (distancia entre la onda R y el pico de la onda T), etc.

Además de estas medidas correspondientes a un latido cardiaco existen otras relativas a

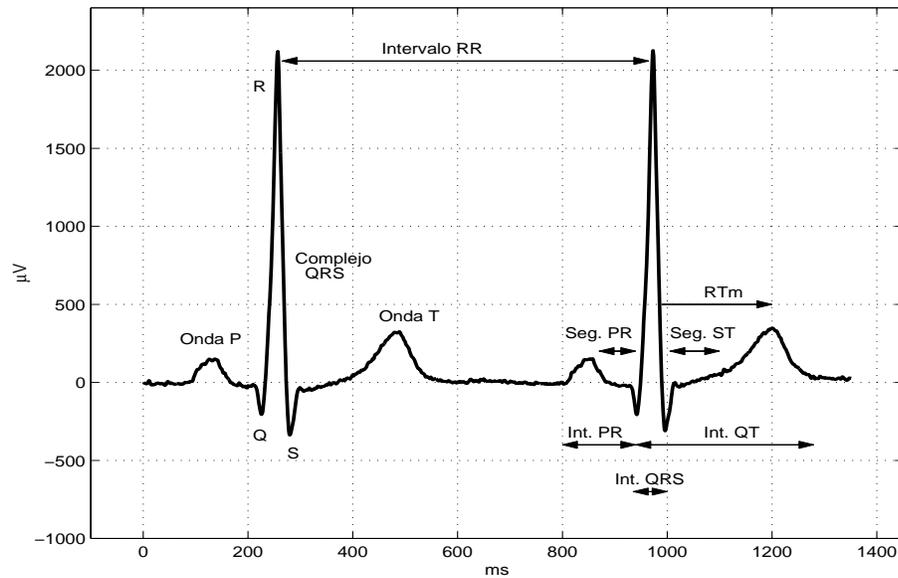


Figura 1.1: Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.

latidos consecutivos, como son el ritmo cardiaco medido a través del intervalo RR, que es la distancia entre ondas R pertenecientes a latidos cardiacos consecutivos. Otras medidas de gran interés en el diagnóstico son la variabilidad en el tiempo de la forma de las ondas y del valor de los intervalos. Así, la variabilidad de los intervalos PR, RR y QT puede resultar muy significativa para el diagnóstico de determinadas patologías. En la tabla 1.1 se presentan los valores típicos de amplitud (voltaje) de las ondas y la duración de algunos intervalos característicos.

Amplitud	Onda P	0.25 mV
	Onda Q	25% onda R
	Onda R	1.60 mV
	Onda T	0.1-0.5 mV
Duración	Intervalo PR	0.12-0.20 s
	Intervalo QT	0.35-0.44 s
	Segmento ST	0.05-0.15 s
	Onda P	0.11 s
	Complejo QRS	0.06-0.1 s
	Intervalo RR	0.6-1.0 s

Tabla 1.1: Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.

Las amplitudes de ondas y duraciones de intervalos y segmentos descritos constituyen las características más importantes del ECG convencional. No obstante, las mejoras logradas en

los sistemas de adquisición de la señal ECG en los últimos años han permitido la obtención de información valiosa de la actividad cardiaca de baja amplitud (del orden de μV). Esta actividad se halla, generalmente, en el segmento PR, que corresponde al paso del estímulo eléctrico a través del Haz de His, y en la zona final del QRS (Lander et al., 1995) y segmento ST (Berbari y Lazzara, 1988), donde pueden medirse micropotenciales que se consideran predictores de posibles irregularidades en la activación/repolarización ventricular. La parte de la electrocardiografía que estudia estos potenciales se conoce como electrocardiografía de alta resolución (Berbari y Lander, 1992).

1.1.2.2 Caracterización frecuencial

La señal ECG también puede describirse en el dominio frecuencial. Un estudio de sus componentes frecuenciales correspondientes a cada onda puede encontrarse en (Thakor et al., 1984). En la figura 1.2 se presentan los resultados obtenidos en dicho estudio, donde se aprecia el ancho de banda de las componentes significativas (entre 0.05 y 40 Hz).

El ancho de banda empleado en la adquisición de la señal ECG está comprendido entre 0 y 100 Hz para los registros de ECG convencionales. En la práctica clínica habitual, la frecuencia de muestreo de los sistemas de adquisición suele ser superior, por lo que existirá redundancia de información debido al sobremuestreo recomendado por la asociación de cardiología AHA (American Heart Association) (American Heart Associations on Electrocardiography, 1975).

1.1.3 Adquisición de la señal ECG

La adquisición de la señal ECG es una etapa de elevada importancia puesto que la calidad de registro determinará en gran medida la capacidad de análisis del ECG. A continuación se describen brevemente los equipos de adquisición, los sistemas de electrodos y derivaciones y las principales fuentes de ruido que afectan al ECG.

1.1.3.1 Equipos de adquisición

La principal función de un equipo de adquisición es amplificar la señal ECG y eliminar el ruido ambiental, biológico y los artefactos presentes en la señal. Generalmente se usa un

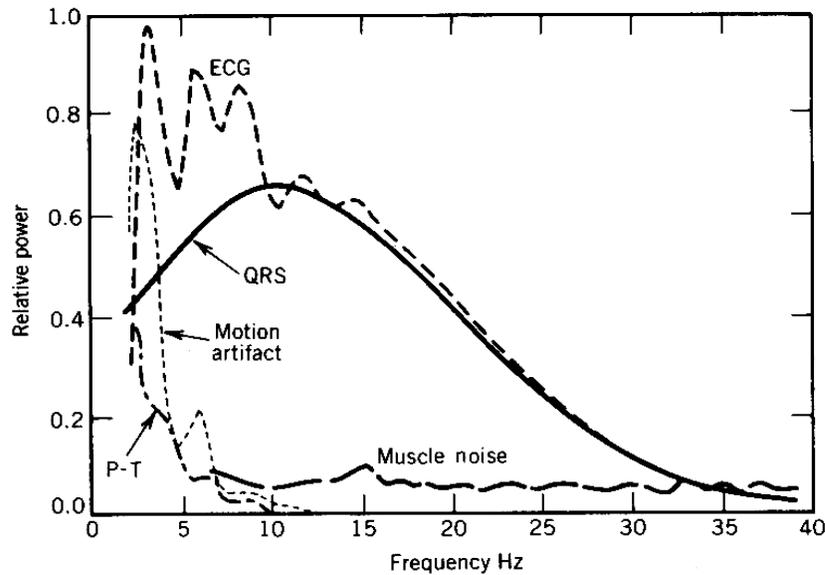


Figura 1.2: Espectro del ECG y sus componentes (Reproducido de (Thakor et al., 1984)).

amplificador diferencial, ya que la señal ECG corresponde a la componente diferencial de los potenciales en dos puntos de la superficie del cuerpo (Webster, 1992).

El registro posterior de la señal adquirida puede hacerse sobre papel (de uso frecuente en la rutina clínica) o en dispositivos digitales (de mayor uso en investigación). En este último caso, la señal es convertida en una serie de muestras correspondientes al valor del ECG en instantes de tiempo equiespaciados (periodo de muestreo). Eligiendo adecuadamente la frecuencia de muestreo (inverso del periodo de muestreo), estos valores representan a la señal sin pérdida de información. Su posterior digitalización permite el almacenamiento de la señal ECG en el ordenador y su procesado. Normalmente se utilizan frecuencias de muestreo comprendidas entre 200 y 5000 Hz. Las frecuencias de muestreo más bajas se usan en registros de larga duración, de modo que el número de datos a almacenar es menor. Las frecuencias más altas se emplean en electrocardiografía de alta resolución para detectar componentes de alta frecuencia. En cualquier caso, es necesario realizar un filtrado analógico previo con una frecuencia de corte menor que la mitad de la de muestreo para evitar problemas de *aliasing* (Oppenheim y Schaffer, 1989).

1.1.3.2 Electrodo y derivaciones

Para registrar y medir la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo se necesita un elemento sensor de esta magnitud física. Este transductor está formado por un par de electrodos que convierten las corrientes iónicas presentes en el cuerpo en corrientes eléctricas en un conductor.

En general los electrodos están formados por una parte metálica, que hace propiamente de electrodo, y de un electrolito, que es el que permite efectuar la transformación entre iones y electrones al reaccionar con el electrodo (Webster, 1988). El movimiento relativo de las superficies piel-electrolito y electrolito-electrodo provoca artefactos de movimiento, que constituyen una de las fuentes de ruido en la señal ECG. Es deseable que estos artefactos queden reducidos al máximo para tener una buena calidad de registro del ECG.

Los cardiólogos, con el objeto de unificar criterios en la selección de la posición de los electrodos, han estandarizado diferentes puntos de medida del ECG (Webster, 1988). A cada posición de medida (par de puntos) se le conoce con el nombre de derivación, y por extensión, a la señal ECG registrada entre esos dos puntos se le denomina con el mismo término.

Las tres primeras derivaciones normalizadas fueron propuestas por Einthoven en 1913 y se conocen con el nombre de derivaciones bipolares I, II, y III. Estas están definidas a partir de los potenciales en: la pierna derecha (RL), pierna izquierda (LL), brazo derecho (RA) y brazo izquierdo (LA). El punto RL sirve como la referencia de voltaje para el amplificador y las derivaciones están formadas por las tres posibles combinaciones de pares de los restantes puntos, según se describe en la tabla 1.2. Estos tres puntos forman el triángulo conocido como triángulo de Einthoven (ver figura 1.3).

Otras tres derivaciones tipo fueron propuestas por Goldberger y se denominan derivaciones aumentadas (aV_R , aV_L y aV_F). Estas se calculan a partir de los mismos puntos anteriores y con una red de resistencias de modo que calculan el voltaje entre un punto del triángulo de Einthoven y el valor medio del voltaje en los otros dos (ver tabla 1.2).

Las derivaciones hasta ahora consideradas reflejan sólo la actividad cardiaca en un plano frontal al cuerpo humano. Existen otras seis derivaciones normalizadas, denominadas unipolares precordiales o derivaciones V_i ($i=1, \dots, 6$), propuestas por Wilson y que recogen la actividad

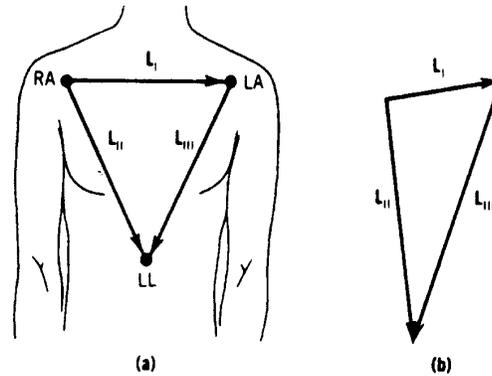


Figura 1.3: *Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (Reproducido de (Webster, 1988)).*

cardiaca en un plano transversal. Las posiciones de los electrodos (v_i , $i=1, \dots, 6$) están repartidas por el pecho en un plano transversal al torso (ver figura 1.4). La referencia del amplificador es un punto denominado terminal central de Wilson y cuyo potencial es el promedio de las tensiones en los puntos RA, LA y LL. La señal ECG es la diferencia de potencial entre cada punto v_i y este punto terminal central de Wilson (ver tabla 1.2).

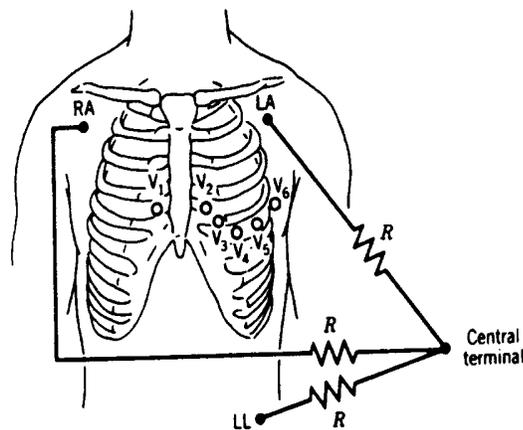


Figura 1.4: *Derivaciones precordiales (Reproducido de (Webster, 1988)).*

Normalmente estas 12 derivaciones consideradas (I , II , III , aV_R , aV_L , aV_F , V_{1-6}) son las que se usan en el diagnóstico de cardiopatías, ya que un subconjunto de ellas puede perder información sobre la actividad eléctrica cardiaca en otras proyecciones. A este conjunto de 12

derivaciones se le conoce como *ECG standard*.

Existen otras derivaciones llamadas ortogonales o de Frank (X,Y,Z) y que pretenden recoger la proyección de la actividad cardíaca en tres ejes ortogonales definidos en el cuerpo humano (ver figura 1.5). Se calculan tomando los electrodos entre diferentes puntos del cuerpo (A, C, E, I, M, F, H) y una determinada red de resistencias que generan las derivaciones X, Y y Z (ver tabla 1.2), manteniéndose como referencia el punto RL. Por último, en ocasiones se utilizan derivaciones ortogonales sin corregir, obtenidas con electrodos situados directamente sobre los ejes x, y, z considerados. En ocasiones se utilizan matrices de transformación, como la de Dower, que nos permiten obtener, de forma aproximada, las derivaciones standard a partir de las derivaciones ortogonales, y viceversa (Dower et al., 1980; Edenbrandt y Pahlm, 1988).

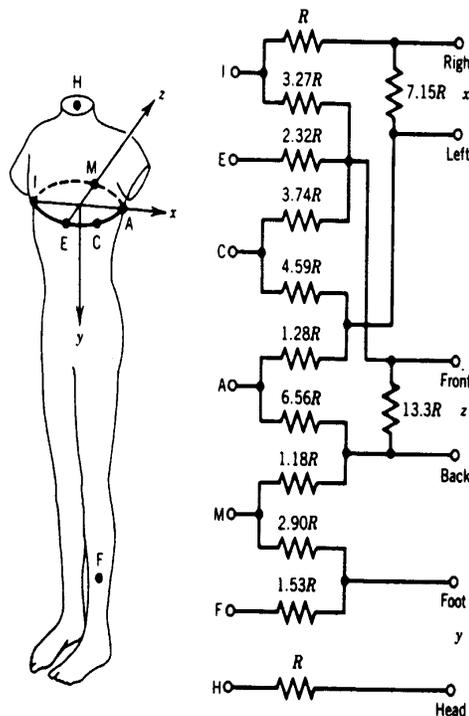


Figura 1.5: Derivaciones ortogonales X, Y Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo (Reproducido de (Webster, 1988)).

1.1.3.3 Ruido en la señal ECG

La obtención de las señales objeto de estudio nunca se realiza de forma ideal, en ambientes libres de ruido, por lo que siempre existe alguna componente de ruido que contamina la

DERIVACIONES		
Tipo de Derivación	Electrodos	Definición
Bipolares	RL, LL, RA, LA	$I = LA - RA$ $II = LL - RA$ $III = LL - LA$
Aumentadas	RL, LL, RA, LA	$aV_R = RA - 0.5 (LA + LL)$ $aV_L = LA - 0.5 (LL + RA)$ $aV_F = LL - 0.5 (LA + RA)$
Unipolares	v_1, v_2, \dots, v_6	$V_1 = v_1 - (LA + RA + LL)/3$ $V_2 = v_2 - (LA + RA + LL)/3$ $V_3 = v_3 - (LA + RA + LL)/3$ $V_4 = v_4 - (LA + RA + LL)/3$ $V_5 = v_5 - (LA + RA + LL)/3$ $V_6 = v_6 - (LA + RA + LL)/3$
Ortogonales	I, E, C, A, M, H, F	$X = 0.610 A + 0.171 C - 0.781 I$ $Y = 0.655 F + 0.345 M - 1.000 H$ $Z = 0.133 A + 0.736 M - 0.264 I$ $- 0.374 E - 0.231 C$

Tabla 1.2: *Derivaciones normalizadas a partir de las posiciones de los electrodos.*

información soportada en las señales. Este ruido puede ser debido a interferencias de 50/60 Hz, interferencias de radiofrecuencia, artefactos causados por movimientos relativos de los electrodos con la piel, etc. Además, en el caso de señales biomédicas no es posible aislar las señales de interés de otras señales, también de origen biológico, que aparecen superpuestas y que a todos los efectos actúan como ruido desde el punto de vista de la obtención de la información de interés. Este es el caso de la señal electromiográfica (EMG), variaciones de la línea de base inducidas por la respiración, etc. Este tipo de interferencias obliga a considerar técnicas para su cancelación, o que permitan al menos atenuar su efecto sobre la señal de interés. Tanto la presencia de ruido, como el hecho de que la información no se presente de forma directa sobre la señal, hace que sea muy importante el uso de técnicas de procesamiento de señal para la extracción de la información relevante.

1.1.4 Patologías relacionadas con el ECG

Algunas de las cardiopatías más importantes tienen un claro reflejo en la señal ECG, sobre la que se muestran los patrones característicos de las mismas. A continuación se describen algunas patologías clásicas y su efecto sobre las ondas del ECG (Bayés, 1992).

Arritmias. Consisten en irregularidades en el ritmo cardiaco debidas a cambios en la inicialización del impulso generador del latido o a problemas de conducción entre la aurícula y los ventrículos. En el ECG su efecto puede reflejarse como cambios en el ritmo cardiaco o como variaciones en la forma de la señal.

Las arritmias más clásicas son la taquicardia y bradicardia auriculares, que presentan un ECG normal pero con un ritmo cardiaco superior a 100 latidos por minuto o inferior a 60 latidos por minuto, respectivamente. Otra arritmia clásica es la denominada arritmia ventricular, que genera contracciones ventriculares prematuras (PVC) y que produce un QRS con diferente forma y duración. La taquicardia ventricular (VT) es generada por una activación reentrante del tejido ventricular después de la repolarización y ocasiona ritmos cardiacos de 130 a 180 latidos por minuto. La fibrilación ventricular (VF) es debida a una repolarización aleatoria del músculo cardiaco y genera ondas en el ECG irregulares y continuas. Estas dos últimas arritmias conllevan un serio riesgo para el paciente.

Defectos de conducción ventricular. Estos defectos pueden ser congénitos o adquiridos y consisten en una anormal iniciación de la activación de los ventrículos. Este efecto se muestra en el ECG en una mayor duración del complejo QRS.

Hipertrofia ventricular. El corazón responde a un incremento de carga con un aumento de la masa muscular. El incremento de carga puede provenir de una hipertensión o una estenosis aórtica o pulmonar. En ambos casos, el corazón necesita un mayor esfuerzo para realizar el bombeo de la sangre y responde aumentando su masa muscular. Las consecuencias en el ECG se muestran en un aumento de la amplitud del QRS unido a un incremento en la duración de éste.

Isquemia de miocardio e infarto. Se produce cuando el flujo de sangre a una región del músculo cardiaco se reduce o interrumpe. Las células de esta región son dañadas (isquemia de miocardio) y pueden llegar a morir (infarto). Cuando el impulso eléctrico llega a esta región necesita seguir otras vías de propagación alternativas a las normalmente seguidas, ya que estas células quedan inactivas. El efecto sobre el ECG no es unívoco y depende de cada caso. La isquemia de miocardio se suele manifestar en una anormal elevación o depresión del segmento ST, mientras que la presencia de ondas Q de duración superior a 40 ms y amplitud mayor de

0.2 mV es un indicador de posible infarto de miocardio.

Patologías asociadas con el entorno cardiaco. Son modificaciones en el ECG debido a alteraciones no en el corazón, sino del volumen conductor que le rodea. Algunas de éstas son enfermedades pulmonares, que cambian la orientación del corazón y llevan asociada una menor conductividad del pulmón, ocasionando una menor amplitud del ECG. La pericarditis o inflamación del saco pericárdico ocasiona también una reducción del QRS y la onda T. Algunas enfermedades congénitas de corazón pueden generar hipertrofias, que presentan efectos sobre el ECG análogos a los citados.

Preexcitación. Se da cuando la conducción del impulso eléctrico de la aurícula al ventrículo se realiza por canales distintos a la unión aurículo-ventricular, y, por tanto, no existe el retardo que esta unión en condiciones normales ocasiona. El efecto sobre el ECG consiste en un patrón anormal del complejo QRS.

1.2 Isquemia de miocardio y angioplastia coronaria

Las arterias coronarias (ver figura 1.6) son las que suministran el flujo sanguíneo al músculo cardiaco y por tanto las que aportan oxígeno para que éste pueda desarrollar su actividad mecánica de bombeo. Las alteraciones en las arterias coronarias constituyen la principal

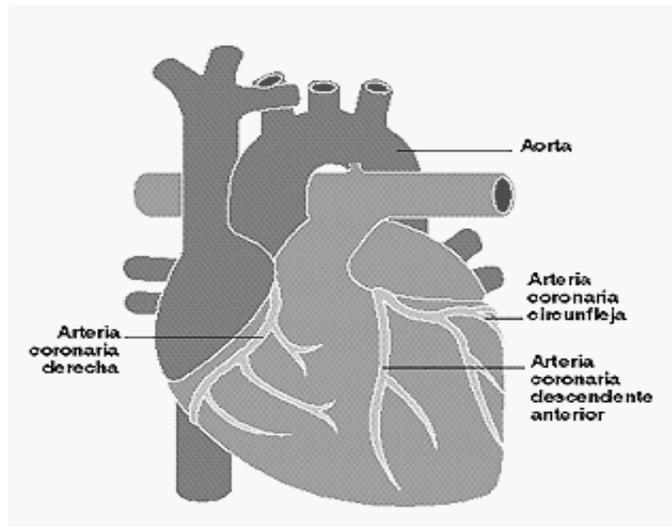


Figura 1.6: Imagen externa del corazón mostrando las arterias coronarias.

anomalía *post-mortem* encontrada en personas que fallecieron de forma súbita, debido a la

elevada incidencia de la enfermedad coronaria en dichos individuos (Bayés y Guindo, 1989). Cuando estas arterias se estrechan u obstruyen debido a acumulaciones de grasas, colesterol, placa, etc, se produce una carencia de oxígeno en las células del corazón que se manifiesta en el ECG de superficie como alteraciones en el proceso de repolarización ventricular (complejo ST-T) y que se conoce como isquemia de miocardio. Ya se han citado como manifestaciones típicas de la isquemia las elevaciones o depresiones del segmento ST. Un ejemplo de tales desviaciones del segmento ST respecto a su nivel isoelectrico puede apreciarse en la figura 1.7 donde se muestra la señal ECG correspondiente a un latido registrada en un Holter de dos derivaciones (MLIII y V4).

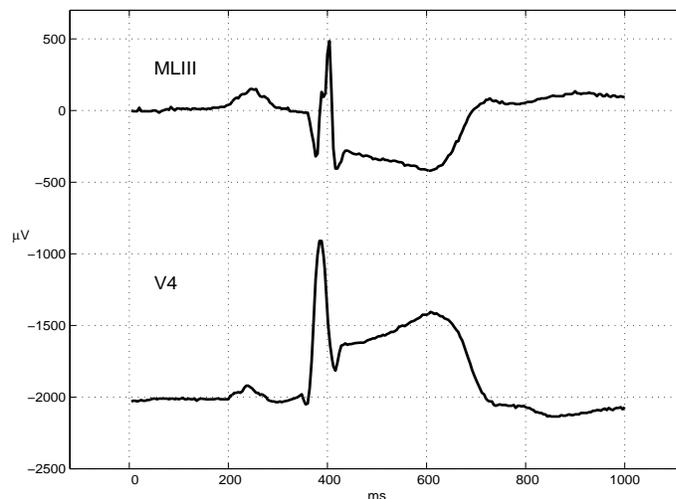


Figura 1.7: *Desviaciones isquémicas del segmento ST (registro e0104 de la base de datos European ST-T).*

Los cambios isquémicos visibles en el ECG preceden a los estados de angina en la conocida cascada isquémica y pueden ser el único signo de isquemia de miocardio cuando no lleva asociado dolor (Sclarovsky et al., 1990). Si la isquemia se produce de forma sostenida puede derivar en la muerte de las células, originándose una región infartada incapaz de conducir el estímulo eléctrico (infarto de miocardio). Por tanto, resulta de gran importancia la detección temprana de episodios isquémicos en la ayuda al diagnóstico clínico. Sin embargo, actualmente no existen pruebas individuales no invasivas que permitan de forma óptima detectar la presencia, extensión y severidad de la isquemia de miocardio y se hace necesaria una revisión de las técnicas

comúnmente utilizadas y una búsqueda de nuevos índices que permitan mejorar la monitorización de los eventos isquémicos.

En el corazón humano no hay, en general, canales intercoronarios como pueden hallarse en los corazones de los perros. Por tanto, una oclusión abrupta de una arteria coronaria o de una de sus ramas provoca la necrosis o muerte de las células que quedan sin suministro de oxígeno, y una eventual fibrosis de la región de miocardio correspondiente. Sin embargo, si el estrechamiento de la arteria tiene lugar de forma lenta y progresiva, durante un periodo de días, semanas o mayor, pueden desarrollarse canales colaterales entre la rama de la arteria coronaria ocluida y otra cuyo flujo sanguíneo sea correcto, de forma que se atenúa o reduce el efecto de la necrosis (Berne y Levy, 1992). Actualmente se trata de investigar en tratamientos farmacológicos que permitan activar la proliferación de las vías colaterales o canales intercoronarios, si bien los resultados todavía no son suficientemente satisfactorios. Las técnicas comúnmente empleadas para tratar a los pacientes con oclusión total o parcial de una o más arterias coronarias son fundamentalmente dos: el *bypass* o puente coronario y la angioplastia.

La angioplastia es una técnica médica utilizada como alternativa al puente coronario en el tratamiento de estenosis (Webster, 1988), durante la cual se introduce por vía femoral un globo o balón en el interior de la arteria coronaria ocluida mediante el uso de un catéter. El balón se sitúa en la proximidad de la región de la arteria ocluida, y se infla durante unos instantes para disolver la oclusión. Una vez ha sido desinflado, se restablece o mejora la circulación arterial. Un esquema de la etapa de inflado en el procedimiento de angioplastia puede verse en la figura 1.8. Durante el tiempo de inflado se produce la total oclusión de una arteria coronaria y determinadas regiones cardíacas quedan privadas de flujo sanguíneo, de modo que se genera temporalmente una isquemia inducida. Durante el intervalo de oclusión total o inflado se tiene un excelente modelo para estudiar los estados iniciales de la isquemia de miocardio, puesto que las condiciones a las que se somete el músculo cardíaco son similares. Las señales ECG registradas durante angioplastia percutánea transluminal coronaria (PTCA) nos ofrecen un modelo real de isquemia de miocardio en el que podremos medir diferentes índices de isquemia y determinar cuáles se muestran más sensibles y específicos ante los cambios inducidos por la angioplastia. Estas señales son de especial interés puesto que la oclusión coronaria se halla

perfectamente definida en espacio (se conoce la arteria ocluida) y tiempo (delimitado por el periodo de oclusión).

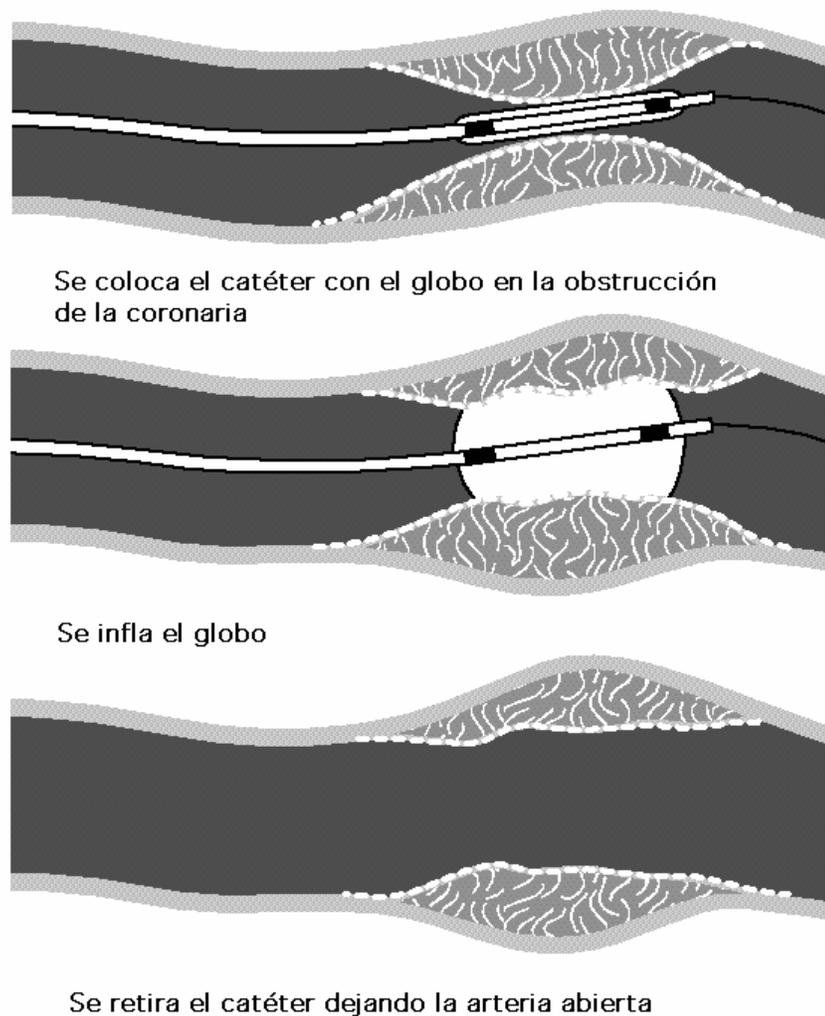


Figura 1.8: *Imagen longitudinal de una arteria coronaria mostrando el modo en que se abre la obstrucción durante una angioplastia.*

A lo largo de esta tesis (con especial incidencia en los capítulos 3 y 4) se van a analizar señales ECG registradas durante PTCA. Estas señales pertenecen a la base de datos *STAFF III*, cuyos detalles técnicos se describirán más adelante, y que fue desarrollada dentro del marco del proyecto *STAFF* en el que participa el *Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones* de la Universidad de Zaragoza junto a otros centros de investigación internacionales. El proyecto *STAFF* está

coordinado por el Dr. Galen Wagner del *Duke University Medical Center* (North Carolina, USA). Las señales ECG fueron obtenidas sobre pacientes en que se practicó una angioplastia coronaria, en el *Charleston Area Medical Center* (West Virginia, USA) bajo la supervisión del Dr. Staff Warren, y constituye una base de datos pionera en su campo. Otros centros de investigación involucrados en el análisis de las señales son el *Signal Processing Group* de la Universidad de Lund, donde el Dr. Leif Sörnmo es el responsable de la puesta a punto y distribución de la base de datos, así como de diferentes líneas de investigación en el procesado de ECG, y el *Health Sciences Center* de la Universidad de Oklahoma, donde el Dr. Paul Lander realiza estudios de micropotenciales tardíos (late potentials, LP) (Berbari y Lazzara, 1988; Lander et al., 1995). En los dos últimos centros citados el autor de la presente tesis ha llevado a cabo sendas estancias de investigación con el objeto de participar de las actividades de los otros grupos colaboradores.

Entre todos los índices medidos en el periodo de repolarización ventricular destaca el nivel del segmento ST como el más comúnmente utilizado. Además pueden establecerse otras medidas sobre este mismo segmento, como la duración, la pendiente o el área. Diferentes algoritmos han sido aplicados en la medida automática de este parámetro local sobre el periodo de repolarización (Anderson et al., 1981; Gallino et al., 1984; Akselrod et al., 1987; Jager et al., 1991a, 1992). En otros trabajos se ha estudiado la relación de la variabilidad del intervalo QT con diferentes deficiencias cardíacas (Ahnve et al., 1978; Schwartz y Wolf, 1978; Butrous, 1986; Laguna et al., 1991) y en algunos estudios se ha considerado la onda T como posible indicador de isquemia cardíaca (Adam et al., 1981; García et al., 1996a). En otros casos se ha recurrido a la combinación de la medida del segmento ST con la de otros parámetros como la presencia de arritmias (Jenkins et al., 1984; Gressin et al., 1994), valores de amplitud de la onda R (von Essen et al., 1981), o con el ritmo cardíaco (Beattie et al., 1984; Wong et al., 1995). Por otra parte, se han propuesto nuevos índices medidos sobre el ECG de alta resolución (HRECG) que ponen de manifiesto alteraciones de baja amplitud y alta frecuencia en la repolarización ventricular (potenciales tardíos o LP) (Berbari y Lazzara, 1988; Berbari y Lander, 1992), e incluso durante el QRS (potenciales anormales intra-QRS o AIQP) (Lander et al., 1995; Gomis, 1996).

En resumen, es posible afirmar que un ingente número de estudios se puede hallar en la literatura de las últimas décadas abordando el problema de la detección de la isquemia de

miocardio. Sin embargo, la respuesta a cuál es la significación clínica de las diferentes medidas del periodo de repolarización ventricular no está todavía completamente determinada (Zareba, 1997). Además, no se han encontrado medidas individuales no invasivas que permitan detectar y monitorizar la isquemia de miocardio con elevada especificidad y sensibilidad, así como definir su localización, extensión y severidad. Los estudios publicados están basados en medidas locales, sobre un único punto del ECG, y no se han presentado trabajos en los que se contemple la información global de todo el proceso de repolarización ventricular (complejo ST-T). No obstante, en estudios médicos previos se han hipotetizado diferentes etapas de isquemia manifestada en el ECG como variaciones en la onda T, desviaciones del segmento ST e incluso cambios en el tramo final del complejo QRS (Birnbaum et al., 1993; Birnbaum y Sclarovsky, 1997), es decir, cambios extendidos a lo largo de todo el proceso de repolarización ventricular. Por tanto, sería interesante desarrollar medidas que fueran capaces de describir dichos patrones de cambio isquémico no medibles mediante los índices comúnmente utilizados.

1.3 Hipótesis y objetivos de la Tesis

En esta sección se describen sucintamente los principales objetivos planteados y desarrollados en cada uno de los capítulos siguientes, así como las hipótesis subyacentes en toda la tesis.

Tal y como se ha descrito en la sección anterior, el hecho de encontrar algún parámetro que permitiese una descripción de todo el periodo de repolarización de forma conjunta sería de gran interés y supondría una innovación frente a las medidas convencionales que tan sólo utilizan la información de puntos aislados del ECG. Nuestra hipótesis fundamental de trabajo consiste en *que tales índices globales serán más sensibles a las variaciones de la señal dado que contemplan la información en todo un intervalo de la misma y permitirán una mejor caracterización o representación que la suministrada por los índices clásicos que únicamente estudian un punto del ECG*. Otros aspectos de sumo interés que pueden estudiarse sobre los *nuevos* índices globales, los constituyen tanto un estudio temporal de los mismos en la detección de variaciones, como una estimación de la localización de la zona afectada por la isquemia. Finalmente, se podría tratar de utilizar dichos índices en el diseño de un detector automático de cambios en el periodo de repolarización. En resumen, estos constituirán, de forma aproximada, los principales objetivos

de la presente tesis doctoral, que se describen más en detalle a continuación.

- **Capítulo 2:** En este capítulo se propone la descripción de los fundamentos de los nuevos índices de isquemia desarrollados. En primer lugar se introduce la transformada de Karhunen-Loève (KLT) como técnica del procesado digital de señales que utilizaremos en la representación de los diferentes intervalos del ECG. El uso de esta herramienta permitirá describir y caracterizar de forma global diferentes regiones de la señal ECG. Describiremos sus características generales y cómo se aplica al caso particular de las señales ECG. Se incidirá especialmente en los diversos modos de estimar las series temporales de la transformada: mediante producto directo y de forma adaptativa. Dichas series temporales nos permitirán hacer un seguimiento de la evolución de la señal, y en su cálculo se compararán las prestaciones de dos algoritmos adaptativos comunes para poder optar por la solución más adecuada en la estimación de las mismas. Finalmente se incluirá la metodología desarrollada en un interfaz de usuario (basado en MATLAB (Mathworks, 1996)) que pueda ser utilizado por los cardiólogos como ayuda al diagnóstico clínico.
- **Capítulo 3:** El objetivo de este capítulo es la comparación de los índices clásicos convencionalmente utilizados y las nuevas medidas derivadas a partir de la KLT, en términos de sensibilidad y evolución temporal. Previamente, se efectuarán diversas simulaciones que suministren detallada información de las condiciones en que debe ser aplicada la transformada para obtener los índices globales de isquemia. Después se definirá un parámetro de sensibilidad a los cambios isquémicos que nos permita efectuar una comparación entre los diferentes índices estimados sobre señales ECG registradas durante angioplastia. Mediante la estimación de este parámetro a lo largo de la intervención se hará un análisis temporal de los diversos índices para describir su evolución y caracterizar en el tiempo las variaciones isquémicas inducidas por la oclusión coronaria. Finalmente se estudiará la incidencia de la isquemia en los diferentes intervalos del ECG.
- **Capítulo 4:** El objetivo de este capítulo es comparar la capacidad de los índices clásicos y los basados en la KLT, en la identificación de las zonas cardiacas afectadas por la isquemia inducida por angioplastia. En primer lugar se analizará la capacidad individual

de los diferentes índices medidos en las distintas derivaciones, para separar los grupos de pacientes atendiendo a la arteria coronaria ocluida durante la angioplastia. Debido a las limitaciones del análisis univariado, se propone realizar un análisis discriminante multivariado de los diferentes índices medidos en las distintas derivaciones para obtener una estimación de la localización espacial de la zona afectada por las variaciones medidas sobre el ECG asociadas a la isquemia. Dicho estudio nos indicará qué índices resultan más apropiados para localizar, por ejemplo, una arteria coronaria obstruida.

- **Capítulo 5:** En este capítulo se pretende integrar en un sistema de detección la información que los índices globales derivados de la KLT proporcionan de las variaciones isquémicas. En primer lugar se estudiarán sistemas de detección básicos y posteriormente se describirá el diseño del detector finalmente implementado a partir de la estimación de las series de coeficientes de la KLT, un posterior procesado y la aplicación de un sistema de detección de variaciones. Finalmente se llevará a cabo una evaluación del detector mostrando sus capacidades y limitaciones.
- **Capítulo 6:** Finalmente se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en esta tesis.

Capítulo 2

La transformada de Karhunen-Loève

2.1 Introducción

Tal y como se ha descrito en el capítulo anterior, el objetivo de esta tesis es buscar índices de medida sobre la señal ECG que proporcionen una mejor caracterización y detección de la isquemia de miocardio. Para obtener dichos índices, que recojan la información de la señal en un intervalo de la misma (en oposición a los índices tradicionalmente utilizados que sólo miden la información en un punto del ECG), utilizaremos la transformada de Karhunen-Loève (KLT) (Therrien, 1992). En este capítulo se presenta una descripción de la técnica de la KLT que es la herramienta de procesamiento digital de señales utilizada a lo largo de los capítulos sucesivos y mediante la cual derivaremos los nuevos índices de isquemia. Esta transformada nos permitirá analizar la señal ECG y su evolución temporal desde el dominio transformado de la KLT.

En primer lugar se describirá sucintamente el fundamento matemático general de la KLT, cómo se desarrolla y se obtienen sus funciones base, y las características más importantes que la definen. Se describirán los diversos modos de estimar las series temporales de coeficientes de la transformada: mediante producto directo y mediante estimación adaptativa, comparando las ventajas e inconvenientes de ambos métodos. En la estimación adaptativa se analizarán dos algoritmos (*Least Mean Squares* (LMS) y *Recursive Least Squares* (RLS)) que permitirán mejorar la relación señal a ruido en las series obtenidas. Se estudiará el comportamiento de ambos algoritmos (desajuste y tiempo de convergencia) y se propondrá una inicialización

específica para el algoritmo LMS que permitirá una estimación similar a la del algoritmo RLS pero con las ventajas de su sencillez de cálculo y mayor estabilidad. Este método será utilizado posteriormente para la estimación adaptativa de las series de coeficientes de KLT. Finalmente se verá en mayor detalle cómo se aplica al caso concreto de las señales electrocardiográficas, incluyendo la generación de las funciones base para diferentes segmentos de la señal ECG y la estimación de las series temporales de coeficientes. Además se introducirá cómo puede proponerse su uso en la detección de isquemia de miocardio. Al final del capítulo se incluye la integración de esta técnica en un interfaz de usuario basado en MATLAB (Mathworks, 1996) dentro de un entorno avanzado de procesamiento de señales ECG para la ayuda al diagnóstico clínico.

2.2 Transformada de Karhunen-Loève

Frecuentemente en Matemáticas, Física e Ingeniería es útil expandir una función como una combinación lineal de funciones base ortogonales. La ortogonalidad de las funciones base hace que la representación sea eficiente y matemáticamente conveniente (Ahmed y Rao, 1975). En aplicaciones de procesamiento de señal además garantiza que las componentes de la señal representadas en las diferentes funciones base no interfieren una con otra, es decir, garantiza que contengan información no redundante. Por ejemplo, en problemas de comunicación el uso de funciones ortogonales permite que varios mensajes compartan el mismo medio de transmisión, como puede ser un cable o una fibra óptica.

El conjunto más extendido de funciones base ortogonales en procesamiento de señal es el implicado en la transformada discreta de Fourier o DFT: las exponenciales complejas (términos de la forma e^{jwn}). Otras funciones base ortogonales que también aparecen comúnmente en aplicaciones de procesamiento de señal son las funciones de Hadamard, de Haar, etc.

En el análisis de señales aleatorias es útil tener un conjunto de funciones base para el que las componentes de la señal proyectadas sobre las funciones base sean también ortogonales (en el sentido estadístico) o incorreladas. Cuando un proceso aleatorio es estacionario y el intervalo de observación es suficientemente largo comparado con la duración de la función de correlación, las exponenciales complejas de la DFT proporcionan una base con esa característica. Sin embargo, es posible encontrar una transformación diferente con un conjunto asociado de

funciones base que tiene coeficientes incorrelados o estadísticamente ortogonales incluso si el intervalo de observación es corto y el proceso aleatorio es no estacionario. Esta transformación es la transformada de Karhunen-Loève y el procedimiento para aplicarla está relacionado con la diagonalización de la matriz de covarianza (Therrien, 1992). La KLT ha sido utilizada en diversas aplicaciones. Su origen está vinculado al análisis de componentes principales o transformada de Hotelling introducida en (Hotelling, 1933). Rao presentó una interesante exposición sobre el uso, interpretación y generalización de las componentes principales (Rao, 1964). Su aplicación en el dominio de procesado de señal es un poco posterior (Loeve, 1945; Karhunen, 1947) y algunos de los primeros trabajos relacionados con señales electrocardiográficas pueden hallarse en (Scher et al., 1960; Horan et al., 1964; Nygard y Sörnmo, 1983).

La KLT es una transformación ortogonal lineal dependiente de la señal, y por tanto las funciones base deberán generarse a partir de la estadística de los procesos que se desee representar. Es óptima en el sentido de que concentra la información de la señal en el menor número de parámetros (según el criterio del error cuadrático medio (MSE)), y además, define la mayor separación entre los espacios de señal y ruido. Por lo tanto, con igual número de coeficientes la KLT es la transformada que da una representación más eficiente de la señal. A continuación se describe brevemente cómo se desarrolla la KLT y su propiedad de optimalidad.

2.2.1 Desarrollo de la transformada de Karhunen-Loève

Consideremos un segmento de una secuencia aleatoria $x[k]$, $k = 0, 1, \dots, N - 1$. Este segmento puede ser expresado en cualquier conjunto de funciones base ortonormales $\phi_i[k]$ ($i = 0, 1, \dots, N - 1$) como

$$x[k] = \alpha_0 \phi_0[k] + \alpha_1 \phi_1[k] + \dots + \alpha_{N-1} \phi_{N-1}[k] \quad (2.1)$$

donde α_i son los coeficientes de la expansión. Dada la ortonormalidad de las funciones base se cumple

$$\langle \phi_i, \phi_j \rangle = \sum_{k=0}^{N-1} \phi_i^*[k] \phi_j[k] = \delta_{ij} \quad (2.2)$$

donde $\langle a b \rangle$ representa el producto escalar entre a y b , y δ_{ij} es la *delta de Kronecker*. De las expresiones (2.1) y (2.2) se obtiene que los coeficientes de la expansión están dados por

$$\alpha_i = \langle \phi_i \mathbf{x} \rangle = \sum_{k=0}^{N-1} \phi_i^*[k] x[k] \quad (2.3)$$

Ahora sería interesante encontrar un conjunto particular de funciones ortogonales tal que

$$\mathcal{E}\{\alpha_i \alpha_j^*\} = \zeta_j^2 \delta_{ij} \quad (2.4)$$

es decir, cuyos coeficientes son incorrelados, o expresado de otro modo, son estadísticamente ortogonales (no debe confundirse con la ortogonalidad de las funciones base definida en (2.2)).

La solución a este problema puede plantearse en términos de vectores aleatorios. Consideremos el vector

$$\boldsymbol{\alpha} = \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_{N-1} \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

y la matriz

$$\boldsymbol{\Phi} = \begin{bmatrix} | & | & & | \\ \phi_0 & \phi_1 & \dots & \phi_{N-1} \\ | & | & & | \end{bmatrix}; \quad \phi_i = \begin{bmatrix} \phi_i(0) \\ \phi_i(1) \\ \vdots \\ \phi_i(N-1) \end{bmatrix}, \quad i = 0, 1, \dots, N-1 \quad (2.6)$$

De las ecuaciones (2.6) y (2.2) puede verse que las columnas de $\boldsymbol{\Phi}$ son un conjunto ortonormal de vectores que satisfacen

$$\phi_i^{*T}[k] \phi_j[k] = \delta_{ij} \quad (2.7)$$

Por tanto, $\boldsymbol{\Phi}$ es una matriz unitaria. Las ecuaciones (2.1) y (2.3) pueden reescribirse siguiendo

esta notación matricial como

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} | & | & & | \\ \phi_0 & \phi_1 & \cdots & \phi_{N-1} \\ | & | & & | \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_{N-1} \end{bmatrix} = \mathbf{\Phi} \boldsymbol{\alpha} \quad (2.8)$$

y

$$\boldsymbol{\alpha} = \mathbf{\Phi}^{*T} \mathbf{x} \quad (2.9)$$

donde, puesto que $\mathbf{\Phi}$ es unitaria, $\mathbf{\Phi}^{*T}$ es la inversa de $\mathbf{\Phi}$.

Estas ecuaciones pueden interpretarse de la siguiente forma: si la secuencia $x[k]$ se considera como un vector \mathbf{x} en un espacio N -dimensional, entonces los coeficientes α_i pueden verse como las componentes del mismo vector con respecto a un sistema de coordenadas rotado. Comprobaremos que si las funciones base $\mathbf{\Phi}$ se eligen como los autovectores de la matriz de correlación de \mathbf{x} , entonces los α_i satisfacen (2.4). El conjunto de funciones base quedará así determinado por los autovectores de la matriz de correlación, \mathbf{R}_x . Estas funciones se conocen como *autofunciones* del proceso aleatorio y satisfacen la ecuación

$$\sum_{k=0}^{N-1} R_x[l-k] \phi_i[k] = \lambda_i \phi_i[l] \quad i = 0, \dots, N-1 \quad (2.10)$$

Esta última ecuación es tan sólo la expresión en componentes de la ecuación de autovalores

$$\mathbf{R}_x \boldsymbol{\phi}_i = \lambda_i \boldsymbol{\phi}_i \quad (2.11)$$

Con esta elección de las funciones base, la representación (2.1) es la expansión de Karhunen-Loève para un proceso aleatorio.

La transformada de Karhunen-Loève es única en el sentido de que es la única transformación en que se cumple (2.4). Para demostrar esto, consideremos cualquier conjunto de funciones ortonormales (no necesariamente aquéllas correspondientes a la KLT). Puesto que las funciones

y los correspondientes vectores son ortonormales, la ecuación (2.4) puede escribirse como

$$\mathcal{E}\{\alpha_i \alpha_j^*\} = \mathcal{E}\{\phi_i^{*T} \mathbf{x} \mathbf{x}^{*T} \phi_j\} = \phi_i^{*T} \mathbf{R}_x \phi_j = \zeta_j^2 \delta_{ij} \quad (2.12)$$

Ahora podemos examinar esta condición expresándola como

$$\phi_i^{*T} \mathbf{u}_j = \zeta_j^2 \delta_{ij} \quad (2.13)$$

donde $\mathbf{u}_j = \mathbf{R}_x \phi_j$ es el vector resultante de multiplicar ϕ_j por la matriz de correlación. La condición (2.13) establece que \mathbf{u}_j es ortogonal a todos los ϕ_i con $i \neq j$. Pero puesto que ϕ_i forma un conjunto ortonormal, \mathbf{u}_j debe ser igual a ϕ_j multiplicado por una constante, esto es

$$\mathbf{u}_j = \mathbf{R}_x \phi_j = \lambda_j \phi_j \quad (2.14)$$

Esto establece que ϕ_j debe ser un autovector y λ_j el correspondiente autovalor. Puesto que esto es cierto para cualquier elección de j , se sigue que el único conjunto de $\{\phi_i\}$ que satisface (2.4) son los autovectores de la matriz de correlación. Por tanto de (2.12) y (2.14) se tiene

$$\zeta_j^2 = \lambda_j \quad (2.15)$$

2.2.2 Propiedad de representación óptima

La transformada de Karhunen-Loève es la representación más eficiente de un proceso aleatorio si la expansión se trunca para utilizar un número inferior a las N funciones base. Para describir esta propiedad de optimalidad en la representación, consideremos la aproximación de la secuencia aleatoria $x[k]$ en términos de un número M de funciones base, $M < N$ tal que

$$\hat{x}[k] = \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i \phi_i[k] \quad M < N \quad (2.16)$$

y definamos la secuencia de error

$$e[k] = x[k] - \hat{x}[k] \quad (2.17)$$

El problema es encontrar el conjunto de funciones base apropiado que minimice la energía media del proceso de error

$$\xi = \mathcal{E} \left\{ \sum_{k=0}^{N-1} e^2[k] \right\} \quad (2.18)$$

Esta cantidad es el denominado *error cuadrático medio* (*mean square error*, MSE). Para resolver la cuestión reescribimos la secuencia del proceso como

$$\mathbf{x} = \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i \boldsymbol{\phi}_i = \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i \boldsymbol{\phi}_i + \sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i \boldsymbol{\phi}_i = \hat{\mathbf{x}} + \mathbf{e} \quad (2.19)$$

De este modo podemos expresar el MSE (2.18) como

$$\xi = \mathcal{E} \{ \mathbf{e}^{*T} \mathbf{e} \} = \mathcal{E} \left\{ \left(\sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^{*T} \boldsymbol{\phi}_i^{*T} \right) \left(\sum_{j=M}^{N-1} \alpha_j \boldsymbol{\phi}_j \right) \right\} = \sum_{i=M}^{N-1} \mathcal{E} \{ |\alpha_i|^2 \} \quad (2.20)$$

donde se ha aplicado la condición de ortonormalidad (2.7). Finalmente, (2.12) puede utilizarse para volver a expresar el MSE en forma compacta

$$\xi = \sum_{i=M}^{N-1} \boldsymbol{\phi}_i^{*T} \mathbf{R}_x \boldsymbol{\phi}_i \quad (2.21)$$

El problema ahora reside en minimizar (2.21) con las restricciones

$$\boldsymbol{\phi}_i^{*T} \boldsymbol{\phi}_i = 1 \quad i = M, M+1, \dots, N-1 \quad (2.22)$$

y puede resolverse mediante el método de los multiplicadores de Lagrange. Deseamos minimizar el *Lagrangiano* definido como

$$\mathcal{L} = \sum_{i=M}^{N-1} \boldsymbol{\phi}_i^{*T} \mathbf{R}_x \boldsymbol{\phi}_i + \sum_{i=M}^{N-1} \lambda_i (1 - \boldsymbol{\phi}_i^{*T} \boldsymbol{\phi}_i) \quad (2.23)$$

donde λ_i son los multiplicadores de Lagrange asociados a cada una de las restricciones. Cuando todas las restricciones se satisfacen, los términos adicionales en (2.23) son nulos, de forma que minimizar \mathcal{L} es equivalente a minimizar ξ . Una condición necesaria para el mínimo es que el

gradiente complejo $\nabla_{\phi_i} \mathcal{L}$ sea cero

$$\nabla_{\phi_i} \mathcal{L} = \mathbf{R}_x \phi_i - \lambda_i \phi_i = 0 \quad (2.24)$$

o equivalentemente

$$\mathbf{R}_x \phi_i = \lambda_i \phi_i \quad i = M, M + 1, \dots, N - 1 \quad (2.25)$$

Por tanto, cada ϕ_i debe ser un autovector con autovalor correspondiente λ_i . La ecuación (2.21) puede expresarse utilizando (2.25) como

$$\xi = \sum_{i=M}^{N-1} \phi_i^{*T} \mathbf{R}_x \phi_i = \sum_{i=M}^{N-1} \phi_i^{*T} (\lambda_i \phi_i) = \sum_{i=M}^{N-1} \lambda_i \quad (2.26)$$

Para minimizar ξ y puesto que los autovalores de una matriz de correlación no son negativos, deberíamos utilizar los $N - M$ autovalores más pequeños de \mathbf{R}_x . Dado que los autovalores más pequeños corresponden a los términos dejados fuera en la expansión, las funciones base óptimas de la expansión truncada corresponden a los autovectores de \mathbf{R}_x con los M autovalores más grandes.

2.3 Aplicación de la KLT a señales ECG

Una vez descrito cómo se desarrolla la KLT y cómo se obtienen las funciones base de la misma, a continuación estudiaremos su aplicación al caso de las señales ECG. Se ha visto que la KLT es una transformada dependiente de la señal y por tanto precisa ser derivada a partir de la estadística de la señal que se desea estudiar (matriz de autocorrelación) a diferencia de las transformadas que son independientes de la señal (Fourier, Hermite, Legendre, etc.) y en las que se dispone de un conjunto de funciones base fijo. Para construir las funciones base de la KLT de un tipo determinado de señales se precisa de un “training set” o conjunto de aprendizaje en el que se estima la matriz de correlación o la matriz de covarianza en caso de que el proceso no sea de media nula

$$\mathbf{C} = \mathcal{E}\{(\mathbf{x} - \mathbf{m})(\mathbf{x} - \mathbf{m})^T\} \quad (2.27)$$

donde \mathbf{x} representa cada vector de señal del “training set” y corresponderá a cada uno de los segmentos del ECG seleccionados, \mathbf{m} es el vector promedio sobre todo el “training set” y \mathbf{x}^T representa el vector transpuesto de \mathbf{x} . Los autovectores de \mathbf{C} constituirán las funciones base de la transformada, ϕ_i , y los valores propios, λ_i , representarán la dispersión media de un vector de señal sobre las correspondientes funciones base. Las funciones base derivadas se ordenarán de acuerdo con sus autovalores, $\lambda_i \geq \lambda_{i+1}$, ($i=0, 1, \dots, N-1$), es decir, de forma que una vez ordenadas, las de menor orden correspondan a mayor capacidad de representación (menor MSE obtenido en la expansión truncada). Así, la primera de las funciones base (con mayor autovalor asociado), ϕ_0 , será la más adecuada para representar cualquier vector del “training set”. La propiedad de optimalidad descrita en la sección anterior, ha permitido que la KLT se aplicase a otros problemas, como el de compresión de señales ECG, con resultados notables (Olmos et al., 1996; Olmos, 1998).

Comenzaremos describiendo el “training set” empleado para obtener los diferentes conjuntos de autofunciones correspondientes a los intervalos de interés en el ECG. Con objeto de disponer de conjuntos de funciones base lo suficientemente específicos se optó por derivar una base de autofunciones para cada uno de los segmentos del ECG más importantes (para las diferentes regiones de interés de un latido representadas en la señal), en lugar de disponer de un único conjunto de funciones para todo el latido. Así, se calcularon bases de autofunciones para el complejo QRS, para el segmento ST, para la onda T y para todo el complejo ST-T. Después analizaremos el pre-procesado aplicado sobre las señales ECG incluyendo la detección de QRS y otros puntos significativos del ECG para la definición de intervalos temporales, eliminación en la medida posible de los artefactos, de las variaciones en la línea de base y atenuación de otros efectos como las variaciones debidas a la influencia del ritmo cardiaco. Finalmente se describirá cómo obtener las series temporales de coeficientes de KLT mediante estimación directa y, en la sección siguiente, se explicará en detalle la estimación de las mismas de forma adaptativa.

2.3.1 “Training Set”: Base de datos QTDB

Para derivar las funciones base de los diferentes segmentos del ECG hemos utilizado la base de datos QTDB (Laguna et al., 1997) mediante la que se ha construido el conjunto de

aprendizaje o “training set” representativo de la estadística de las señales. La base de datos QTDB contiene 105 registros digitalizados de 15 minutos de duración cada uno y provenientes de electrocardiogramas Holter de dos canales registrados con formato MIT (Moody y Mark, 1990). Los registros de la base de datos QTDB, provenientes de distintas bases de datos, se hallan remuestreados a 250 Hz. Los ECG fueron seleccionados para representar una amplia variedad de morfologías del intervalo QT, de forma que pudieran ser útiles para evaluar el funcionamiento de métodos automáticos de análisis del periodo de repolarización ventricular. Además cada uno de los registros tiene un conjunto de latidos (generalmente 30) con los inicios, picos y finales de onda anotados de forma manual por expertos clínicos.

2.3.2 Pre-procesado de las señales

La señal ECG debe ser pre-procesada antes de realizar sobre la misma las diversas medidas deseadas. Unas etapas del pre-procesado son necesarias para atenuar efectos de ruido no deseados como los comentados en la sección 1.1.3, y otras se precisan para delimitar temporalmente los intervalos de análisis. A continuación se describen las etapas de procesado sucesivas a las que se someten las señales ECG del “training set” para derivar las funciones base de cada intervalo. Estas mismas etapas de procesado se aplicarán de igual modo a las señales de estudio sobre las que posteriormente se estimarán las series temporales de coeficientes.

Detección de QRS y selección de latidos

En primer lugar se necesita la definición temporal del segmento a analizar en cada latido de la señal ECG. En cada latido el complejo QRS constituye la referencia mejor definida y será la utilizada para posteriores medidas de intervalos. Para detectar el *punto fiducial* o centro de gravedad del QRS en cada latido se utilizó el detector ARISTOTLE (Moody y Mark, 1982) basado en una medida de la correlación de cada latido con un patrón. Además este detector incorpora un clasificador de los latidos en diversas morfologías. Se seleccionan aquellos latidos considerados como normales con anterior y posterior también clasificados como normales.

Compensación de la línea de base

Debido a la respiración y a movimientos del paciente durante el registro del ECG se producen

variaciones en la línea de base que resultan perjudiciales o imposibilitan las medidas realizadas posteriormente. Por tanto, es necesario compensar la línea de base previamente a realizar cualquier tipo de medida. Existen diferentes técnicas para atenuar la línea de base entre las que se encuentran el filtrado paso-alto, estimación y compensación mediante *splines cúbicos*, o filtrados adaptativos. El método de splines (Meyer y Keiser, 1977) es el que hemos utilizado y presenta un funcionamiento correcto cuando es posible determinar los *knots* (puntos que se toman como base de la interpolación) con cierta fiabilidad. No obstante, en fragmentos de señal con relación señal a ruido muy baja, podría comportarse peor que otros tipos de filtrado, debido a la dificultad en la determinación de los *knots*. Sin embargo, al aplicar los métodos que incluyen filtrados, la señal ECG podría verse deformada en algunos intervalos con alto contenido de información clínica (como el segmento ST), debido a que las frecuencias asociadas a las variaciones de línea de base y las contenidas en el ECG se solapan. Por tanto, en aplicaciones donde se desea estudiar precisamente la evolución de dichos intervalos se desaconseja el uso de tales filtros y resulta más adecuado el uso de la técnica de *splines*. En cualquier caso, y como medida de seguridad, aquellos latidos cuya diferencia de línea de base entre dos consecutivos fue superior a un umbral ($200 \mu\text{V}$), no se incluyeron en el “training set”. La definición de los *knots* se hizo sobre el segmento isoeléctrico PR promediando una ventana de 20 ms del mismo situada 80 ms antes del *punto fiducial* del QRS. Una vez estimada la línea de base a partir de los *knots* se sustrajo al ECG original. Un ejemplo de compensación de las variaciones de línea de base donde puede verse además la estimación de las variaciones mediante la técnica de *splines* se representa en la figura 2.1.

Corrección de Bazett

El ritmo cardiaco influye notablemente en la morfología de las ondas del ECG dado que limita sus duraciones y hace que éstas se expandan o contraigan. Dichos efectos se desean atenuar en la medida de lo posible cuando se estimen las funciones base. Así evitaremos introducir un sesgo debido a que los registros incluidos en el “training set” correspondan a pacientes con ritmos cardiacos determinados (nuestro interés se centra en la morfología general de los intervalos). Se han propuesto diferentes técnicas para corregir la influencia del ritmo cardiaco; no obstante, la corrección más conocida y extendida es la de Bazett (Bazett, 1920) aunque algunos autores

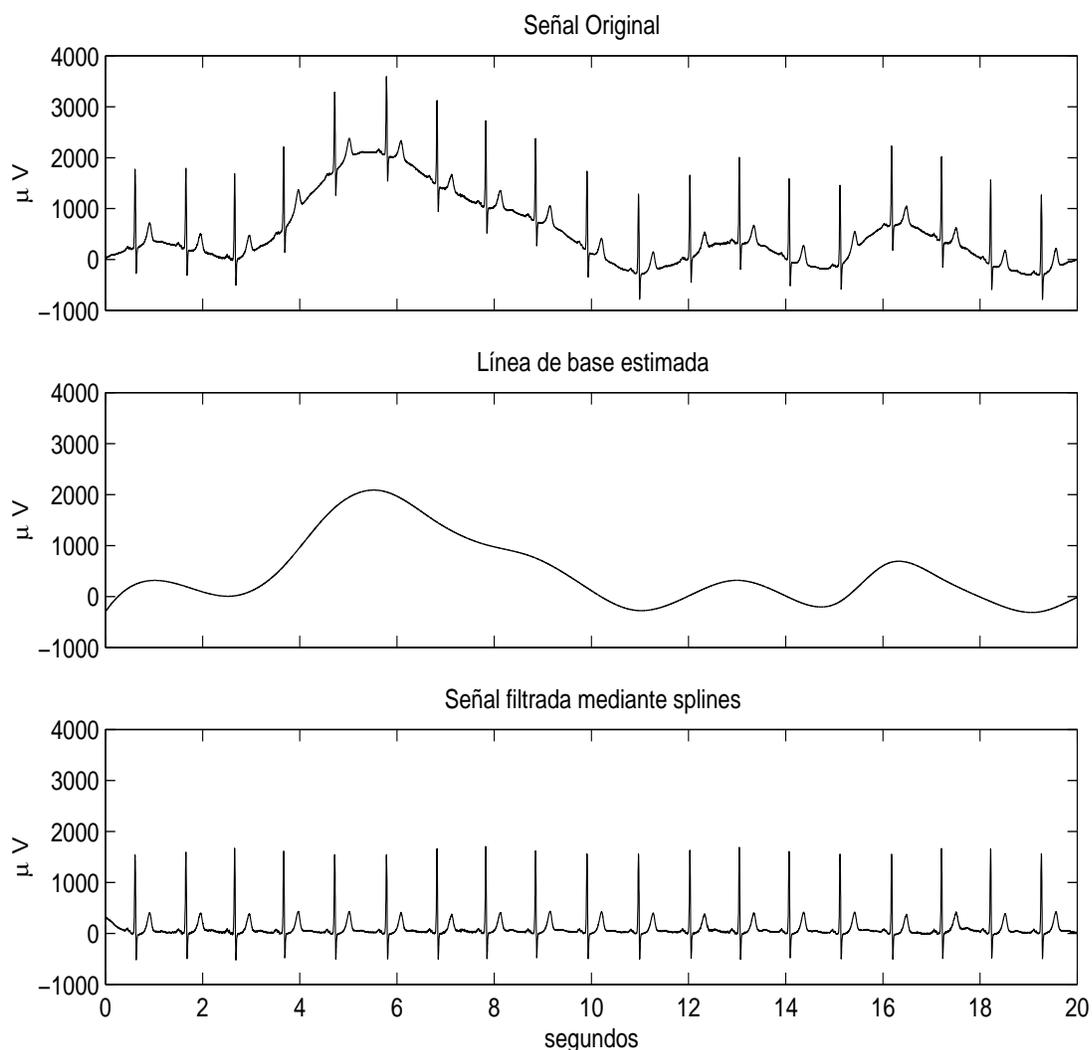


Figura 2.1: *Compensación de las variaciones de la línea de base en un fragmento de ECG.*

critican que puede *sobre-corregir* el efecto del ritmo cardiaco (Fayn et al., 1991). La corrección de Bazett consiste en un remuestreo de la señal como $x_c(\tau) = x(t/\sqrt{rr_n})$, donde rr_n es el intervalo RR anterior expresado en segundos, \mathbf{x} es el vector de señal original y \mathbf{x}_c es el vector de señal corregido. En la figura 2.2 se representa un latido correspondiente a un ritmo cardiaco de 125 bpm (trazo continuo), y el correspondiente latido tras aplicar la corrección de Bazett (en trazo discontinuo). Se observa una expansión del periodo de repolarización en el latido corregido respecto al latido original.

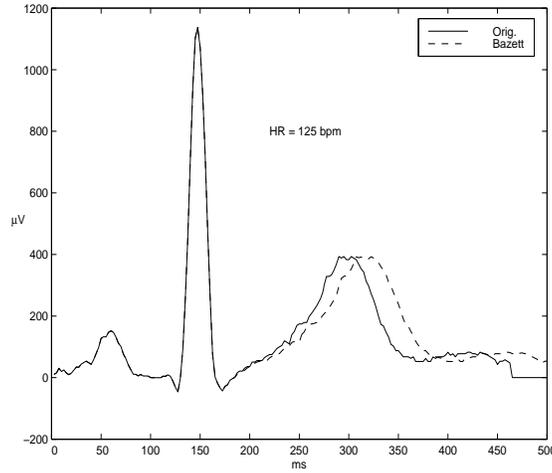


Figura 2.2: Corrección de Bazett en un latido con elevado ritmo cardíaco ($HR=125$ bpm).

Determinación de los límites de los latidos e intervalos en función del intervalo RR

Los límites de cada latido n (inicio del latido, b_n , final del latido, e_n) fueron calculados a partir de su punto fiducial o anotación de QRS (q_n), y dependientes del ritmo cardíaco (definido como la diferencia entre la anotación de QRS del latido n y la del latido anterior $n - 1$, $rr_n = q_n - q_{n-1}$), siguiendo el siguiente criterio:

- **Inicio del latido (b_n)**

$$- rr_n > 720ms (\approx 83bpm) \quad \Rightarrow \quad b_n = q_n - 240ms$$

Si el intervalo RR asociado al latido n , rr_n , es mayor de 720 ms, el inicio del latido se toma 240 ms antes del punto fiducial del QRS.

$$- rr_n \leq 720ms \quad \Rightarrow \quad b_n = q_n - \frac{1}{3}rr_n$$

Si es menor de 720 ms, el inicio del latido se toma un tercio del intervalo RR antes del punto fiducial.

- **Final del latido (e_n)**

$$- rr_{n+1} > 720ms \quad \Rightarrow \quad e_n = \min(q_n + 685ms, q_{n+1} - 240ms)$$

Si el intervalo RR asociado al siguiente latido, rr_{n+1} , es mayor de 720 ms, el límite final se toma como el mínimo entre 685 ms a partir del QRS (máxima longitud permitida) y 240 ms antes del siguiente QRS (q_{n+1}).

$$- rr_{n+1} \leq 720ms \quad \Rightarrow \quad e_n = q_n + \frac{2}{3}rr_{n+1}$$

Si es menor, el final del latido se toma a dos tercios del intervalo RR siguiente a partir del QRS.

Una vez definidos los límites de los latidos, se procede a segmentar cada uno de ellos en las ventanas temporales correspondientes a cada intervalo de interés para derivar posteriormente las funciones base asociadas. La ventana temporal del complejo QRS se toma de longitud 130 ms y centrada en el punto fiducial. El inicio de la ventana del segmento ST (y complejo ST-T) se considera 85 ms a partir de la anotación de QRS y con duración 50 ms. El inicio de la ventana de la onda T se considera 100 ms a partir del comienzo del complejo ST-T, es decir dejando un intervalo de 50 ms libre para evitar el solapamiento con la ventana del segmento ST. Aunque el segmento ST pueda tener una duración mayor de la seleccionada en la ventana, ésta se toma así para garantizar que el inicio de la onda T no se incluya en la ventana asociada al segmento ST. Los finales de las ventanas de onda T y complejo ST-T se toman como el límite final del latido. En la tabla 2.1 se resumen los límites de definición de cada uno de los intervalos, y en la figura 2.3 se puede apreciar un ejemplo de la segmentación en las cuatro ventanas de análisis efectuada sobre un latido.

Intervalo	Inicio	Final
Complejo QRS	$q_n - 65ms$	$q_n + 65ms$
Segmento ST	$q_n + 85ms$	$q_n + 135ms$
Onda T	$q_n + 185ms$	e_n
Complejo ST-T	$q_n + 85ms$	e_n

Tabla 2.1: *Límites temporales de definición de cada intervalo.*

Normalización de los latidos

Los diferentes segmentos de señal fueron normalizados en energía al incluirlos en el “training set”. De este modo, sólo la información de la morfología de los intervalos se tuvo en cuenta en la derivación de las funciones base, y todos los latidos incluidos tienen el mismo peso en la matriz de correlación. Esta etapa no se efectúa en el cálculo posterior de las series de coeficientes de KLT, dado que en tal caso sí interesará conservar la información de la energía de los segmentos del ECG para estudiar sus variaciones.

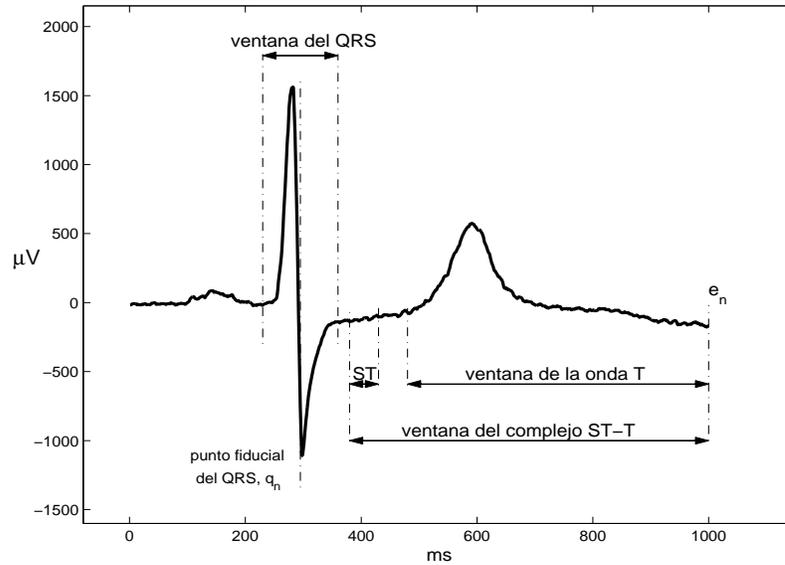


Figura 2.3: Segmentación de los intervalos de interés para el análisis de KL.

2.3.3 Funciones base

Tras la selección del “training set” a partir de la base de datos QTDB y una vez aplicado el pre-procesado descrito, se estimaron las funciones base para cada uno de los intervalos seleccionados. Para derivar cada conjunto de autofunciones se seleccionaron cerca de 200.000 intervalos correspondientes a los casi 100.000 latidos incluidos (el factor dos proviene de que cada latido está registrado en la base de datos mediante dos derivaciones). Como primer ejemplo, se muestran en la figura 2.4 las cuatro primeras funciones base de la KLT aplicada sobre el latido completo. Puede apreciarse el parecido de las primeras funciones base con morfologías típicas de un latido cardiaco. Las funciones de menor orden (dado que han sido ordenadas por sus autovalores) son las que poseen una mayor capacidad de representación de la señal y las de orden elevado (menor autovalor) están más relacionadas con componentes de alta frecuencia y ruido.

Sin embargo, las funciones base que nos van a interesar más son aquéllas obtenidas para los diferentes intervalos de la señal y que permitirán un análisis posterior más exhaustivo de las variaciones producidas en el ECG asociadas con diversas cardiopatías. En la figura 2.5 se muestran las cuatro primeras funciones base de la KLT aplicada de forma independiente sobre

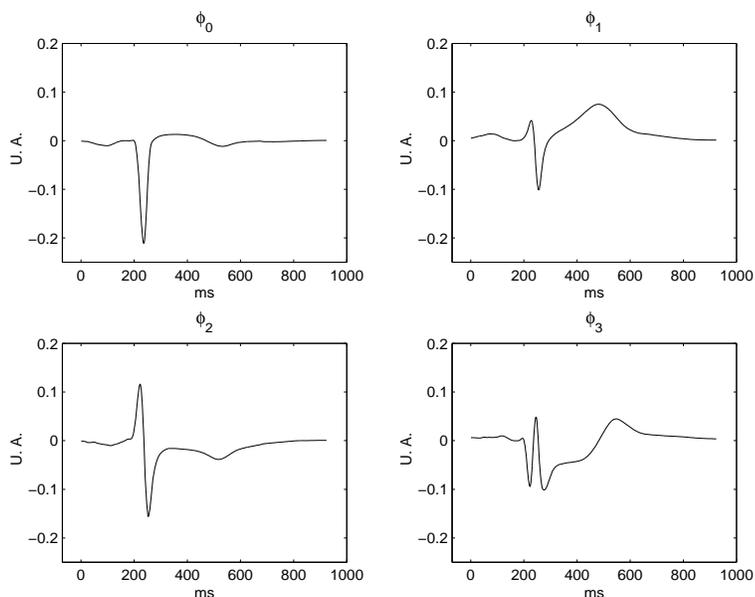


Figura 2.4: *Primeras funciones base de la KLT aplicada a latido completo.*

los complejos QRS y ST-T, y en la figura 2.6 las correspondientes al segmento ST y onda T. Mediante estas funciones base se estimarán posteriormente las series de coeficientes de KLT correspondientes a cada uno de los intervalos del ECG. En la figura 2.7 se representan las sumas de los autovalores (al ir aumentando el número de estos) correspondientes a las funciones base de los diferentes intervalos, obtenidas por el procedimiento normal y con corrección del ritmo cardiaco (para los segmentos que contienen información del periodo de repolarización). En dicha figura se puede apreciar la elevada capacidad de representación obtenida con unos pocos autovalores para cualquiera de los intervalos. El segmento ST es el intervalo que logra un mayor porcentaje de representación con igual número de coeficientes, dado que corresponde a la ventana temporal más corta. También se observa la mejora lograda al aplicar la corrección de Bazett en los intervalos relacionados con el periodo de repolarización.

2.3.4 Series temporales de coeficientes

Una vez se dispone de las funciones base, cada vector de señal $x[k]$ (donde k es el índice de la muestra) se puede representar en el dominio transformado de la KLT mediante el vector de coeficientes $\alpha' = [\alpha'_0 \alpha'_1 \dots \alpha'_{N-1}]^T$, (α' indica que se trata de un vector no normalizado)

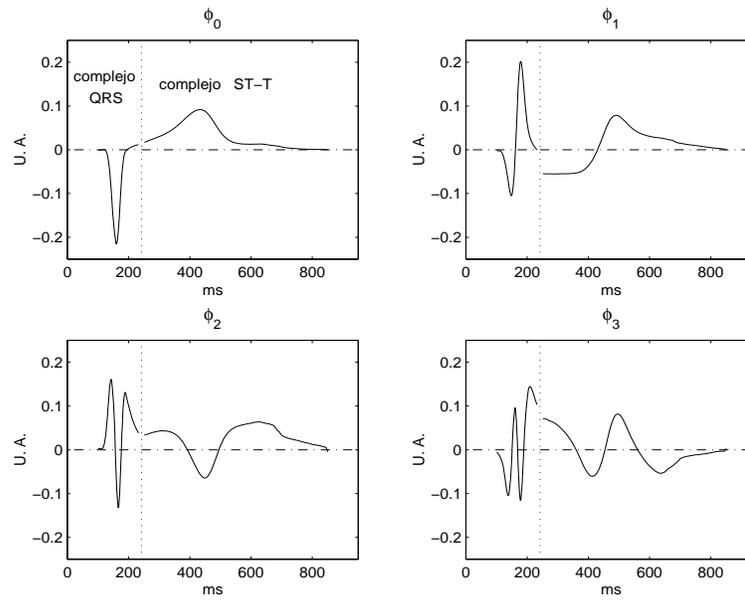


Figura 2.5: Primeras funciones base de la KLT aplicada sobre los complejos QRS y ST-T.

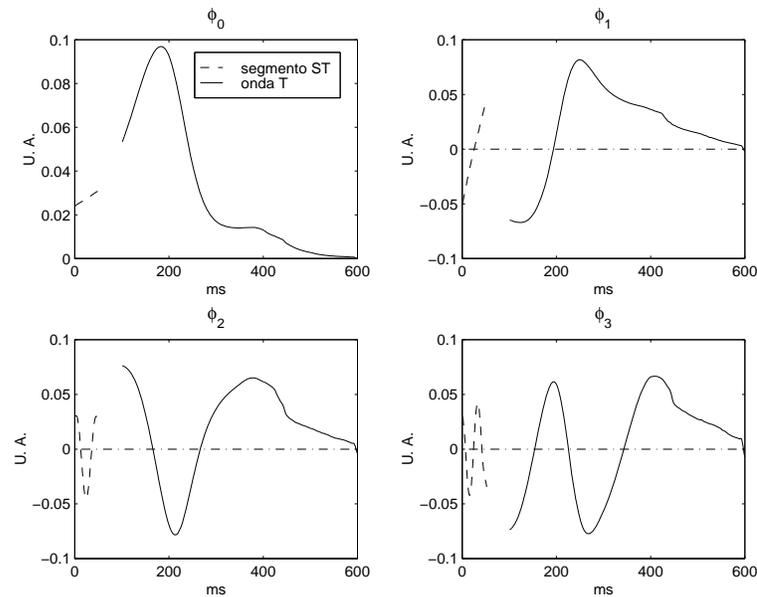


Figura 2.6: Primeras funciones base de la KLT aplicada sobre el segmento ST y la onda T.

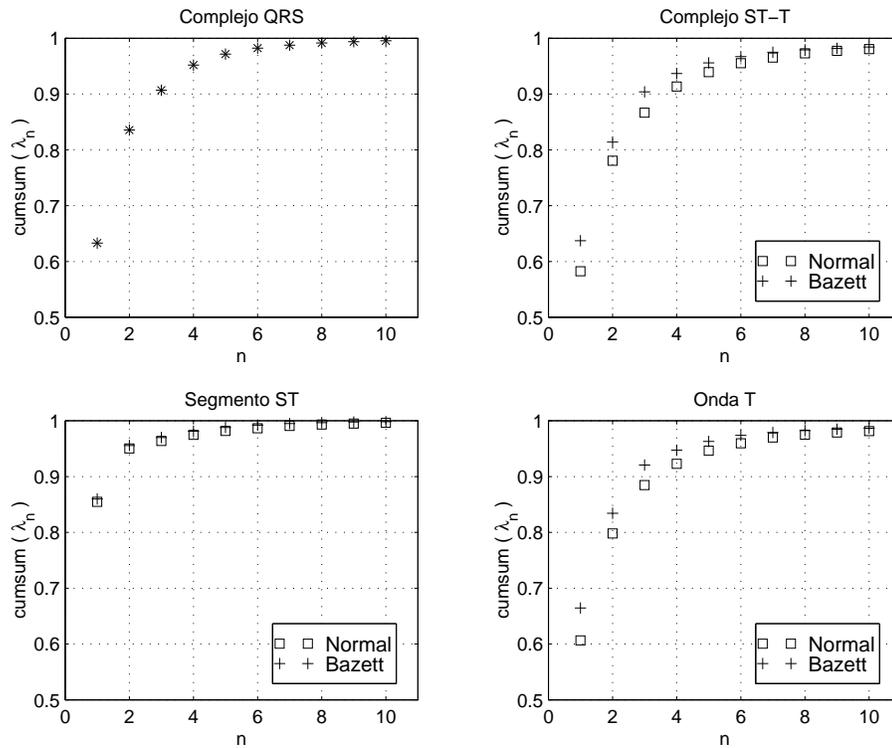


Figura 2.7: Suma de los autovalores correspondientes a las primeras funciones base de los diferentes intervalos. Se representan tanto los autovalores obtenidos por el procedimiento normal como con corrección del ritmo cardíaco.

calculado como sigue

$$\alpha_i^j = \langle \phi_i, \mathbf{x} \rangle = \sum_{k=0}^{N-1} \phi_i[k] x[k] \quad (2.28)$$

donde ϕ_i es la función base de orden i y \mathbf{x} es el vector de señal de longitud N . Además se puede proceder a la normalización de los coeficientes, que resulta conveniente puesto que facilitará la comparación de los valores de series correspondientes a diferentes registros. La normalización se efectúa respecto a un valor constante dado por la raíz cuadrada de la energía de un vector de señal patrón o “template”

$$\alpha_i = \frac{\alpha_i^j}{(E_{n_0})^{1/2}} \quad (2.29)$$

donde $E_{n_0} = \sum_{k=0}^{N-1} x_{n_0}^2[k]$ es la energía del vector de señal seleccionado como patrón, \mathbf{x}_{n_0} . No debe confundirse esta normalización de los coeficientes (respecto a un valor fijo) con la llevada a cabo en el pre-procesado de las señales, previo a la estimación de las funciones base (donde cada segmento se normalizaba por su propia energía para tener el mismo peso en la matriz

de correlación). El latido patrón tomado para estimar la constante de normalización de los coeficientes (un valor para cada uno de los cuatro intervalos de análisis) se representa en la figura 2.8.

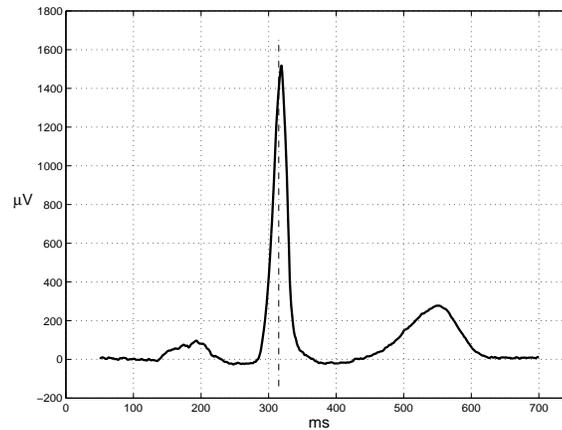


Figura 2.8: *Latido patrón o “template” seleccionado para obtener la constante de normalización de los coeficientes de KLT.*

La evolución dinámica de la señal puede estudiarse en el dominio transformado de la KLT, siguiendo la evolución de los coeficientes estimados según (2.28) a lo largo del tiempo. De este modo se construyen las series de coeficientes, $\alpha_i(n)$, donde i representa el orden de las series y n es el instante de ocurrencia del latido (a cada coeficiente, se le asigna el instante temporal del QRS, q_n). Por tanto, las series de coeficientes de KLT serán unas series no uniformemente muestreadas, del mismo modo que no lo son las series de ritmo cardiaco, y esta característica deberá ser tenida en cuenta cuando se deseen procesar. Debido a la optimalidad de la KLT, únicamente será necesario considerar un número reducido de coeficientes (aquellos cuyas funciones base correspondan a autovalores mayores) para poder analizar la evolución de la señal; en el capítulo siguiente se fijará el número de coeficientes necesarios, a partir de diversas simulaciones de las variaciones que se desea medir. Sin embargo, antes profundizaremos un poco más en la metodología seguida para estimar las series de coeficientes.

La forma de calcular los coeficientes dada por (2.28), es decir, mediante producto directo, es la más sencilla y presenta algunas ventajas sobre otros métodos. Dichas ventajas, además de la sencillez de cálculo, las constituyen el hecho de que no se precise un tiempo de convergencia en la estimación, y el que sea este método el que minimice el error cuadrático medio (MSE), es

decir, los coeficientes así calculados son la solución al problema de minimizar el MSE entre la señal original y una combinación lineal reducida de funciones base. Sin embargo, la estimación mediante producto directo puede llevar en ocasiones a series muy ruidosas, debido a que el ruido aditivo contenido en la señal se proyecta de la misma forma que ésta. No es posible utilizar técnicas de filtrado lineal clásicas para reducir el efecto del ruido presente en las señales biomédicas, dado que los espectros frecuenciales de señal y ruido se hallan solapados (Cohen, 1986; Bronzino, 1995). Para obtener una mejor calidad de las series de KLT se propone en la siguiente sección una alternativa a la estimación mediante producto directo: el procesado adaptativo, que se basa en considerar la información de la estadística de la señal y del ruido, y no tanto en su contenido frecuencial (Widrow y Stearns, 1985; Haykin, 1991; Clarkson, 1993). Con la estimación adaptativa de las series podrá mejorarse la relación señal a ruido, (signal-to-noise ratio, SNR), mediante la eliminación de ruido incorrelado con la señal. Estudiaremos las ventajas e inconvenientes de la estimación adaptativa frente a la estimación mediante producto directo.

2.4 Estimación adaptativa de las series de KLT

En esta sección analizaremos las ventajas de utilizar un filtro lineal transversal para estimar adaptativamente las series de KLT, $\alpha_i(n)$, frente al cálculo mediante producto directo. La estimación adaptativa de las series de coeficientes permite la reducción de ruido incorrelado con la señal (Laguna et al., 1996; García et al., 1996c; Laguna et al., 1998b). En el filtro transversal utilizaremos como entradas de referencia las extensiones periódicas de las funciones base de la transformada, $\tilde{\phi}_i[k]$, definidas como:

$$\tilde{\phi}_i[k] = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \phi_i[k + jN] \quad (2.30)$$

y la entrada primaria del filtro, $d[k]$, será la concatenación de los sucesivos segmentos de señal (ver figura 2.9). Dichos segmentos contienen exclusivamente el intervalo del ECG que estamos interesados en analizar y al cual corresponden las funciones base que se toman como entradas de referencia. La entrada primaria $d[k]$ puede considerarse compuesta por una parte de señal

$s[k]$, más una componente de ruido aditivo $n[k]$ ($d[k] = s[k] + n[k]$). Veremos que los pesos del filtro, $\mathbf{W} = [W_0 \ W_1 \ \dots \ W_{M-1}]^T$, (con $M \leq N$, el número de coeficientes considerados), al final del filtrado de cada segmento de señal proveniente de un latido, son los coeficientes de KLT estimados de forma adaptativa (utilizando algún algoritmo de adaptación determinado) de dicho segmento.

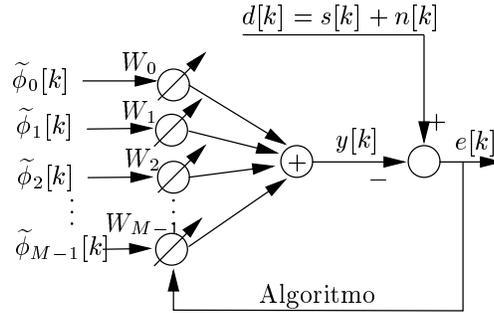


Figura 2.9: Filtro transversal para la estimación adaptativa de las series de coeficientes de KLT.

Cada segmento de señal a analizar compuesto por N muestras (o extendido hasta dicha longitud mediante “zero-padding”), se supone que está formado por la suma de la señal de interés (una componente determinista $s[k]$) y una componente del ruido incorrelado $n[k]$. Si la componente determinista es estrictamente periódica con un periodo de N muestras entonces se satisface $s[k] = s[k + N]$ para todo k . Las entradas de referencia $\tilde{\phi}_i[k]$ ($i = 0, \dots, M-1$; $M < N$) son extensiones periódicas de las funciones base $\phi_i[k]$; por ello se cumplirá $\tilde{\phi}_i[k] = \tilde{\phi}_i[k + N]$. En el dominio de la KLT, la entrada primaria del filtro, $d[k] = s[k] + n[k]$, puede expresarse como la suma de todas las componentes de KLT más el ruido incorrelado

$$d[k] = \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i \phi_i[k] + n[k] \quad (2.31)$$

La salida del filtro adaptativo $y[k]$, es la señal que se desea constituya una estimación de $s[k]$, y $e[k]$ es la señal de error

$$e[k] = s[k] + n[k] - y[k] \quad (2.32)$$

donde

$$y[k] = \sum_{i=0}^{M-1} W_i[k] \phi_i[k] \quad (2.33)$$

Si $\boldsymbol{\phi}[k]$ denota el vector de entrada de referencia en el instante k , $\boldsymbol{\phi} = [\phi_0[k] \ \phi_1[k] \ \cdots \ \phi_{M-1}[k]]^T$, y $\mathbf{W}[k]$ el vector de pesos en dicho instante: $\mathbf{W}[k] = [W_0[k] \ W_1[k] \ \cdots \ W_{M-1}[k]]^T$, entonces

$$y[k] = \mathbf{W}^T[k] \boldsymbol{\phi}[k] \quad (2.34)$$

Minimizando el error cuadrático medio $\xi = \mathcal{E}[e[k]^2]$ utilizando cualquier algoritmo adaptativo (Widrow y Stearns, 1985), el vector de pesos converge a la solución óptima en el caso estacionario

$$\mathbf{W}^* = \mathbf{R}^{-1} \mathbf{P} \quad (2.35)$$

donde $\mathbf{R} = \mathcal{E}[\boldsymbol{\phi}_i[k] \boldsymbol{\phi}_i[k]^T]$ y $\mathbf{P} = \mathcal{E}[d[k] \boldsymbol{\phi}_i[k]]$. Dadas las condiciones de ortonormalidad de las funciones base de KLT y la carencia de correlación entre el ruido $n[k]$ y las funciones base $\boldsymbol{\phi}_i$, las expresiones de \mathbf{R} y \mathbf{P} , asumiendo que el valor esperado se puede aproximar por el valor medio en un periodo (Olmos, 1998), se reducen a

$$\mathbf{R} = \frac{1}{N} \mathbf{I} \quad (2.36)$$

y

$$\mathbf{P} = \frac{1}{N} [\alpha_0 \ \alpha_1 \ \cdots \ \alpha_{M-1}]^T \quad (2.37)$$

El vector de pesos óptimo \mathbf{W}^* que minimiza el error cuadrático medio está dado por

$$\mathbf{W}^* = [\alpha_0 \ \alpha_1 \ \cdots \ \alpha_{M-1}]^T \quad (2.38)$$

Este resultado implica que cada peso $W_i[k]$ es una estimación del i -ésimo coeficiente de KLT de $s[k]$. Así el vector de pesos es una caracterización de la componente de señal determinista, y la señal de salida $y[k]$, en el caso óptimo toma el valor

$$y[k] = \sum_{i=0}^{M-1} W_i^* \phi_i[k] = \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i \phi_i[k] \quad (2.39)$$

es decir, la proyección de $s[k]$ sobre el subespacio definido por $\boldsymbol{\phi}_i$ ($i = 0, \dots, M-1$) con $M \leq N$. De este modo $y[k]$ es la representación de orden M -ésimo de $s[k]$, e $y[k] = s[k]$ si $M = N$ (i.e.,

si se incluyen todas las componentes). El error cuadrático medio mínimo, ξ_{min} , será

$$\xi_{min} = \mathcal{E}[d[k]^2] - \mathbf{P}^T \mathbf{W}^* \quad (2.40)$$

Dado que el vector de pesos oscila en torno a este valor óptimo, $y[k]$ constituye una estimación no sesgada de $s[k]$. La calidad de la estimación $y[k]$ está directamente relacionada con la calidad de la estimación de los pesos. El resto del ruido debido al desajuste (\mathcal{M}) depende del algoritmo adaptativo utilizado para ajustar el vector de pesos (Widrow y Stearns, 1985). Los elementos del vector de pesos, evaluados al final de cada segmento son los coeficientes estimados para dicho segmento y se asocian al instante temporal del QRS, q_n . Al igual que sucedía en la estimación mediante producto directo, se obtienen unas series de coeficientes que no se hallan muestreadas uniformemente debido a las variaciones del ritmo cardiaco.

En la estimación adaptativa de señales estacionarias se ha de tener en cuenta el ruido que aparece en los pesos debido a la oscilación de cada uno de ellos en torno a su valor óptimo mientras se produce la convergencia en la adaptación: es el denominado ruido de la estimación (“*estimation-noise error*”). Cuando las señales analizadas, por contra, presentan un carácter no estacionario, existe otra componente de ruido que afecta a los pesos y que es debida a la variación en cada instante del vector de pesos óptimo. En tal situación, los pesos necesitan converger en cada instante al nuevo vector óptimo, y se produce el denominado error de retraso (“*lag error*”) (Haykin, 1990). Ambos efectos deben ser contemplados en el momento de seleccionar los parámetros de funcionamiento del algoritmo de adaptación, puesto que tienen tendencias opuestas: si se desea minimizar el *estimation-noise error*, deberemos forzar que el paso del algoritmo sea pequeño para que el vector de pesos pueda aproximarse mucho a su valor óptimo; sin embargo, si las variaciones en la señal son grandes, el vector de pesos óptimo habrá cambiado mucho antes de que se alcance dicha convergencia y por tanto el *lag error* será elevado. Esto indica que ha de buscarse un compromiso adecuado entre ambos errores de acuerdo con las características de cada problema.

En la figura 2.10 podemos ver un primer ejemplo donde se representan tanto la estimación por el método directo como mediante el uso del algoritmo adaptativo. En dicha figura se muestra la estimación de la primera de las series de coeficientes (aplicada al complejo ST-T), $\alpha_0^{STT}(n)$,

de forma directa y adaptativamente, con una mejora en la relación señal a ruido de 10 dB. Las series (representadas en unidades normalizadas, u.n.) muestran las variaciones correspondientes a varios episodios isquémicos contenidos en el registro e0106 de la base datos *European ST-T database* (Taddei et al., 1992), y ya nos anticipan que las series de coeficientes de KLT van a permitir seguir las evoluciones dinámicas de la señal y detectar posibles variaciones isquémicas.

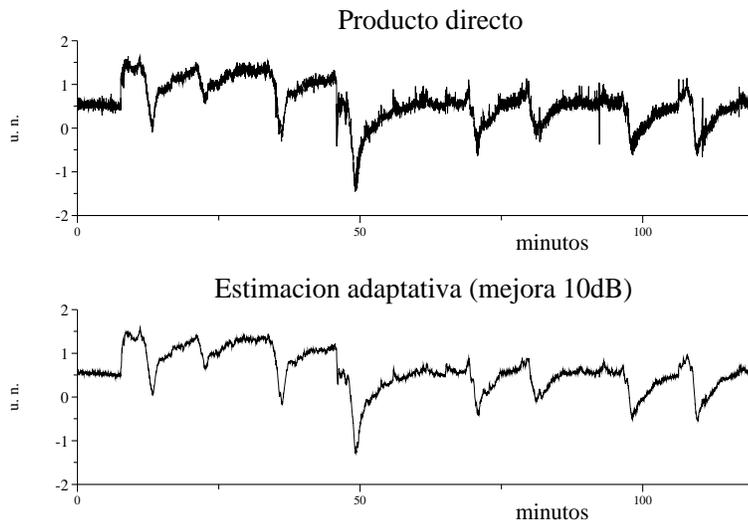


Figura 2.10: Estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ en el registro e0106 de la base datos *European ST-T database* de forma directa (arriba) y mediante el filtro transversal adaptativo (abajo).

En (Olmos et al., 1998) puede encontrarse el análisis de la estimación de los coeficientes de transformadas ortogonales desde el punto de vista de los sistemas o filtros, además de un detallado estudio del efecto del uso de un conjunto reducido de funciones base en la estimación. Allí se demuestra que tanto el producto directo como la estimación adaptativa descrita, con entradas de referencia deterministas, son equivalentes a un sistema lineal invariante en el tiempo con función de transferencia tipo peine (si se utilizan todas las funciones base en las entradas) o a un sistema lineal variante en el tiempo y periódico, cuyas funciones de transferencia instantáneas dependen de las funciones base utilizadas (si se utiliza un número $M < N$ de funciones base).

A continuación se compara el funcionamiento de dos algoritmos de adaptación clásicos cuando se utilizan para estimar las series de coeficientes de KLT. En ambos casos se describirán las características de los algoritmos y se obtendrán las expresiones de mejora en la relación señal a ruido de las series. Finalmente, se decidirá la metodología a emplear en los sucesivos capítulos

para calcular las series de coeficientes.

2.4.1 Algoritmo *Least Mean Squares* (LMS)

En primer lugar se estudió el algoritmo *Least Mean Squares* (LMS) (Widrow y Stearns, 1985) debido a su simplicidad. La ecuación que define este algoritmo de adaptación es la siguiente

$$\mathbf{W}[k+1] = \mathbf{W}[k] + 2\mu e[k] \boldsymbol{\phi}[k] \quad (2.41)$$

La constante de ganancia o *step-size parameter*, μ , controla la estabilidad y rapidez en la convergencia del algoritmo. La condición que asegura la convergencia del algoritmo es (Feuer y Weinstein, 1985)

$$0 < \mu < \frac{1}{3 \operatorname{tr}[\mathbf{R}]} \quad (2.42)$$

y en el caso de la KLT, puesto que los autovalores de la matriz \mathbf{R} , $\lambda_i = \frac{1}{N}$, son idénticos,

$$0 < \mu < \frac{N}{3M} \quad (2.43)$$

La constante de tiempo τ para la convergencia del MSE es

$$\tau = \frac{1}{4\mu\lambda} = \frac{N}{4\mu} \quad (\text{muestras}) \quad (2.44)$$

Dada una apropiada elección de μ , la estimación del vector de pesos puede obtenerse dentro de un mismo latido ($\tau < N$) si es necesario. De este modo el filtrado adaptativo puede permitir incluso seguir las variaciones latido a latido y reducir el ruido incorrelado con la señal al mismo tiempo. Para medir el exceso de error cuadrático medio se calcula el desajuste definido como el cociente entre el exceso de MSE y el MSE mínimo (Widrow y Stearns, 1985), y que para el algoritmo LMS puede aproximarse por

$$\mathcal{M} = \frac{\xi_{ex}(\infty)}{\xi_{min}} \simeq \mu \operatorname{tr}[\mathbf{R}] \quad (2.45)$$

y en el caso de estudio será

$$\mathcal{M} \simeq \mu \frac{M}{N} \quad (2.46)$$

El MSE puede expresarse en función del desajuste según

$$\xi = \xi_{min} + \xi_{ex}(\infty) = \xi_{min}(1 + \mathcal{M}) \quad (2.47)$$

y en el caso de los coeficientes de la KLT

$$\xi = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^2 + E[n[k]^2] \right) \left(1 + \frac{\mu M}{N} \right) \quad (2.48)$$

El MSE depende de la potencia de señal no representada por los M primeros coeficientes α_i , de la potencia del ruido, y del parámetro μ . La dependencia con el orden de la representación no es evidente, puesto que un incremento en el número de funciones M incrementa el factor $\left(1 + \frac{\mu M}{N} \right)$ pero reduce $\sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^2$. La solución óptima minimiza M al mismo tiempo que $\sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^2$; esta propiedad es intrínseca de la transformada de Karhunen-Loève. Dado que en el estado estacionario la señal estimada $y[k]$ es ortogonal con el error $e[k]$ (Widrow y Stearns, 1985), el exceso de error cuadrático medio $\xi_{ex}(\infty)$ es el exceso de potencia de error introducido en $y[k]$, y la relación señal a ruido de esta estimación, SNR_y^{LMS} , será (García et al., 1996c; Laguna et al., 1998b)

$$SNR_y^{LMS} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i^2}{\left(\frac{\mu M}{N} \right) \left(\frac{1}{N} \sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^2 + E[n[k]^2] \right)} \quad (2.49)$$

Si consideramos que la energía del segmento representado está altamente concentrada en los M primeros coeficientes, podemos despreciar el término $\sum_{i=M}^{N-1} \alpha_i^2$, obteniendo

$$SNR_y^{LMS} \simeq \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i^2}{\left(\frac{\mu M}{N} \right) E[n[k]^2]} = SNR_d \frac{N}{\mu M} \quad (2.50)$$

donde SNR_d es la SNR de la señal original $d[k]$. Una comparación de este valor SNR_y^{LMS} con el obtenido utilizando la estimación mediante producto directo de α_i nos dará la mejora en la SNR (ΔSNR) lograda con el sistema adaptativo. La estimación directa lleva a un valor de SNR

(SNR_y^{direct}) que puede estimarse si asumimos que el ruido es blanco y su distribución espectral de potencia uniformemente distribuida en el dominio de KLT

$$SNR_y^{direct} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i^2}{\left(\frac{M}{N}\right) E[n[k]^2]} \simeq SNR_d \frac{N}{M} \quad (2.51)$$

Por tanto la mejora obtenida por el filtro adaptativo es (García et al., 1996c; Laguna et al., 1998b)

$$\Delta SNR^{LMS} = \frac{SNR_y^{LMS}}{SNR_y^{direct}} = \frac{1}{\mu} \quad (2.52)$$

Para valores apropiadamente seleccionados de μ ($\mu < 1$), la estimación adaptativa de $\alpha_i(n)$ es más limpia que para las series obtenidas a partir del producto directo. Por ejemplo puede obtenerse $\Delta SNR = 10dB$ ($\mu = 0.1$) con $\tau = 2.5$ latidos, un tiempo de convergencia que, para muchas de las aplicaciones resulta adecuado. La elección del valor de μ obviamente involucra el típico compromiso entre mejora en la SNR y tiempo de convergencia: dependiendo de las características de la señal deberemos dar prioridad a uno u otro efecto. El tiempo de convergencia τ queda, generalmente, limitado por la necesidad de seguir los cambios que afectan a la señal ECG en unos pocos latidos, y por tanto determinará el valor de μ a seleccionar.

2.4.2 Algoritmo *Recursive Least Squares* (RLS)

A continuación se estudió el comportamiento del algoritmo *Recursive Least Squares* (RLS) en la estimación de las series de coeficientes de KLT. En primer lugar describiremos el funcionamiento del algoritmo y después obtendremos las relaciones de tiempo de convergencia y mejora en la SNR al ser aplicado en la estimación de los coeficientes de KLT.

El objetivo del algoritmo RLS (Haykin, 1990) es obtener, de forma recursiva, en cada instante k , un modelo de regresión lineal múltiple de las entradas del algoritmo $\mathbf{X}[k]$ (en este caso las funciones base de la transformada, $\phi_i[k]$) y las respuestas deseadas (o entrada primaria) del filtro hasta dicho instante $d[k]$. Formalmente se desea minimizar una función de coste $\mathcal{E}[k]$ que pondere los errores $e[k]$, es decir, las diferencias entre la respuesta deseada y la salida producida por el filtro transversal

$$\mathcal{E}[k] = \sum_{i=1}^k f(k, i) |e[i]|^2 \quad (2.53)$$

Cuando $f(k, i) = \lambda^{k-i}$, con $i=1, 2, \dots, k$, se tiene el método de mínimos cuadrados exponencialmente ponderados, y la función de coste adopta la expresión

$$\mathcal{E}[k] = \sum_{i=1}^k \lambda^{k-i} |e[i]|^2 = \sum_{i=1}^k \lambda^{k-i} [d[i] - \mathbf{X}[i] \mathbf{W}[k]]^2 \quad (2.54)$$

donde λ es el *factor de olvido*, $\mathbf{X}[k]$ son las entradas transversales (funciones base $\phi[k]$), y $\mathbf{W}[k] = [W_0[k], W_1[k], \dots, W_{M-1}[k]]^T$ es el vector de pesos en el instante k (que corresponde a las estimaciones de los coeficientes de KLT). La constante λ está restringida a los valores $0 < \lambda \leq 1$, para asegurar la convergencia del algoritmo, y se denomina factor de olvido porque permite dar mayor importancia a los errores más recientes (más próximos al instante k). Esto resulta muy útil en señales cuya estadística varía con el tiempo. El caso particular de $\lambda = 1$ recupera el método ordinario de mínimos cuadrados, en el que el algoritmo presenta infinita memoria.

Pueden definirse el vector $\mathbf{P}[k]$ y la matriz $\mathbf{R}[k]$, entendidos como estimadores de la correlación cruzada y de la autocorrelación, respectivamente, como

$$\mathbf{P}[k] = \sum_{i=1}^k \lambda^{k-i} d[i] \mathbf{X}[i] \quad (2.55)$$

$$\mathbf{R}[k] = \sum_{i=1}^k \lambda^{k-i} \mathbf{X}[i] \mathbf{X}^T[i] \quad (2.56)$$

y de esta forma expresar la ecuación de minimización del error como

$$\nabla \mathcal{E}[k] = \frac{\partial \mathcal{E}[k]}{\partial \mathbf{W}[k]} = -2\mathbf{P}[k] + 2\mathbf{R}[k] \mathbf{W}[k] \quad (2.57)$$

Anulando el gradiente obtenemos la ecuación normal para el problema de mínimos cuadrados

$$\mathbf{R}[k] \mathbf{W}[k] = \mathbf{P}[k] \quad (2.58)$$

cuya solución es

$$\mathbf{W}[k] = \mathbf{R}^{-1}[k] \mathbf{P}[k] \quad (2.59)$$

A partir de las definiciones anteriores podemos expresar de forma recursiva el vector $\mathbf{P}[k]$ y la

matriz $\mathbf{R}[k]$:

$$\mathbf{R}[k] = \lambda \mathbf{R}[k-1] + \mathbf{X}^T[k] \mathbf{X}[k] \quad (2.60)$$

$$\mathbf{P}[k] = \lambda \mathbf{P}[k-1] + d[k] \mathbf{X}[k] \quad (2.61)$$

que nos permitirán calcular $\mathbf{W}[k]$ en cada instante. El algoritmo RLS consiste básicamente en la actualización de los vectores y matrices descritos mediante leyes de recurrencia. Para evitar el cálculo de la matriz inversa $\mathbf{R}^{-1}[k]$ en cada instante se hace uso del lema de inversión de matrices (Haykin, 1990) de modo que es posible obtener $\mathbf{R}^{-1}[k]$ a partir de $\mathbf{R}^{-1}[k-1]$. De igual modo a como la ecuación (2.41) definía al algoritmo LMS, ahora es el siguiente conjunto de ecuaciones las que definen e indican cómo aplicar el algoritmo RLS (Haykin, 1990)

- $\mathbf{g}[k] = \frac{\mathbf{R}^{-1}[k-1] \mathbf{X}[k]}{\lambda + \mathbf{X}^T[k] \mathbf{R}^{-1}[k-1] \mathbf{X}[k]}$
- $\beta[k] = d[k] - \mathbf{W}^T[k-1] \mathbf{X}[k]$
- $\mathbf{W}[k] = \mathbf{W}[k-1] + \mathbf{g}[k] \beta[k]$
- $\mathbf{R}^{-1}[k] = \lambda^{-1} [\mathbf{R}^{-1}[k-1] - \mathbf{g}[k] \mathbf{X}^T[k] \mathbf{R}^{-1}[k-1]]$

Además se debe considerar la siguiente inicialización

- $\mathbf{R}^{-1}[0] = \delta^{-1} \mathbf{I}$
- $\mathbf{W}[0] = \mathbf{0}$

La figura 2.11 describe la representación gráfica del algoritmo RLS, donde se sintetiza el conjunto de ecuaciones anterior.

La convergencia del algoritmo RLS en entorno estacionario requiere un valor $\lambda = 1$ para tener una estimación exacta en el infinito. En tal caso, el algoritmo RLS produce, después de la convergencia, una estimación no sesgada de la señal, y además presenta exceso de error cuadrático medio nulo, o equivalentemente, desajuste cero, $\mathcal{M} = 0$ (Haykin, 1990). Sin embargo, cuando se estudia su funcionamiento en un entorno no estacionario, se precisa seguir las variaciones de la señal y que el algoritmo presente memoria finita; esto lleva a utilizar valores de $\lambda < 1$. La naturaleza exponencial de los estimadores lleva a un ruido en la estimación que

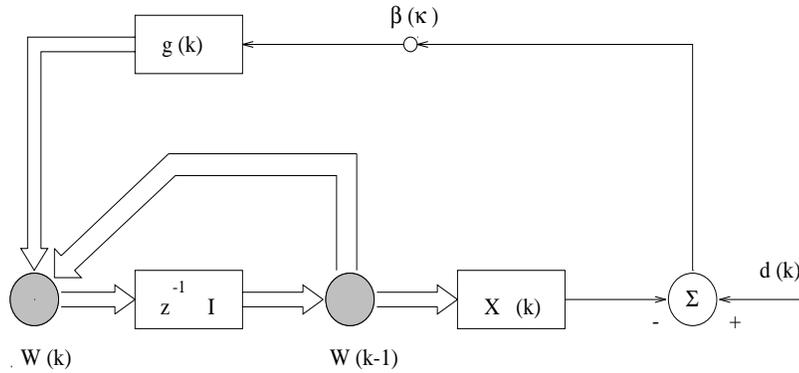


Figura 2.11: Representación gráfica del algoritmo RLS.

resulta en un desajuste \mathcal{M} no nulo, es decir, a que los pesos o coeficientes de las etapas del filtro no se correspondan con los óptimos. Esto se tiene independientemente de que el entorno de funcionamiento sea estacionario o no (Eleftheriou y Falconer, 1986).

El desajuste puede expresarse, para valores de λ próximos a la unidad, como (Eleftheriou y Falconer, 1986)

$$\mathcal{M} = M \frac{1 - \lambda}{1 + \lambda} \quad (2.62)$$

donde M es el número de etapas del filtro adaptativo (y número de funciones base utilizadas en la representación). La capacidad de seguir las evoluciones de la señal lleva asociada un tiempo de convergencia de la estimación dado por (Eleftheriou y Falconer, 1986)

$$\tau = \frac{1}{1 - \lambda} \quad (2.63)$$

que es igual para todos los coeficientes del filtro transversal. De forma análoga a como hemos procedido con el algoritmo LMS y haciendo las mismas suposiciones, expresamos ahora la relación señal a ruido obtenida en la estimación de los coeficientes mediante el algoritmo RLS

$$SNR_y^{RLS} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{M-1} \alpha_i^2}{M \frac{1-\lambda}{1+\lambda} E[n_k^2]} \approx SNR_d \frac{1}{M} \frac{1+\lambda}{1-\lambda} \quad (2.64)$$

y por tanto, la mejora en la SNR respecto a la estimación directa utilizando el algoritmo RLS, será

$$\Delta SNR^{RLS} = \frac{SNR_y^{RLS}}{SNR_y^{direct}} = \frac{1}{N} \frac{1+\lambda}{1-\lambda} \quad (2.65)$$

Cuando λ se aproxima a la unidad la mejora en la SNR será mayor, pero también el tiempo de convergencia τ y, por tanto, la capacidad de seguir los cambios será menor.

2.4.3 Comparación entre los algoritmos LMS y RLS

A continuación se comparan los dos algoritmos estudiados para determinar cuál de ellos presenta un comportamiento más adecuado en la estimación de las series de coeficientes de KLT. Podemos expresar la mejora que se obtiene en la SNR al utilizar el algoritmo RLS respecto a la obtenida cuando se toma el LMS (García et al., 1996b)

$$\Delta SNR_{RLS\ vs\ LMS} = \frac{\Delta SNR^{RLS}}{\Delta SNR^{LMS}} = \frac{\mu}{N} \frac{1 + \lambda}{1 - \lambda} \quad (2.66)$$

En la figura 2.12 se representan las curvas de *iso*- ΔSNR o igual mejora en la SNR obtenida por ambos algoritmos en función sus parámetros de operación (μ , constante *step-size* del LMS; y λ , factor de olvido del RLS). Las curvas de igual ΔSNR representadas corresponden a diferentes frecuencias de muestreo f_s : 1000, 360 y 250 Hz, que equivaldrían por ejemplo, a valores N de 600, 216 y 150 muestras en el complejo ST-T, respectivamente. De forma análoga, variando los valores de N se obtienen las curvas para otros intervalos de diferente número de muestras. Cada curva, para un valor de f_s determinado, divide el plano definido por (λ, μ) en dos regiones: la región que queda por encima de la curva corresponde a una mayor mejora en la SNR producida por el algoritmo RLS ($\Delta SNR^{RLS} > \Delta SNR^{LMS}$), y la región que queda debajo al caso contrario ($\Delta SNR^{RLS} < \Delta SNR^{LMS}$).

La convergencia del algoritmo LMS depende en gran medida de la dispersión de los valores propios de \mathbf{R} , ya que los coeficientes asociados a los autovalores menores tardan más en converger (el tiempo de convergencia en cada etapa, τ , es inversamente proporcional al autovalor asociado, según (2.44)). El tiempo de convergencia del algoritmo queda, por tanto, limitado por el tiempo de convergencia del menor autovalor. En casos de elevada dispersión de autovalores, esto supone una importante desventaja en la utilización del algoritmo LMS y el algoritmo RLS resulta especialmente útil dado que su ritmo de convergencia es independiente de los autovalores asociados a cada etapa del filtro. No obstante, los autovectores de la KLT son ortonormales y todos los autovalores de la matriz de correlación son además iguales, por lo cual el algoritmo LMS

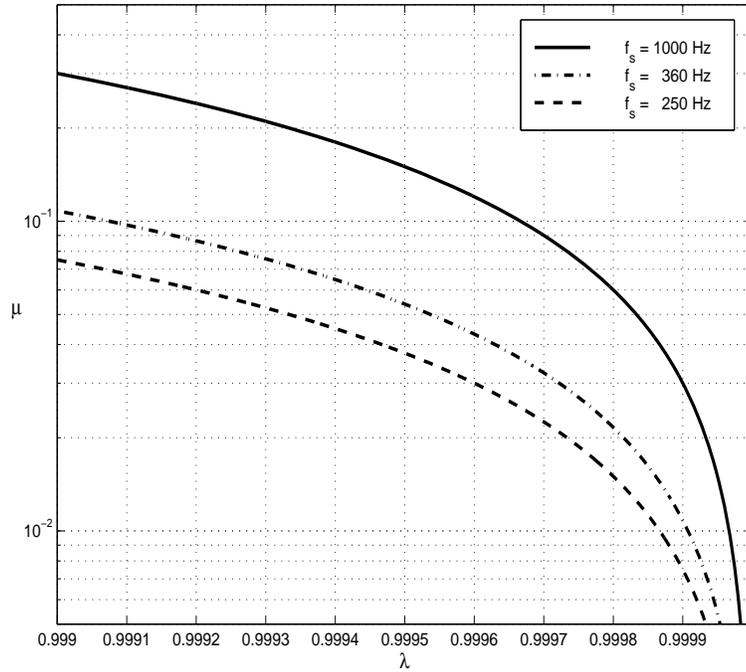


Figura 2.12: Curvas de igual ΔSNR obtenidas por los algoritmos LMS y RLS.

presenta la misma constante de tiempo para todas las etapas del filtro, como ya hemos indicado. De este modo, el algoritmo RLS no representará una mejora significativa sobre el funcionamiento del algoritmo LMS, que opera en unas condiciones ideales proporcionadas por las características de la transformada que se está utilizando. Podemos demostrar esto calculando el tiempo de convergencia obtenido para cada algoritmo cuando ambos proporcionan la misma mejora en la SNR al estimar las series de coeficientes, y después comprobar mediante simulaciones que efectivamente se corroboran los resultados teóricos.

Para obtener la misma mejora en la SNR es necesario seleccionar μ y λ relacionadas según (2.66) y esto nos lleva, aproximadamente, ($\lambda \approx 1$) al mismo tiempo de convergencia para los dos algoritmos. En el caso estudiado se tiene que la elección de μ y λ que lleva a la misma mejora en la SNR corresponde a

$$\Delta SNR^{RLS} = \Delta SNR^{LMS} \quad \Rightarrow \quad \mu = N \frac{1 - \lambda}{1 + \lambda} \quad (2.67)$$

y las expresiones del desajuste y tiempo de convergencia resultarán ser

$$\mathcal{M}^{LMS} = \mu \frac{M}{N} = N \frac{1 - \lambda M}{1 + \lambda N} = \mathcal{M}^{RLS} \quad (2.68)$$

$$\tau^{LMS} = \frac{N}{2\mu} = \frac{1}{2} \frac{1 + \lambda}{1 - \lambda} \approx \frac{1}{1 - \lambda} = \tau^{RLS} \quad (2.69)$$

En resumen, el comportamiento de los dos algoritmos en la estimación de las series de coeficientes de KLT es prácticamente el mismo después de analizar su desajuste (y correspondiente ΔSNR) y tiempo de convergencia τ , pero con la ventaja de una mayor simplicidad de cálculo del LMS. Sin embargo, el algoritmo RLS todavía presenta una convergencia inicial mejor que el LMS derivada de que el algoritmo RLS considera un valor no nulo de la energía inicial del error (Eleftheriou y Falconer, 1986). Este efecto puede apreciarse en la figura 2.13 donde se representa la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ (serie de primer orden aplicada al complejo ST-T) correspondiente a la derivación ortogonal Y del ECG de un paciente sometido a angioplastia coronaria, proveniente de la base de datos *STAFF II* (el intervalo de inflado u oclusión comprende los cinco primeros minutos del registro). La figura muestra la estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ por los métodos directo, adaptativo LMS, y adaptativo RLS. En la estimación adaptativa se han seleccionado los valores de μ y λ de forma que las dos estimaciones adaptativas presenten la misma mejora en la relación señal a ruido ($\Delta SNR = 13\text{dB}$, con $f_s = 1\text{KHz}$, $N=600$ muestras). En la serie estimada mediante el algoritmo RLS se tiene un ritmo de convergencia inicial muy superior al del LMS, aunque el seguimiento dinámico de la señal posterior es básicamente el mismo, corroborándose lo demostrado en las ecuaciones 2.68 y 2.69. En este ejemplo, la serie de coeficientes muestra la evolución de la señal, y el efecto de la convergencia inicial en el algoritmo LMS impide asegurar si la variación que se observa en los primeros treinta segundos del registro se debe a cambios isquémicos originados como respuesta a la oclusión coronaria, o como sucede en este caso, se debe fundamentalmente a efectos no deseables del algoritmo. Este hecho puede suponer un grave inconveniente cuando el estudio de los primeros instantes del registro sea de especial importancia. Esto sucede, por ejemplo, cuando el ECG a analizar corresponde a un registro efectuado durante angioplastia y el instante de inflado coincide con el inicio del registro, dado que es de especial interés analizar los cambios iniciales que tienen lugar debido a la oclusión

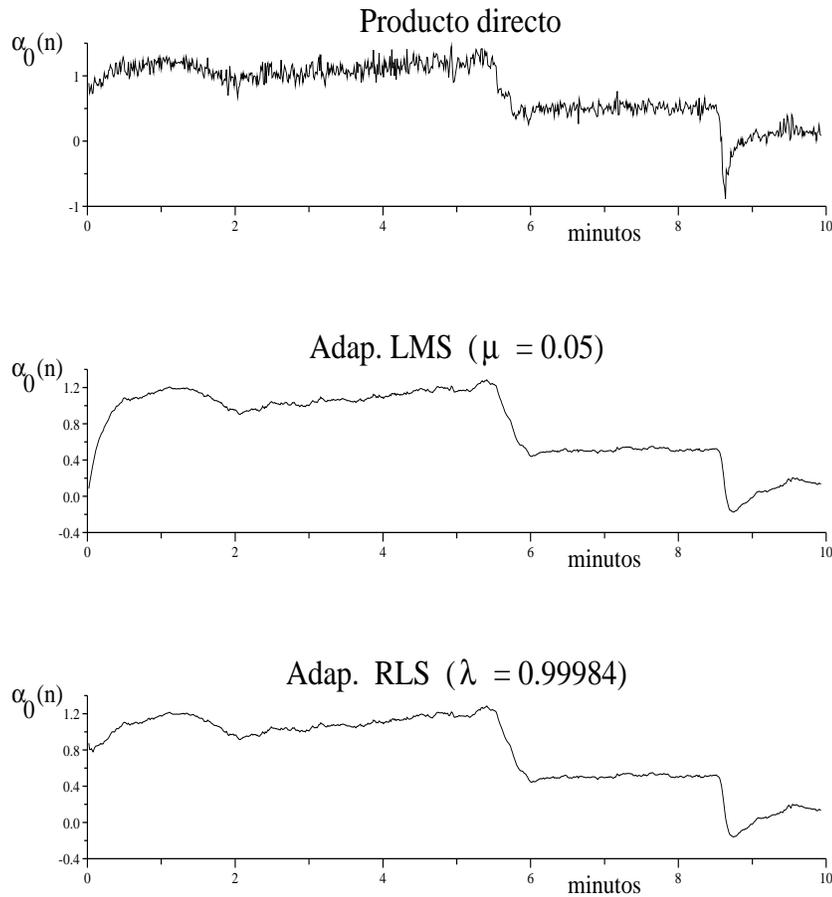


Figura 2.13: Cálculo de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ mediante producto directo, estimación adaptativa con LMS, y adaptativa con RLS, en el ECG de un paciente sometido a PTCA (el intervalo de inflado comprende los cinco primeros minutos del registro).

coronaria (García et al., 1995). También puede constituir un problema cuando se desea detectar episodios isquémicos en los primeros instantes de un registro. Un ejemplo de error en la detección podría ocurrir en el registro de la figura 2.14, donde el hecho de requerir una elevada mejora en la relación señal a ruido ($\Delta SNR=27\text{dB}$, en este caso) hace que la convergencia inicial en el algoritmo LMS resulte inadecuada. En este ejemplo, el primero de los episodios isquémicos anotados del registro *e0103* de la base datos *European ST-T database* ($f_s=250\text{Hz}$), reflejados como depresiones en los valores de las series, pasaría claramente inadvertido. Por tanto, el efecto negativo de la convergencia inicial en el algoritmo LMS debería subsanarse de algún modo si deseamos evitar la estimación mediante el algoritmo RLS. Este último, además de presentar una mayor complejidad de cálculo, resultó ser inestable en determinadas ocasiones debido a

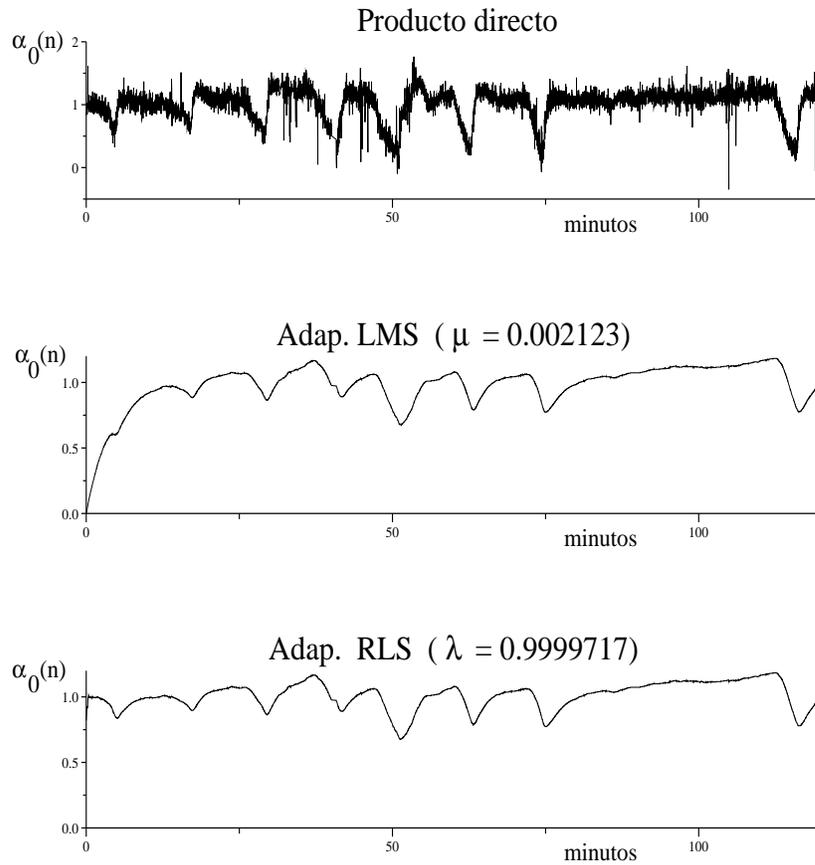


Figura 2.14: Cálculo de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ en el registro e0103 de la base datos European ST-T database, mediante producto directo, estimación adaptativa con LMS, y adaptativa con RLS.

los problemas de redondeo, y por tanto precisaba ser reinicializado con cierta periodicidad en registros de larga duración o cuando se empleaban valores de λ no suficientemente próximos a la unidad.

Dado que la única ventaja del algoritmo RLS sobre el LMS en la estimación de las series de coeficientes de KLT es la convergencia inicial, se decidió proponer una alternativa a la inicialización del algoritmo LMS de forma que la estimación inicial de los coeficientes partiese de un valor más próximo al real que el valor cero asumido en la inicialización clásica. Por tanto, se propuso inicializar el algoritmo LMS, no mediante el vector nulo, sino mediante una estimación específica calculada como el producto directo del primer segmento de análisis (primera recurrencia de la señal) con el vector de autofunciones, es decir, obteniendo la estimación de los coeficientes del segmento correspondiente al primer latido mediante producto directo.

Esta sencilla inicialización proporciona una mejor convergencia inicial y comparable a la del algoritmo RLS. En el ejemplo de la figura 2.15, que muestra en detalle los primeros instantes de la estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ del mismo registro representado en la figura 2.14, pueden compararse los diferentes métodos aplicados. En el panel (a) se muestra la estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ mediante producto directo y en los paneles (b) y (c) se representan las series estimadas adaptativamente ($\Delta SNR=19\text{dB}$) con los algoritmos RLS y LMS, respectivamente. En el panel (d) se representa la estimación adaptativa mediante el algoritmo LMS cuando se utiliza la inicialización propuesta, y resulta similar a la estimación obtenida con el algoritmo RLS.

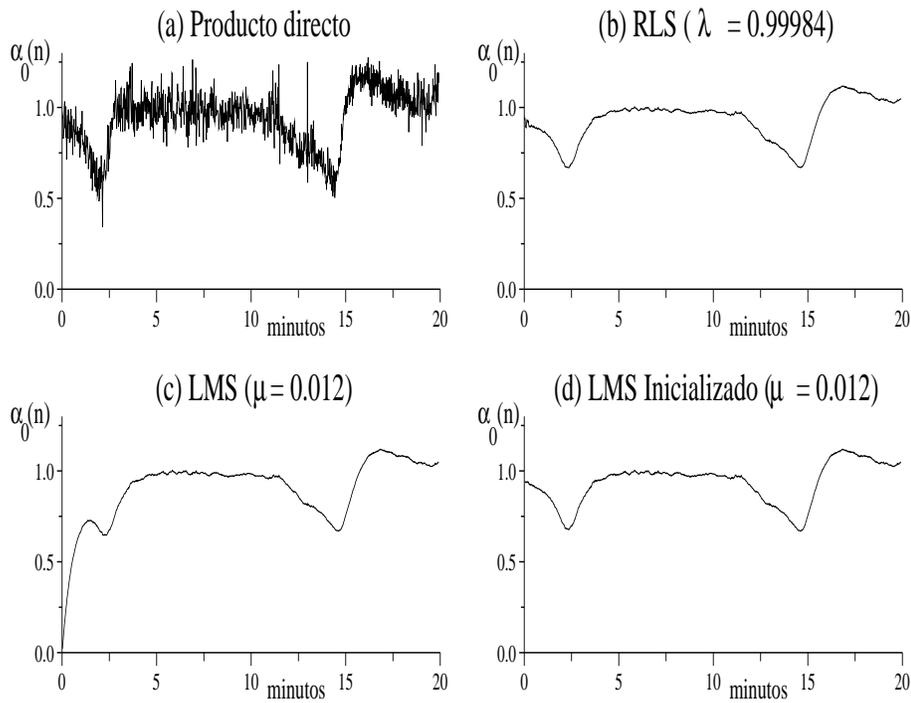


Figura 2.15: Estimación de $\alpha_0^{STT}(n)$ en los primeros minutos del registro e0103 mediante (a) producto directo, (b) algoritmo RLS, (c) algoritmo LMS y (d) algoritmo LMS con la inicialización específica propuesta.

Por tanto, se decidió que el algoritmo más adecuado para la estimación de las series de KLT resultaba ser el LMS con la inicialización específica propuesta, y ésta es la metodología que se seguirá en los capítulos posteriores para estimar las series de coeficientes de KLT. El efecto conseguido mediante esta inicialización es muy importante no sólo por los posibles errores de detección de episodios en los instantes iniciales de los registros, sino también porque, como veremos en el capítulo siguiente, si se desea estudiar la tendencia de las series en registros

cortos, determinadas variaciones de las mismas en los instantes iniciales podrían ser atribuidas a cambios en la señal que fueran realmente debidas a la mera convergencia inicial del algoritmo.

2.5 Interfaz de usuario

Uno de los objetivos de cualquier técnica de procesado de señales ECG, o en general de cualquier técnica médica, diseñada para la ayuda al diagnóstico clínico, es que sea fácilmente transferible y aplicable en un entorno real, por ejemplo, un hospital. Para cumplir tal objetivo, se decidió integrar la metodología de estimación de las series de coeficientes de KLT descrita, en el seno de un proyecto dirigido por el Dr. Leif Sörnmo del *Grupo de Procesado de Señal* del *Instituto de Tecnología de Lund* (Suecia), con el que se mantiene una estrecha colaboración investigadora. En dicho proyecto se desarrolló un entorno de procesado de señales (o “*toolbox*”) basado en MATLAB (Mathworks, 1996), que comprende tanto la etapa de adquisición como el procesado posterior del ECG, utilizable desde un ordenador personal, y de cómoda implantación en el entorno clínico. Las herramientas de procesado que contiene son además accesibles desde interfaces de usuario que permiten al cardiólogo un sencillo manejo de las mismas. Dicho *toolbox* comprende técnicas de análisis de potenciales tardíos, análisis de fibrilación atrial, así como otras herramientas básicas de procesado.

La técnica de estimación de las series de coeficientes de KLT se incluyó en el entorno descrito incorporando las opciones de procesado más importantes que se han detallado en las secciones previas. En la figura 2.16 se muestra la ventana de *setup*, donde se determinan los valores de los diversos parámetros de análisis. En ella pueden hallarse las siguientes opciones seleccionables por el usuario:

Analysis parameters: Parámetros de análisis

- **complex:** selección del intervalo del ECG a analizar (ST-T complex, QRS complex, ST segment, T wave)
- **number of coefs.:** número de coeficientes estimados (1, 2, 3, 4, 5, 10)

- **estimation:** método de estimación de los coeficientes (LMS, Inner product)
 - **mu (LMS):** parámetro μ del LMS para estimación adaptativa
- **options:** Opciones a activar
 - **normalize coefficients:** normalización de los coeficientes respecto a la energía del latido patrón
 - **Bazett's correction:** corrección de Bazett de la repolarización cardiaca
 - **baseline rejection:** selección del método de compensación de línea de base (cubic splines, IIR filtering)
 - **basl. excess beats rejection:** eliminación de latidos con exceso de línea de base entre dos consecutivos (límite fijado en **baseline limit**)
 - **only normal beats:** restricción del análisis a latidos normales según clasificación previamente descrita

ECG recording: Datos del registro

- **start-to:** intervalo de análisis
- **format selection:** selección del formato de los registros (Lund-Siemens, MIT-BIH)
- **leads selection:** selección del tipo de derivaciones (12 standard, XYZ sintetizadas según (Dower et al., 1980; Edenbrandt y Pahlm, 1988))

Plot/printout: Dibujo/impresión

- diferentes formatos de salida en pantalla o impresora

Un ejemplo del formato de salida de la estimación de las series de coeficientes de KLT puede verse en la figura 2.17. En ella se representan las dos primeras series de KLT de un registro ECG donde se realizó la transformación a 3 derivaciones ortogonales a partir del ECG standard.

The image shows a software interface for ECG signal processing, divided into three main sections:

- Analysis parameters:**
 - complex:** A dropdown menu set to "ST-T complex".
 - number of coefs.:** A text input field containing "1".
 - estimation:** A dropdown menu set to "LMS".
 - mu (LMS):** A text input field containing "0.1".
 - options:** A list of checkboxes:
 - normalize coefficients
 - Bazett correction
 - baseline rejection
 - basl. excess beats rejection
 - only normal beats
 - baseline rejection:** A dropdown menu set to "cubic splines".
 - baseline limit:** A text input field containing "200".
- ECG recording:**
 - start (mm.ss):** A text input field containing "00.00".
 - to:** A text input field containing "end".
 - format selection:** A dropdown menu set to "Lund-Siemens".
 - leads selection:** A dropdown menu set to "12 standard".
- Plot/printout:**
 - leads and series
 - leads x series
 - series x leads
 - printout
 - to file

A "save" button is located at the bottom right of the interface.

Figura 2.16: Interfaz de usuario para la estimación de las series temporales de la transformada de Karhunen-Loève, integrado en el toolbox de procesamiento de señal ECG del Grupo de Procesado de Señal del Instituto de Tecnología de Lund (Suecia).

2.6 Conclusiones

En este capítulo se ha descrito la transformada de Karhunen-Loève en su aplicación al procesamiento de señales ECG. En primer lugar, se ha argumentado el porqué de la selección de esta transformada. Hemos propuesto la utilización de esta técnica matemática por tratarse de la transformada óptima, en el sentido que permite concentrar la energía de la señal en el menor número de coeficientes. También hemos descrito que es una transformada dependiente de la señal y por tanto se precisa construir un conjunto de aprendizaje para derivar sus funciones base. Se ha presentado la KLT de forma general, y posteriormente se ha abordado su estudio y análisis sobre las señales ECG.

En este capítulo, fundamentalmente se ha definido la metodología de aplicación de la KLT

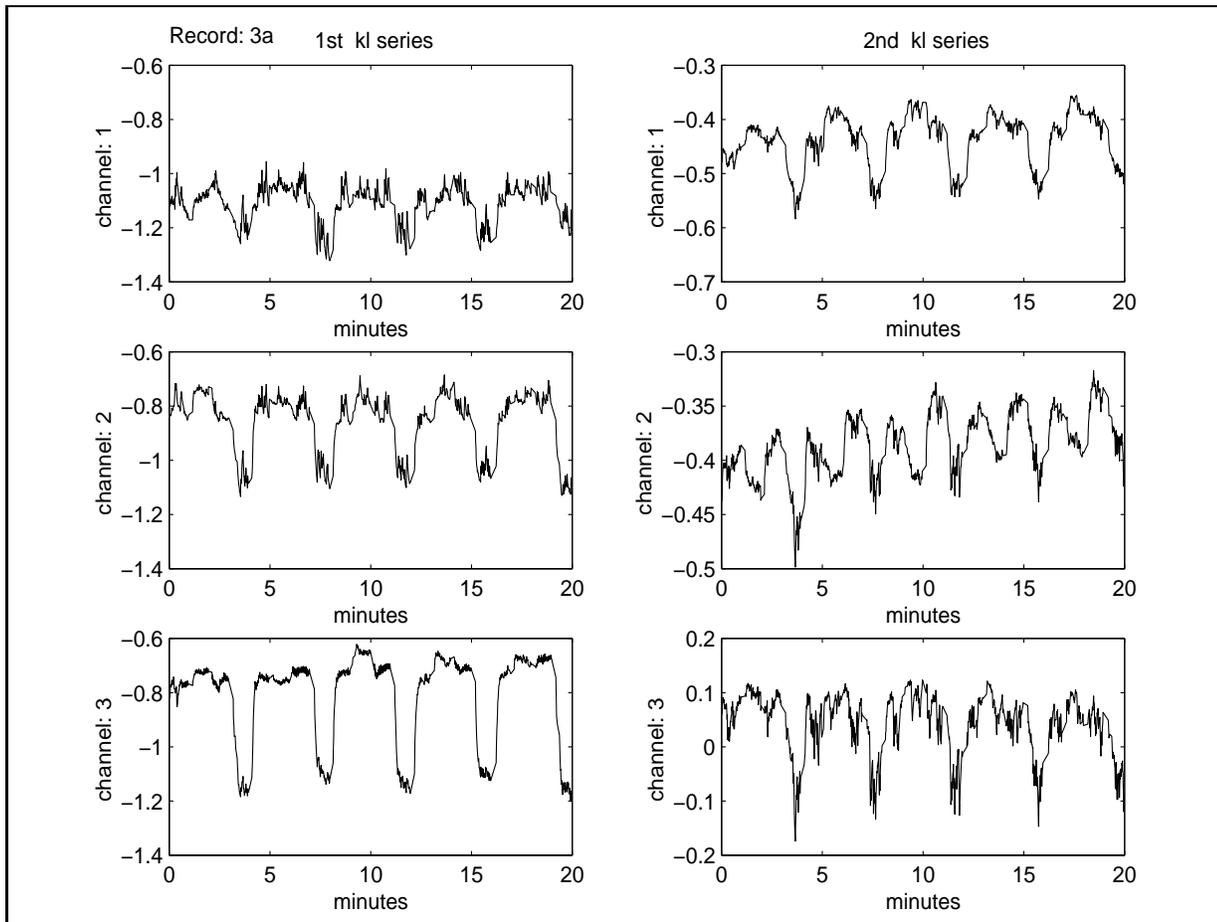


Figura 2.17: *Ejemplo de formato de salida de la estimación de las dos primeras series de KLT en un registro donde se realizó la transformación a 3 derivaciones ortogonales a partir del ECG standard.*

que se seguirá en el estudio de las variaciones isquémicas reflejadas en el ECG. Hemos descrito el pre-procesado de las señales aplicado tanto en la derivación de las funciones base de los intervalos que analizaremos posteriormente (complejo QRS, segmento ST, onda T y complejo ST-T) como en la estimación de las correspondientes series de coeficientes. Dicho pre-procesado incluye la detección de QRS y selección de latidos, compensación de la línea de base, corrección de Bazett del periodo de repolarización y determinación de los límites de los latidos e intervalos en función del intervalo RR.

Se ha visto que las series de coeficientes reflejan las variaciones que experimenta la señal y permiten hacer un seguimiento dinámico de la misma. Hemos descrito diferentes modos de obtener las series de coeficientes: mediante producto directo y estimación adaptativa. El cálculo

mediante producto directo presentaba la ventaja de sencillez de cálculo, pero el inconveniente de que podía dar lugar a series muy ruidosas. La estimación adaptativa utilizando un filtro transversal cuyas entradas de referencia son las funciones base y la entrada primaria es la concatenación de los segmentos de ECG, permite obtener una mejora en la relación señal a ruido de los coeficientes, debido a la eliminación de ruido incorrelado con la señal; sin embargo, este método precisa un tiempo de convergencia, que debe ser considerado para poder seguir las variaciones propias de la señal.

Se ha evaluado el funcionamiento de los algoritmos LMS y RLS en el cálculo adaptativo de las series de coeficientes para comparar sus prestaciones. Se ha comprobado que para un mismo valor deseado de mejora en la relación señal-ruido, se obtiene aproximadamente el mismo tiempo de convergencia en ambos algoritmos debido a la diagonalidad de la matriz de correlación para la KLT, aunque el RLS se muestra superior en el ritmo de convergencia inicial, es decir, en el análisis del comienzo de los registros. No obstante, el algoritmo RLS ha evidenciado un comportamiento menos robusto a la hora de seleccionar el parámetro de funcionamiento debido a los errores de redondeo que hacen inestable el algoritmo. Para subsanar esta deficiencia de la convergencia inicial en el LMS se ha propuesto una inicialización específica para el algoritmo LMS, de forma que se logra aproximadamente el mismo ritmo de convergencia inicial, el mismo desajuste e igual tiempo de convergencia que mediante el algoritmo RLS. Por tanto, éste es el método que se utilizará en la estimación de los coeficientes en los capítulos siguientes.

Finalmente, se ha presentado el interfaz de usuario para el cálculo de los coeficientes de KLT, que ha sido incluido en el *toolbox* de procesado de señal ECG desarrollado en el *Grupo de Procesado de Señal* del *Instituto de Tecnología de Lund* (Suecia). De este modo se hace fácilmente accesible la información suministrada por técnicas sofisticadas en el entorno clínico.

Capítulo 3

Estudio de sensibilidad y análisis temporal de los índices de isquemia

En el capítulo anterior hemos indicado la posibilidad de utilizar las series de coeficientes de KLT como indicadores de variaciones de los diferentes segmentos de la señal ECG. En este capítulo se propone la comparación de los índices locales clásicamente utilizados en diagnóstico clínico y los índices globales derivados a partir de la KLT, en la caracterización y detección de las variaciones isquémicas. En primer lugar, describiremos los índices locales de isquemia considerados tradicionalmente, y cómo fueron medidos de forma automática. Después mostraremos diversas simulaciones de isquemia que nos permitan mostrar la validez de los índices de KLT en la caracterización de las variaciones morfológicas isquémicas. Se estudiará la sensibilidad de los índices tradicionales y de los basados en la KLT, en la determinación de los cambios inducidos por la oclusión de una arteria coronaria durante angioplastia. Para poder comparar la capacidad de detectar los cambios isquémicos de los diferentes índices (locales y globales), definiremos un parámetro adimensional que evaluará la sensibilidad de los mismos a lo largo de la oclusión. Dicho parámetro permitirá, además, llevar a cabo un análisis temporal de las variaciones de los diferentes índices para describir los cambios producidos en las diferentes regiones del ECG.

3.1 Introducción

Un elevado número de estudios puede hallarse en la literatura de las últimas décadas abordando el problema de la detección de la isquemia de miocardio. Sin embargo, la respuesta a cuál es la significación clínica de las diferentes medidas del periodo de repolarización ventricular no está todavía completamente determinada (Zareba, 1997).

La isquemia de miocardio está producida por una carencia de oxígeno en las células del músculo cardiaco. La oclusión transitoria de una arteria coronaria puede resultar en isquemia reversible y una obstrucción prolongada puede desembocar en infarto de miocardio con sus posteriores secuelas. Ya se describió en el primer capítulo que la isquemia de miocardio se mide generalmente en el ECG por los cambios en los valores de las amplitudes, tiempos y duraciones en el periodo de repolarización. Además se ha establecido una gradación en la severidad de la isquemia (Birnbaum et al., 1993; Birnbaum y Sclarovsky, 1997): la primera etapa está caracterizada por un incremento de la amplitud de la onda T sin desviaciones simultáneas del nivel del segmento ST. Posteriormente, a medida que la isquemia se extiende a través del miocardio, los potenciales de acción se acortan y las células se hiperpolarizan, produciéndose una corriente isquémica (“injury current”) que se muestra en el ECG como una desviación del segmento ST. En la etapa más avanzada de la isquemia la porción terminal del complejo QRS puede verse también alterada. Estos cambios en la depolarización (QRS) han sido asociados con necrosis cardiaca. En el panel superior de la figura 3.1 se puede ver un modelo de la evolución de los potenciales de acción durante un proceso isquémico según las hipótesis de la “*ischemic cascade*” (Birnbaum et al., 1993), en la que los cambios de la onda T preceden a los del segmento ST. Una posible progresión del ECG durante el mismo puede ser la simulada en el panel inferior de la misma figura.

La angioplastia coronaria (PTCA) proporciona un modelo excelente para investigar los cambios electrofisiológicos de la isquemia. La oclusión completa de una arteria coronaria producida por la angioplastia permite el estudio de los minutos iniciales del proceso isquémico que eventualmente podría llevar al infarto de miocardio si la oclusión persistiese (Kornreich et al., 1994). Anteriores estudios han puesto de manifiesto diferentes variaciones inducidas por la angioplastia. En (Wagner et al., 1988) se encontraron alteraciones transitorias del segmento

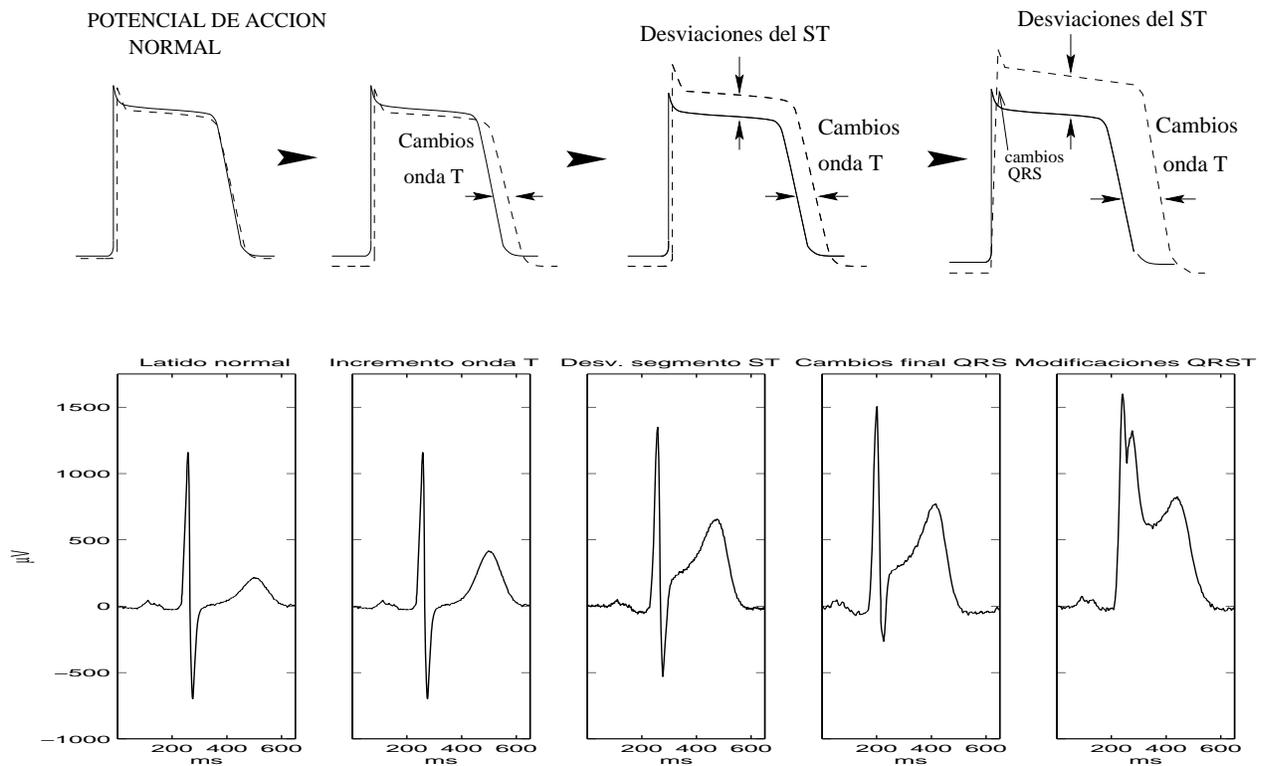


Figura 3.1: Potenciales de acción normales (línea continua) y anormales durante un proceso isquémico (en línea discontinua). En el panel inferior se muestra una posible evolución del ECG durante una oclusión coronaria.

ST y del complejo QRS (indicativos de perturbaciones en la conducción) en pacientes sometidos a PTCA en intervenciones con duración de uno a dos minutos. En (Kornreich et al., 1994) se compararon diversos conjuntos de derivaciones en el análisis de los cambios provocados por la angioplastia tanto en el segmento ST como en el complejo QRS. También se han encontrado modificaciones en las componentes de alta frecuencia del complejo QRS durante la oclusión coronaria (Abboud et al., 1987, 1989; Pettersson et al., 1995). Además se observaron cambios en la repolarización ventricular no sólo en el segmento ST sino a lo largo de todo el periodo de repolarización (Laguna et al., 1994b; García et al., 1995). En (García et al., 1996a) se describe un estudio llevado a cabo en pacientes pertenecientes a la base de datos *STAFF II* para poner de manifiesto posibles cambios en la onda T como respuesta isquémica a la oclusión durante PTCA. Tales cambios podrían consistir en modificaciones de amplitud, de la posición del máximo de la onda, o en variaciones de morfología. Un ejemplo de la evolución de la onda T durante una oclusión coronaria puede verse en la figura 3.2, donde se representan diferentes complejos ST-T

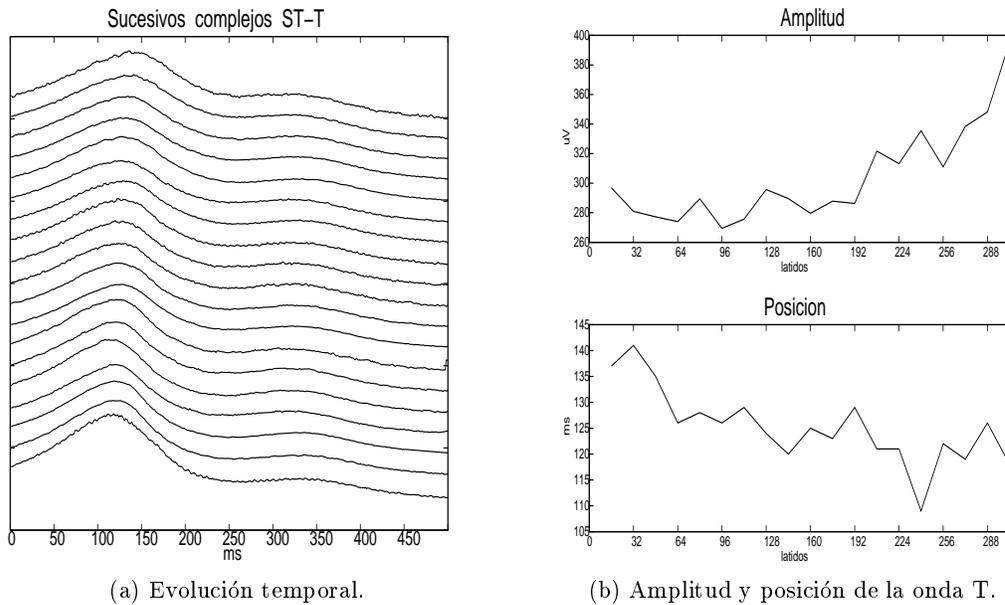


Figura 3.2: *Evolución del complejo ST-T y de la amplitud y posición del máximo de la onda T a lo largo de una oclusión coronaria en un paciente de la base de datos STAFF II.*

(alineados según el punto fiducial del QRS) a lo largo de la intervención (figura 3.2(a)) y pueden apreciarse las variaciones isquémicas inducidas en la onda T (figura 3.2(b)). Estos cambios apuntaron la posibilidad de encontrar patrones de isquemia donde se hallasen variaciones en la onda T sin la presencia de desviaciones significativas del nivel del segmento ST.

En el primer capítulo se describió la importancia de disponer de índices que puedan detectar variaciones sobre el ECG indicativas de las primeras etapas de isquemia, dado que los cambios isquémicos reflejados en el ECG podrían ser el único signo para detectarla cuando no hay asociado dolor (Sclarovsky et al., 1990). La mayoría de los índices comúnmente utilizados en cardiología en detección de isquemia están basados en medidas locales en puntos específicos del ECG (o definidos a partir de dos puntos del mismo, en el caso de medidas de duración de intervalos): desviaciones del nivel de ST (Gallino et al., 1984; Akselrod et al., 1987), variabilidad del intervalo QT (Ahnve et al., 1984; Butrous, 1986; Puddu y Bourassa, 1986; Laguna et al., 1991), alternancias en la repolarización (Smith et al., 1984; Rosenbaum et al., 1994), etc. Por otro lado, los nuevos índices derivados de la KLT proporcionan una medida global o conjunta de las variaciones sufridas por la señal en un intervalo de la misma, y podrían resultar más adecuados en la caracterización de diferentes patrones isquémicos.

El objetivo de este capítulo es comparar la sensibilidad de los índices locales tradicionalmente utilizados y los nuevos índices basados en la KLT, así como describir sus tiempos de respuesta a los cambios isquémicos.

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Población de estudio

STAFF III database. La base de datos de *STAFF III* está compuesta de 108 pacientes que fueron sometidos a la intervención de angioplastia en una de las arterias coronarias principales en el *Charleston Area Medical Center* (West Virginia, US). El grupo de estudio se redujo a 83 pacientes (55 hombres, 28 mujeres) tras la exclusión de los que presentaron taquicardia ventricular, sufrieron un proceso de emergencia durante la intervención o tuvieron pérdidas de señal en sus registros.

El periodo total de oclusión varió entre pacientes desde 1' 30" a 7' 17" (media, 4' 26"). El periodo medio de oclusión fue considerablemente más largo que el de un procedimiento normal de angioplastia, debido a que el protocolo incluyó una oclusión única prolongada en lugar de una serie de oclusiones breves. La localización de las oclusiones fue: 27 pacientes en la arteria descendente anterior izquierda (LAD), 38 en la coronaria derecha (RCA) y 18 en la circunfleja (LCX).

Se registraron nueve derivaciones standard (V1-V6, I, II y III) mediante un equipo Siemens-Elema AB (Solna, Sweden) y fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 1 KHz y con una resolución en amplitud de 0.6 μ V. El ECG fue registrado previamente, durante y después de la angioplastia, de forma que se dispuso del registro de PTCA y de varios registros de control para cada paciente.

Conjunto de sujetos normales. Para testear los métodos en sujetos no isquémicos se consideró un conjunto de 11 pacientes sin síntomas de enfermedades cardiacas. Los registros ECG fueron extraídos de Holter de dos derivaciones y fueron remuestreados de 360 Hz a 1 KHz. Para cada paciente se seleccionaron aleatoriamente dos fragmentos de 5 minutos de duración (sin solapamiento entre ambos). De este modo se dispone de dos registros para cada sujeto

normal de forma análoga a como se tiene para los pacientes de *STAFF III*. En cada sujeto sano se considerará un registro como de control y otro como registro de test de supuestas variaciones (el equivalente al registro que contiene la angioplastia para los pacientes de *STAFF III*).

3.2.2 Índices locales tradicionales

Las medidas clásicamente estimadas sobre el ECG suelen corresponder a amplitudes de diversas ondas, duraciones de ciertos intervalos, etc. En el estudio de la repolarización cardiaca y la detección de isquemia el índice analizado por excelencia es el nivel del segmento ST, con el objeto de determinar sus posibles desviaciones. Otras medidas locales que pueden llevarse a cabo en el periodo de repolarización son las que afectan a la onda T (amplitud y posición del máximo, o mínimo si está invertida), y otras medidas derivadas como las duraciones del intervalo QT y del complejo QRS. En la figura 3.3 puede verse un ejemplo de cómo se determinan los índices locales o tradicionales considerados en el estudio. Los diferentes índices locales se midieron latido a latido, en cada derivación, tal y como se describe a continuación.

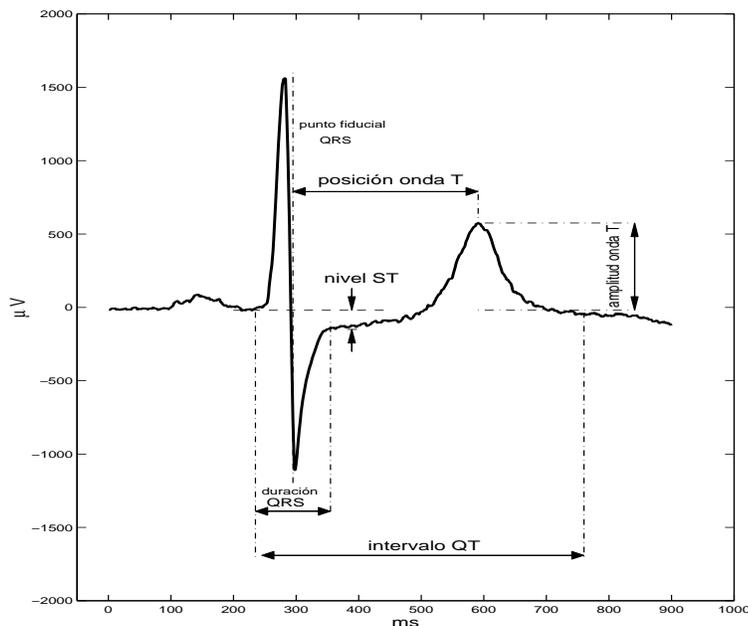


Figura 3.3: *Índices locales tradicionalmente medidos sobre el ECG.*

En primer lugar, se utilizó el detector de puntos significativos del ECG descrito en (Laguna et al., 1990, 1994a) para determinar la posición de los inicios, picos y finales de cada una de las

ondas características del ECG. Este detector mide los picos de las diferentes ondas a partir de los puntos de cruce por cero de la señal ECG filtrada y derivada, y determina los límites de las ondas aplicando diversos umbrales sobre la misma. Un ejemplo de funcionamiento del detector sobre un latido puede observarse en la figura 3.4, donde se indican las marcas de inicio, pico y fin de la onda P, complejo QRS y onda T. Dicho detector ha sido validado con medidas de expertos cardiólogos (Jané et al., 1997) efectuadas sobre señales extraídas de la base de datos QTDB (Laguna et al., 1997) y con medidas automáticas realizadas por otros programas (Laguna et al., 1994a), sobre la base de datos CSE (Willems et al., 1987; Willems, 1988). En ambos casos se cumplieron los requisitos de validación requeridos, dado que los errores de detección se encontraron dentro del rango de variabilidad existente entre las medidas manuales de cardiólogos diferentes (Willems et al., 1985, 1991; Zywietz y Celikag, 1992).

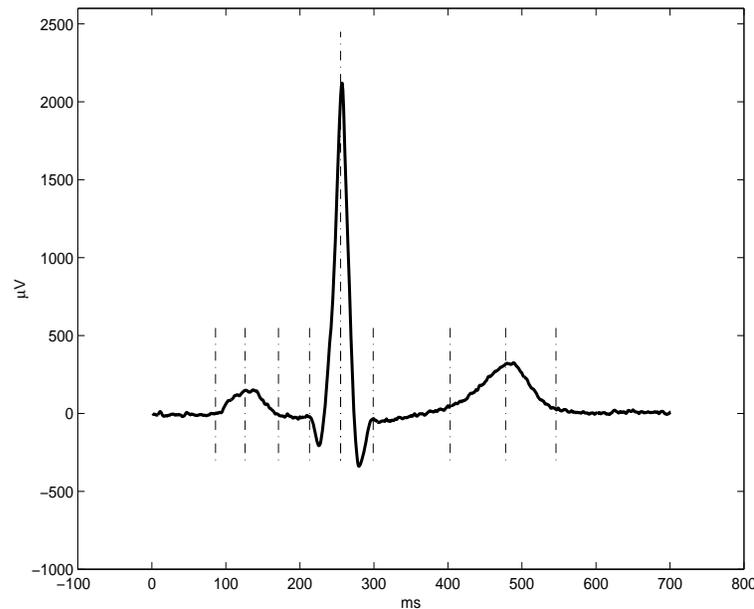


Figura 3.4: Ejemplo de latido anotado por el detector automático de puntos significativos del ECG (Laguna et al., 1990, 1994a).

Previamente a la medida de dichos índices se efectuó un pre-procesado básico de la señal ECG: se aplicó la corrección de splines cúbicos (Meyer y Keiser, 1977) y se hizo una selección de los latidos considerados como normales según el criterio seguido por el detector y clasificador de QRS ARISTOTLE (Moody y Mark, 1982). Además, se excluyeron aquellos latidos cuya diferencia de línea de base entre dos consecutivos fue superior a un umbral ($200 \mu\text{V}$) para evitar errores en

las medidas finales. Para mejorar la calidad en la estimación de las series obtenidas a partir de la medida de los índices en cada latido, se aplicó el promediado de diferentes latidos consecutivos. El promediado de señal es una técnica ampliamente difundida en el estudio y detección de variaciones del segmento ST (Pahlm y Sörnmo, 1987), con objeto de mejorar la definición de alteraciones de baja amplitud en la repolarización ventricular (potenciales tardios o LP) (Berbari y Lazzara, 1988; Berbari y Lander, 1992), e incluso durante el QRS (potenciales intra-QRS o AIQP) (Lander et al., 1995; Gomis, 1996). En este estudio se llevó a cabo el promediado de la señal ECG en conjuntos de ocho latidos (cuando describamos las condiciones de aplicación de los índices de KLT consideraremos este valor para fijar el valor del tiempo de convergencia, τ_{mse} , y así describir los índices locales y globales en condiciones similares (García et al., 1997a, 1998a)).

Una vez obtenidos los puntos significativos del ECG, y sobre la señal ECG promediada se estimaron los índices locales latido a latido:

- Nivel del segmento ST a 60 ms del punto J o STJ+60. El nivel de ST se mide como la diferencia entre la amplitud de la señal medida 60 ms tras el final del QRS, y la amplitud de la señal promediada en un segmento isoelectrico de 10 ms seleccionado 15 ms antes del inicio del QRS.
- Amplitud del máximo de la onda T, o mínimo si ésta es invertida. Se obtiene como la diferencia entre el valor de amplitud en el punto significativo y el valor de amplitud medido en el segmento isoelectrico.
- Posición del pico de la onda T respecto al punto fiducial del complejo QRS, también conocida como medida RTm.
- Intervalo QT, medido como la diferencia entre los valores de las posiciones de los puntos significativos final de onda T, e inicio de complejo QRS.
- Duración del complejo QRS, medido como la diferencia entre los valores de las posiciones de los puntos significativos final e inicio de complejo QRS.

Mediante los valores de los índices en cada latido, se obtuvieron las correspondientes series temporales $ST(n)$, $T_a(n)$, $T_p(n)$, $QT(n)$ y $QRS_d(n)$.

3.2.3 Índices globales derivados de la KLT

3.2.3.1 Descripción

A continuación describimos cómo las series de coeficientes de KLT, cuya metodología de cálculo fue presentada en el capítulo anterior, pueden ser consideradas como índices de isquemia. En primer lugar, veremos un ejemplo de la capacidad de concentración de la energía de la KLT. Después analizaremos las condiciones en que se estimarán las series de KLT en lo sucesivo. Para determinar el número de coeficientes necesarios en la caracterización de los episodios de isquemia mostraremos varias simulaciones de variaciones isquémicas de diversas características.

Para un intervalo de señal dado, \mathbf{x}_n (correspondiente al latido n), es posible expresar el porcentaje de energía, $E_n^P(i)$, representado por el i -ésimo coeficiente de KLT, $\alpha_i(n)$, y el porcentaje de energía representada acumulado hasta un orden i , $E_n^C(i)$, como sigue:

$$E_n^P(i) = 100 \frac{(\alpha_i(n))^2}{E_n} = 100 (\alpha_i(n))^2 \frac{E_{n_0}}{E_n} \quad (3.1)$$

$$E_n^C(i) = \sum_{m=0}^i E_n^P(m) = 100 \frac{E_{n_0}}{E_n} \sum_{m=0}^i (\alpha_m(n))^2 \quad (3.2)$$

donde n es el orden del latido, i representa el orden de la base, E_{n_0} la energía del vector patrón o “template” y E_n la energía del vector de señal analizado. Notar que:

$$\sum_{m=0}^{N-1} E_n^P(m) = E_n^C(N-1) = 100\% \quad (3.3)$$

donde N es el número total de funciones base (además de la longitud del vector de señal en muestras). Esta última relación expresa que, obviamente, mediante las N funciones base de KLT es posible representar completamente el vector de señal. En la figura 3.5 se puede apreciar la capacidad de concentración de la energía de la KLT en la reconstrucción de un complejo ST-T (el correspondiente al latido patrón de normalización) mediante el uso de diferente número de funciones base. Los coeficientes de KLT para el complejo ST-T, $\alpha_i^{STT}(n_0)$, el porcentaje de energía representado por cada uno de ellos, $E_{n_0}^P(i)$, y el porcentaje de energía representado acumulado, $E_{n_0}^C(i)$, se muestran en la tabla de la figura 3.5. Los dos primeros coeficientes tienen

la mayor capacidad de representación y con los cuatro primeros es posible alcanzar un 90% de reconstrucción de la señal.

orden	$\alpha_i^{STT}(n_0)$	$E_{n_0}^P(i)$	$E_{n_0}^C(i)$
i=0	0.75	55.9 %	55.9 %
i=1	-0.46	21.3 %	77.2 %
i=2	-0.22	6.7 %	83.9 %
i=3	0.26	6.8 %	90.7 %

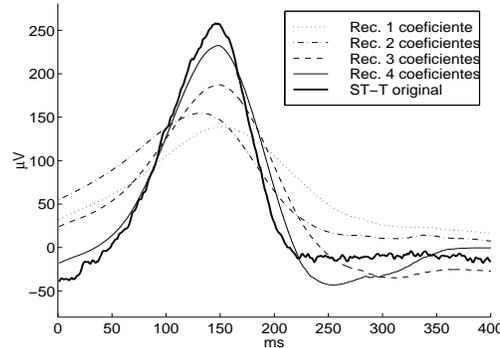


Figura 3.5: Izquierda: primeros coeficientes de KLT para el complejo ST-T correspondiente al latido patrón de normalización, $\alpha_i^{STT}(n_0)$, energía representada por cada uno de ellos, $E_{n_0}^P(i)$, y energía representada acumulada, $E_{n_0}^C(i)$. Derecha: reconstrucción gráfica del complejo ST-T mediante el uso de diferente número de funciones base.

3.2.3.2 Simulaciones de isquemia

Acabamos de observar que la KLT permite obtener altos niveles de compresión de la señal ECG con un número reducido de coeficientes. En las siguientes simulaciones veremos que además, estos primeros coeficientes de KLT son suficientes para poder seguir la evolución dinámica de las variaciones sufridas en el ECG. Vamos a describir un par de ejemplos de cambios sobre el periodo de repolarización que pueden presentarse durante los episodios de isquemia: en primer lugar, veremos una simulación de depresión del segmento ST y después una simulación de variaciones en la morfología de la onda T sin desviaciones significativas del segmento ST.

La primera simulación, correspondiente a una depresión progresiva de $150\mu V$ en combinación con una pequeña disminución de la amplitud de la onda T ($50\mu V$), se representa en la figura 3.6. El panel superior muestra la evolución del complejo ST-T a lo largo de la simulación de la isquemia partiendo de un complejo real. En el panel inferior se muestran las series de coeficientes de KLT aplicadas sobre todo el complejo y reflejan los cambios experimentados por la señal. Es evidente que los cambios se reflejan mejor en las dos primeras series ($\alpha_0^{STT}(n)$ y $\alpha_1^{STT}(n)$), que además son las de mayor capacidad de representación (el porcentaje de energía representada, $E_n^P(i)$, es más elevado para las dos primeras series, dado que sus coeficientes son

los de mayor magnitud en valor absoluto). Las series $\alpha_2^{STT}(n)$ y $\alpha_3^{STT}(n)$ permanecieron con valores relativamente bajos (en valor absoluto) durante la oclusión y sin mostrar importantes modificaciones. La serie $\alpha_0^{STT}(n)$ experimentó un descenso en los valores de sus coeficientes correspondiendo a un descenso en el nivel del segmento ST. Esto puede entenderse al observar la forma de onda de la primera función base ϕ_0^{STT} (ver figura 2.5), que presenta valores positivos en el intervalo correspondiente al segmento ST (aproximadamente primeros 50-100 ms). La segunda de las series sufrió menores cambios y su pendiente positiva es debida a la morfología de la segunda función base, ϕ_1^{STT} (ver figura 2.5), que presenta valores negativos en el intervalo correspondiente al segmento ST, dando por tanto lugar a variaciones opuestas para los cambios producidos en la región del ST. El resto de las series, con un poder de representación mucho menor (coeficientes de KLT menores en valor absoluto), mostraron además cambios menos pronunciados.

La segunda simulación, donde se provocaron variaciones de onda T a partir de un complejo ST-T normal, se muestra en la figura 3.7. En ésta se puede observar la evolución de la onda T que a lo largo de la simulación se va aproximando al complejo QRS y además incrementa su amplitud progresivamente. En el primer panel de la figura se tiene la evolución del complejo ST-T desde el inicio, con valores de amplitud y posición respecto al QRS de $T_a = 160\mu\text{V}$ y $T_p = 315\text{ms}$, respectivamente, hasta el final, con valores $T_a = 300\mu\text{V}$ y $T_p = 210\text{ms}$. No se simularon en este caso desviaciones del segmento ST significativas (fueron menores de $50\mu\text{V}$). La evolución de las series de KLT aplicadas a todo el complejo ST-T están representadas en el panel inferior de la misma figura, donde de nuevo puede verse que las dos primeras series son las que mejor reflejaron los cambios producidos. La serie $\alpha_0^{STT}(n)$ muestra un incremento en sus coeficientes que corresponde, por inspección visual de la función base ϕ_0^{STT} en la figura 2.5, a un área de solapamiento mayor de los sucesivos complejos con la función base. De forma análoga puede razonarse el efecto de las variaciones en otras series, y para otros tipos de variaciones.

Una forma alternativa de analizar las variaciones en las series de coeficientes de KLT, $\alpha_i(n)$, es mediante el estudio del plano formado por los dos primeros coeficientes (α_0, α_1) donde se

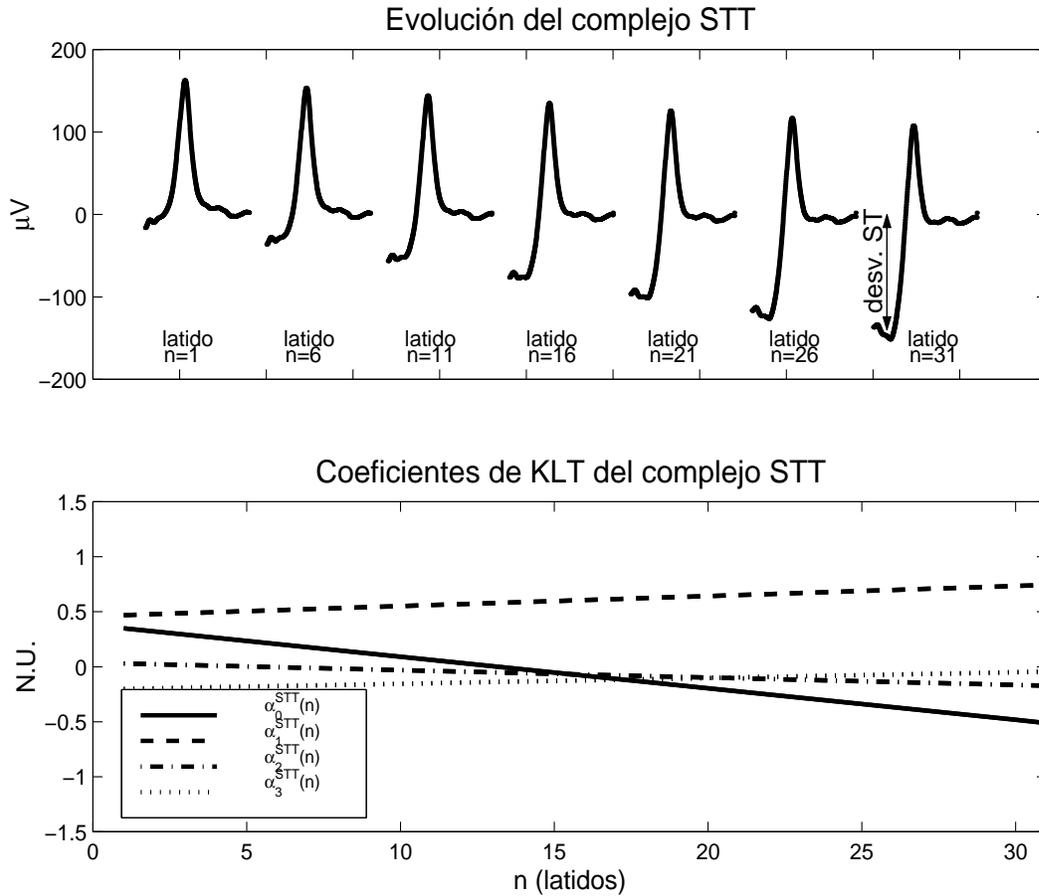


Figura 3.6: Simulación de una depresión del segmento *ST* a partir de un complejo *ST-T* normal, y evolución de los cuatro primeros coeficientes de *KLT* durante la misma.

pueden considerar los cambios en el módulo y la fase definidos como:

$$r = (\alpha_0^2 + \alpha_1^2)^{1/2} \quad (3.4)$$

$$\operatorname{tg} \psi = \frac{\alpha_1}{\alpha_0} \quad (3.5)$$

El módulo constituye una medida de la energía representada por los dos primeros coeficientes, y la fase muestra la contribución relativa de cada función base en el complejo, es decir, el parecido entre la función base y el complejo representado. En la figura 3.8(a) se muestra el plano (α_0, α_1) con las funciones base $(\phi_0^{STT}, \phi_1^{STT})$ adosadas a los ejes coordenados. En el plano se muestra la evolución de la forma de onda del complejo *ST-T* desde el punto *b* al punto *e*. El punto de partida corresponde a una forma de onda similar a la de la primera función base, ϕ_0^{STT} , con

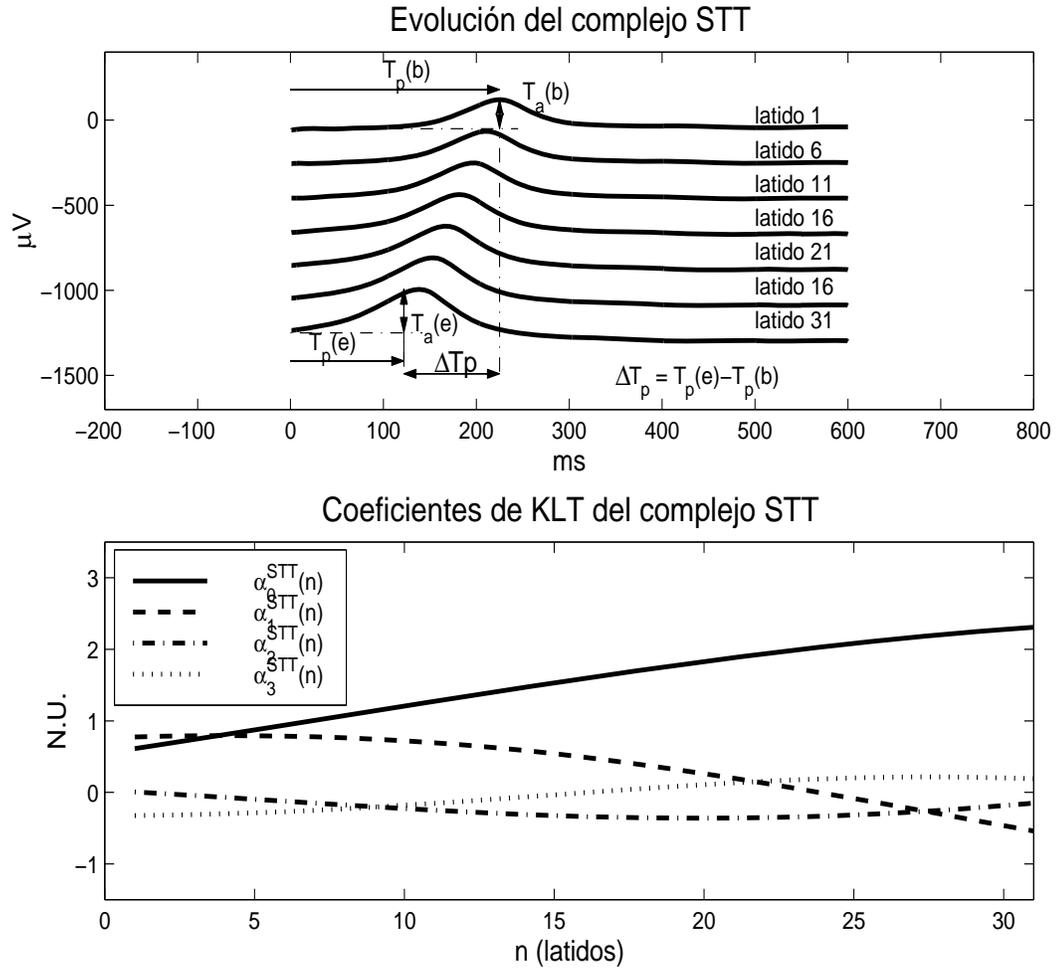


Figura 3.7: Simulación de variaciones en la onda T a partir de un complejo ST-T normal, y evolución de los cuatro primeros coeficientes de KLT durante la misma.

elevada componente de ϕ_0^{STT} y baja de ϕ_1^{STT} , mientras que en el punto final se tiene una forma de onda similar a la de la función base ϕ_1^{STT} . Este ejemplo es similar al de la figura 3.6, donde se simuló una depresión del segmento ST. En la figura 3.8(b) las series del módulo y la fase se representan mostrando que el módulo no presentó un cambio importante mientras que la fase indica un progresivo cambio de una onda monofásica (ϕ_0^{STT}) a una bifásica (ϕ_1^{STT}). El estudio del plano (α_0, α_1) proporciona otra perspectiva para analizar la información contenida en las dos primeras series de coeficientes de KLT, que de nuevo reflejan claramente las variaciones isquémicas.

Estas simulaciones han permitido comprobar que, efectivamente, un número reducido de funciones base (de 2 a 4) es suficiente para representar un elevado tanto por ciento de la energía

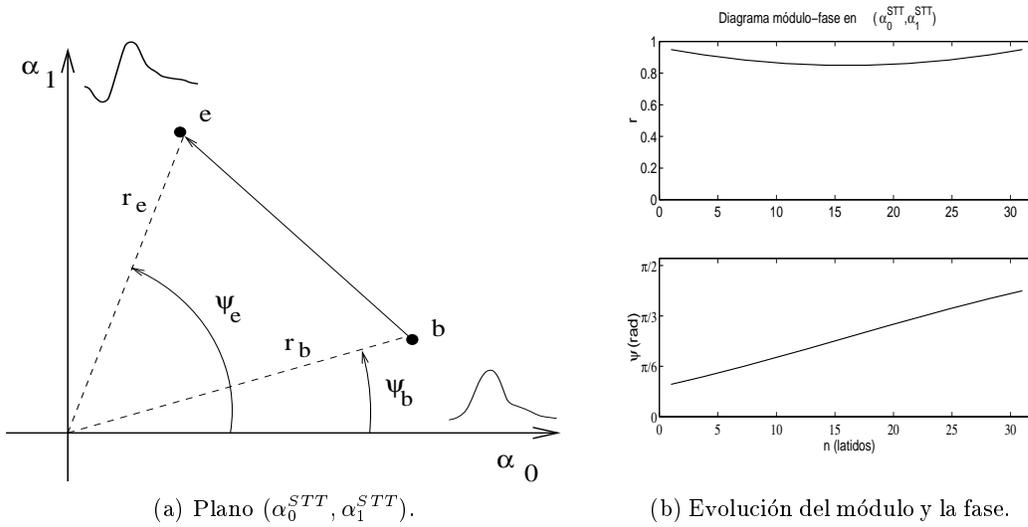


Figura 3.8: Interpretación de la evolución de las series de KLT, $\alpha_i(n)$, en términos de módulo y fase en el plano formado los dos primeros coeficientes.

de la señal y además describir las variaciones que pueden tener lugar durante los episodios isquémicos. La metodología más adecuada para la estimación de las series de coeficientes de KLT ya fue discutida en el capítulo anterior y se optó por la estimación adaptativa utilizando el algoritmo LMS con la inicialización específica propuesta. El parámetro μ del algoritmo se selecciona de modo que se obtenga un tiempo de convergencia τ_{mse} de ocho latidos (igual al número de latidos promediados en la estimación de las series temporales de los índices locales tradicionales).

En este estudio se han considerado de forma independiente cuatro intervalos del ECG sobre los que se aplicará la KLT: complejo QRS, segmento ST, onda T y complejo ST-T, delimitados tal y como se describió en el capítulo 2. Para cada intervalo se estimarán las cuatro primeras series de coeficientes de KLT y seleccionaremos aquella que exhiba de forma más clara los cambios isquémicos. De este modo se podrá analizar la detección de los cambios isquémicos inducidos por la oclusión coronaria durante PTCA en cada uno de los intervalos de estudio. Un ejemplo de las series obtenidas en un ECG registrado durante una angioplastia practicada sobre la arteria LAD de un paciente de la base de datos *STAFF III* se muestra en la figura 3.9. En dicha figura se representan las series de KLT de primer orden para los complejos ST-T y QRS ($\alpha_0^{STT}(n)$ y $\alpha_0^{QRS}(n)$, respectivamente) correspondientes a la derivación V2, y muestran los respectivos

cambios de morfología de las dos regiones del ECG a lo largo de la angioplastia. Los primeros cinco minutos corresponden al registro de control y los tres minutos siguientes (desde el cinco hasta el ocho, delimitados por líneas discontinuas) al periodo de oclusión en el registro de PTCA. En este ejemplo es posible ver además que la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ experimentó una clara tendencia de cambio desde los primeros 30 segundos de oclusión, mientras que $\alpha_0^{QRS}(n)$ sólo sufrió pequeñas variaciones y posteriormente en el tiempo. Se pueden apreciar en la misma figura las diferentes morfologías de los complejos representativas de las etapas del proceso y de este modo relacionar las variaciones de las series con los cambios del ECG: así las variaciones en $\alpha_0^{STT}(n)$ se relacionan con una elevación del nivel del segmento ST acompañada de un incremento de la amplitud de la onda T; en el complejo QRS puede verse que la onda R sufre una pequeña disminución de amplitud cuando $\alpha_0^{QRS}(n)$ sufre una depresión.

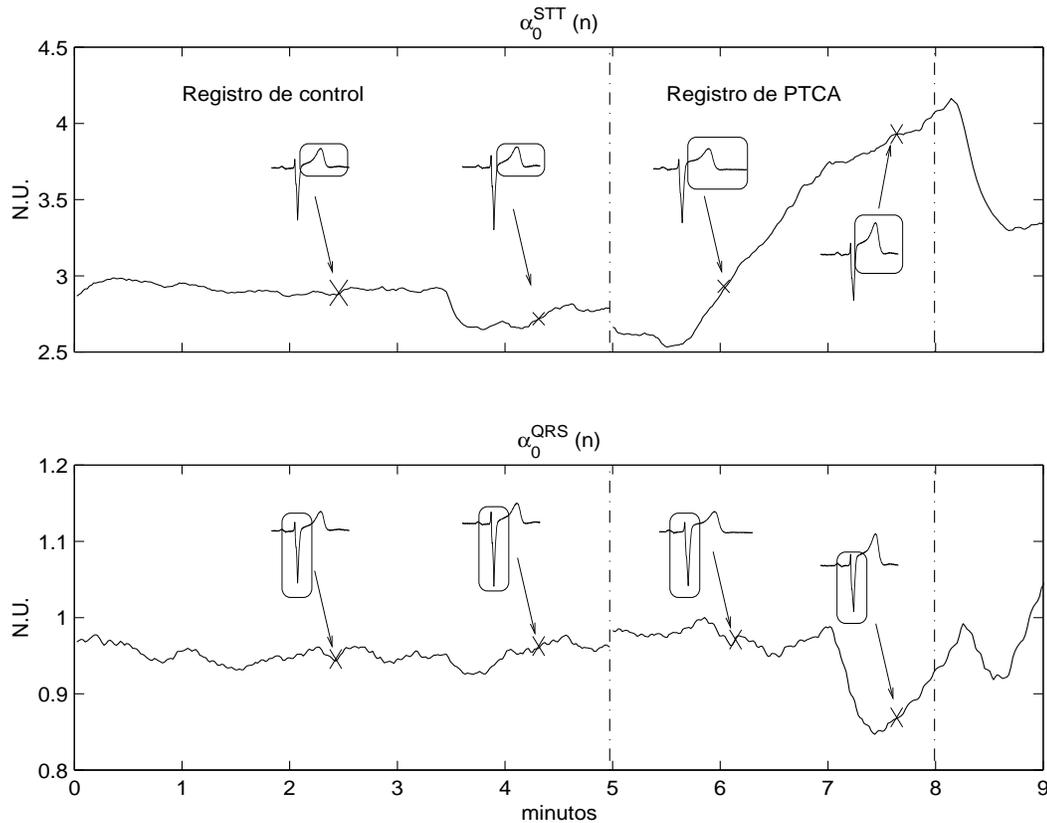


Figura 3.9: Series $\alpha_0^{STT}(n)$ y $\alpha_0^{QRS}(n)$ de un ECG registrado durante PTCA en la arteria LAD. Las series corresponden a la derivación V2 y están expresadas en unidades normalizadas. Diferentes morfologías de los complejos representativas de las etapas del proceso se muestran también junto a las series.

3.2.4 Parámetro *Sensor de Cambios Isquémicos*

Una vez descritos los índices locales tradicionales, e introducidos los nuevos índices globales derivados de la KLT, se desea comparar los dos grupos de índices en su capacidad para describir y detectar los cambios presentes en el ECG debidos al fenómeno de la isquemia inducida. Una comparación de tan diversos índices requiere el análisis de los cambios en el contexto de las variaciones normales de los índices, es decir, es preciso contemplar las variaciones isquémicas reflejadas por cada índice en relación con las variaciones normales que experimenta dicho índice en ausencia de isquemia. Para efectuar dicha comparación entre índices se ha definido un parámetro *Sensor de Cambios Isquémicos* (*Ischemic Changes Sensor, ICS*) que refleja la capacidad de un determinado índice en la detección de variaciones isquémicas más allá del mero ruido de fondo y, por tanto, da información de la magnitud de cambio que cada índice es capaz de reflejar en sus series temporales. Este índice se definió en (García et al., 1997a, 1998a) como sigue:

$$ICS_{index} = \frac{\Delta index}{\sigma_{index}} \quad (3.6)$$

donde $\Delta index$ es la amplitud de los cambios isquémicos evaluada durante la etapa de inflado (y estimada mediante el ajuste a una recta), σ_{index} es la desviación standard del índice medida en el registro ECG de control (y por tanto refleja las variaciones normales del índice cuando no hay oclusión), e $index$ puede ser cualquiera de los índices locales o globales descritos previamente y resumidos en la tabla 3.1. En la figura 3.10 se representa un ejemplo que describe cómo se

Índices locales tradicionales	
ST	nivel de segmento ST medido a 60ms después del punto J
T_a	amplitud del máximo de la onda T
T_p	posición del máximo de la onda T
QT	duración del intervalo QT
QRS_d	duración del complejo QRS
Índices globales derivados de la KLT	
α_i^{QRS}	índice de KLT de orden i del complejo QRS
α_i^{ST}	índice de KLT de orden i del segmento ST
α_i^T	índice de KLT de orden i de la onda T
α_i^{STT}	índice de KLT de orden i del complejo ST-T

Tabla 3.1: *Resumen de índices.*

desarrolló el parámetro ICS (el ejemplo corresponde a una serie del nivel de ST, $ST(n)$). En primer lugar, el ECG de control registrado en la habitación o en el laboratorio de cateterismo (previamente a la angioplastia) se utiliza para medir la desviación standard de la serie. Este valor reflejaría los cambios normales en el índice, y valores del mismo orden durante la etapa de inflado no deberían considerarse significativos. El intervalo de control se seleccionó generalmente de 5 minutos de duración (del mismo orden que el periodo medio de inflado). Durante el periodo de oclusión coronaria se evaluaron las variaciones en cada índice ($\Delta index$) aplicando un modelo de regresión lineal (ver la figura 3.10). Cuando la magnitud de los cambios es menor (en valor absoluto) que la desviación standard ($|\Delta index| < \sigma_{index}$), el parámetro es menor que la unidad; cuanto mayores son las variaciones sufridas por la serie mayor es el valor que alcanza el parámetro ICS . El signo del parámetro ICS permite distinguir entre aumentos y descensos de los índices durante PTCA, y así, un valor de $ICS_{ST} = -10$ significa que el nivel del segmento ST ha sufrido una depresión de 10 veces su σ_{ST} , es decir, 10 veces sus variaciones normales durante el registro de control.

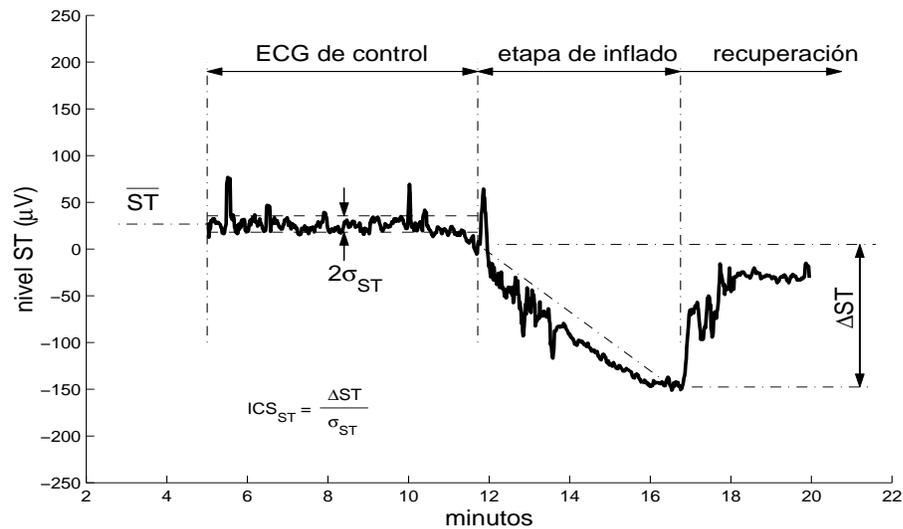


Figura 3.10: Ejemplo de evolución de una serie de nivel de ST ($ST(n)$) durante PTCA, y estimación de ICS_{ST} a partir de ΔST y σ_{ST} .

Es preciso definir una regla de decisión que determine cuándo se pueden considerar variaciones significativas en alguno de los índices, y para ello se aplica un umbral η sobre el parámetro ICS (en valor absoluto). Se considera que se han producido cambios en el índice

correspondiente cuando éste excede el umbral determinado ($|ICS_{index}| > \eta$). Dicho umbral será fijado experimentalmente a partir de los resultados de las variaciones encontradas en sujetos normales, que se discutirán en la sección siguiente.

Para estudiar la evolución de los índices a lo largo de la oclusión coronaria, y de este modo, de las variaciones isquémicas inducidas, se estimó el parámetro ICS correspondiente a cada índice durante todo el proceso de angioplastia, desde el inicio de la oclusión y a intervalos regulares de 10 segundos. En cada instante t_j (cada 10s), se estima la amplitud de las variaciones, $\Delta index_{t_j}$, y se obtiene el correspondiente ICS . En la figura 3.11 se puede ver cómo se deriva el parámetro ICS a lo largo del periodo de oclusión.

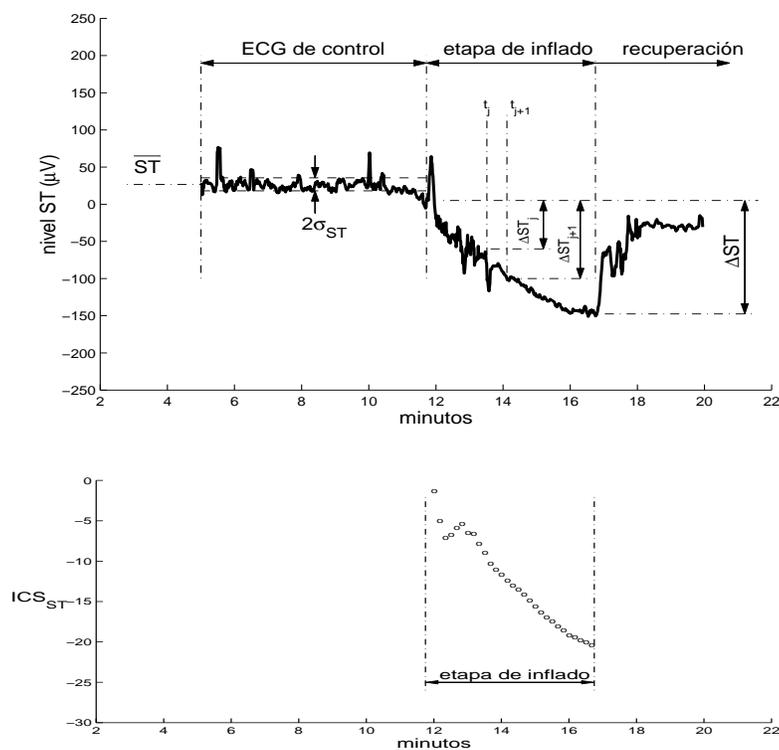


Figura 3.11: *Estimación del parámetro ICS en cada instante t_j , durante todo el proceso de angioplastia, desde el inicio de la oclusión y a intervalos de 10 s.*

En el caso de los índices de KLT, y para evitar tener que considerar 16 índices globales (cuatro series para cada uno de los cuatro intervalos de análisis), como ya se ha indicado anteriormente, se tomará en cada intervalo aquella serie que mejor refleje las variaciones, es decir, la que presente un valor mayor en el parámetro ICS . De este modo, en la sección de

resultados hablaremos de los índices globales α^{QRS} , α^{ST} , α^T y α^{STT} , en lugar de α_i^{QRS} , α_i^{ST} , α_i^T y α_i^{STT} , donde α^{int} representa al índice de KLT con mayor ICS entre los cuatro primeros α_i^{int} ($i=0,\dots,3$) correspondientes al intervalo int , y que es seleccionado de forma automática.

3.3 Resultados

3.3.1 Testeo en sujetos normales

El método propuesto para comparar los diferentes índices de isquemia está basado en el cálculo del parámetro ICS , que mide los cambios isquémicos teniendo en cuenta las variaciones normales de los índices. Para decidir si los cambios son significativos debemos fijar el umbral η por encima del cual consideraremos que se ha alcanzado o detectado el estado isquémico. Basándonos en el valor que alcanzan los parámetros ICS en sujetos sanos determinaremos un valor experimental de η .

Por tanto, se decidió probar el método en el conjunto de sujetos sin síntomas de enfermedades cardíacas descrito en la sección anterior. Para cada paciente se seleccionaron dos fragmentos de cinco minutos de duración cada uno (sin solapamiento) para utilizar como registros de control y testeo, de forma análoga a como se tiene en el grupo de pacientes sometidos a PTCA (STAFF III), en los que se dispone de un registro de control previo (donde se estima σ_{index}) y el registro ECG que contiene la oclusión coronaria (donde se estima $\Delta index$). El primer registro, o registro de control, fue utilizado para estimar las variaciones normales (σ_{index}) mientras que el segundo, o registro de testeo, fue tomado para evaluar los posibles cambios de los diferentes parámetros ($\Delta index$). Los resultados del parámetro ICS alcanzado al final del registro de test pueden verse en la tabla 3.2. Se muestra que en una situación normal (sin cambios isquémicos inducidos) la media ($|\overline{ICS}|$) y desviación standard ($\sigma_{|ICS|}$) de los parámetros ICS (promediados en valor absoluto para evitar la compensación de variaciones positivas y negativas) en los 11 pacientes tienen valores pequeños (en torno a, o por debajo de uno) dado que sólo reflejan la variabilidad normal del ECG. En el análisis de los pacientes sometidos a PTCA se verá que los índices son capaces de reflejar los cambios isquémicos alcanzando valores elevados en sus parámetros ICS al final de la oclusión. De los valores mostrados en la tabla 3.2 puede inferirse experimentalmente

un umbral η para considerar cambios anormales por encima del mismo. Dicho valor debería ser mayor que 2.5 (en el peor de los casos, para α^{QRS} , se tendrá $1.36 + 1.07 = 2.43$), y valores más bajos podrían detectar como cambios significativos meras variaciones normales de los índices debidas a otros efectos (cambios debido a la respiración, etc.). En este trabajo hemos considerado para el umbral un valor de $\eta = 8$, dado que puede considerarse suficientemente grande comparado con los valores ICS de cambios normales.

	Índices locales					Índices globales de KLT			
	ST	QT	QRS_d	T_p	T_a	α^{QRS}	α^{STT}	α^{ST}	α^T
$ ICS_{index} $	0.40	0.41	0.60	0.71	0.44	1.36	1.05	1.17	1.18
$\sigma_{ ICS_{index} }$	0.44	0.36	0.69	0.93	0.53	1.07	0.78	0.66	0.83

Tabla 3.2: *Parámetros ICS de los diferentes índices alcanzados en promedio al final del registro de test en el grupo de sujetos normales ($\overline{|ICS|}$) y desviación standard ($\sigma_{|ICS|}$).*

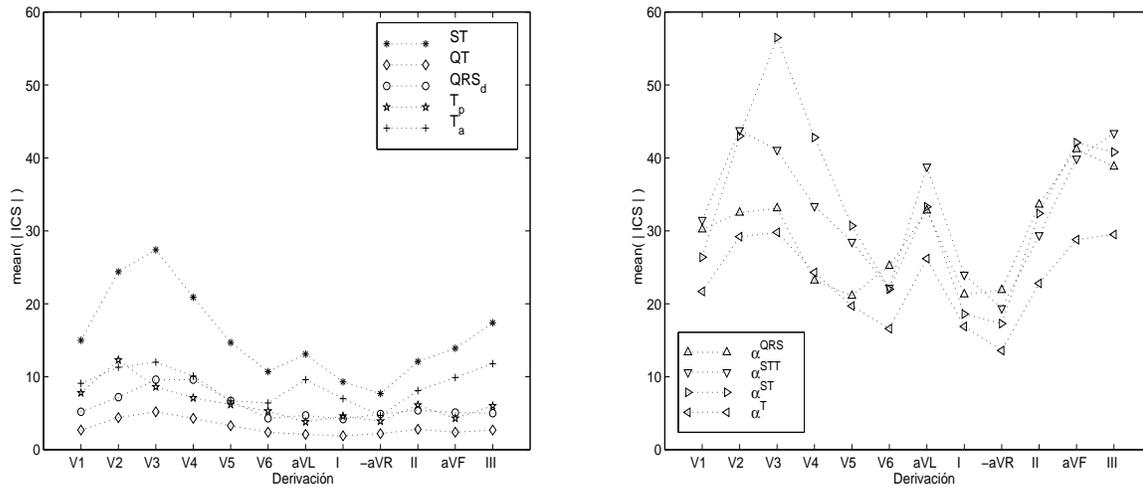
3.3.2 Evaluación de los cambios isquémicos inducidos por PTCA

Las series temporales de los diferentes índices ($ST(n)$, $T_a(n)$, $T_p(n)$, $QRS_d(n)$, $QT(n)$, $\alpha_i^{QRS}(n)$, $\alpha_i^{STT}(n)$, $\alpha_i^{ST}(n)$ y $\alpha_i^T(n)$) fueron estimadas, y los correspondientes parámetros ICS fueron derivados cada 10 segundos desde el inicio de la oclusión hasta el fin de la misma, para describir cómo se reflejaban las variaciones isquémicas y determinar los tiempos de cambio observados en los mismos. Los resultados de sensibilidad en la detección de las variaciones isquémicas, es decir, de los valores de los parámetros ICS alcanzados al final de la angioplastia y los porcentajes de pacientes en que se superó el umbral η para los diversos índices, se presentan a continuación. Se consideró que las variaciones eran significativas cuando se rebasó el umbral $\eta = 8$ (seleccionado como suficientemente lejano a los valores de cambio en sujetos normales; ver tabla 3.2). Además se muestran los resultados del análisis temporal de los cambios isquémicos y la incidencia de la isquemia en los diferentes intervalos del ECG (García et al., 1998e,b).

3.3.2.1 Cambios observados al final de la oclusión

Los parámetros ICS de los índices globales derivados de la KLT se mostraron más sensibles a los cambios isquémicos que los correspondientes a los índices locales, presentando valores más elevados al final de la oclusión. Esto puede verse en las figuras 3.12(a) y 3.12(b), donde

pueden observarse los resultados del parámetro ICS promediado en valor absoluto sobre todos los pacientes ($\overline{|ICS|}$) para los dos grupos de índices. No cabe duda que los parámetros ICS de los índices de KLT toman los valores más elevados, en general siempre por encima de los correspondientes a los índices locales. Sólo ICS_{ST} se aproximó al rango de valores de los índices globales haciendo que el nivel de ST fuera la medida local más sensible a los cambios isquémicos, como ya es sabido en la rutina clínica donde éste constituye el índice más comúnmente utilizado. La amplitud de la onda T fue el segundo de los índices locales en cuanto a sensibilidad se refiere y los índices QRS_d , T_p y QT mostraron valores mucho más pequeños, y por tanto, poca significación en la detección de la isquemia inducida. Con respecto a los índices globales, α^{STT} y α^{ST} fueron los más sensibles y los valores más elevados se hallaron en las derivaciones V2, V3, V4 y III, mostrándose como las más sensibles en detección de la isquemia inducida.



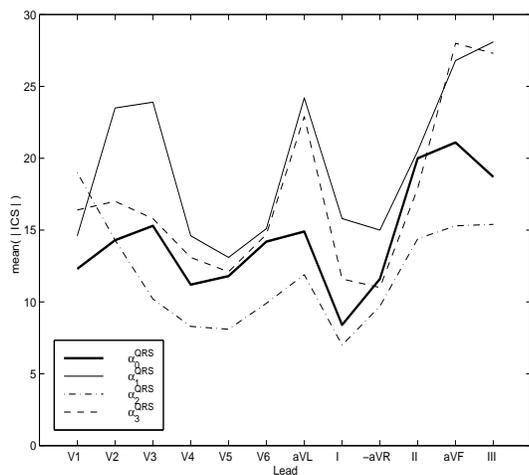
(a) $\overline{|ICS|}$ para índices locales.

(b) $\overline{|ICS|}$ para índices globales.

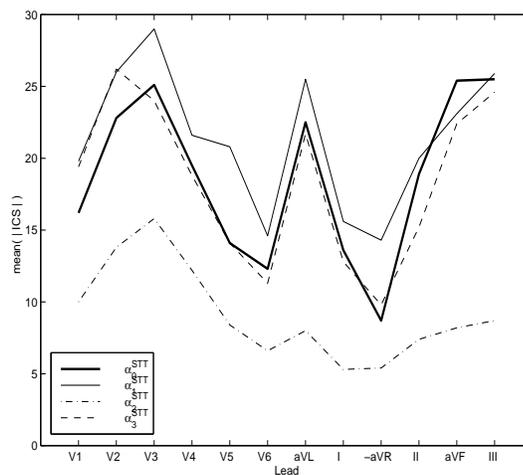
Figura 3.12: Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión, promediado en valor absoluto sobre todos los pacientes ($\overline{|ICS|}$) para los diferentes índices.

Para reducir el número de índices se decidió englobar las cuatro primeras series de coeficientes de KLT de cada intervalo en un sólo índice, como ya se ha indicado, tomando aquella serie que mejor reflejase los cambios isquémicos. En la figura 3.13 se representan de forma independiente los valores alcanzados al final de la oclusión por los parámetros ICS de cada serie, y para cada intervalo. Puede apreciarse que, en general, los dos primeros coeficientes son los que alcanzaron mayor ICS debido a las variaciones isquémicas, como era de esperar, dado que

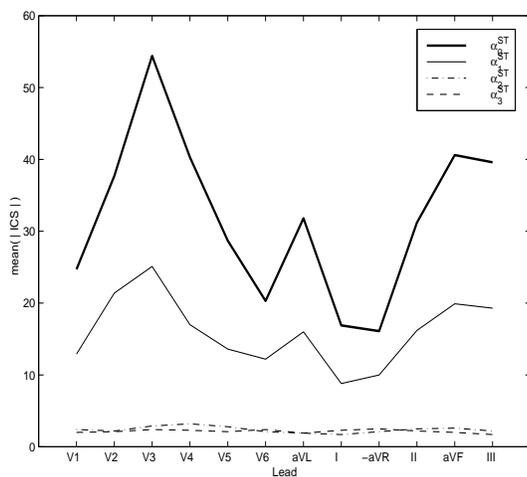
ya vimos que eran las de mayor capacidad de representación y las que mejor reflejaban las variaciones de los intervalos. Sin embargo, es destacable el nivel alcanzado por los parámetros ICS correspondientes a la cuarta serie de coeficientes del complejo QRS y del complejo ST-T (α_3^{QRS} , α_3^{STT} , respectivamente).



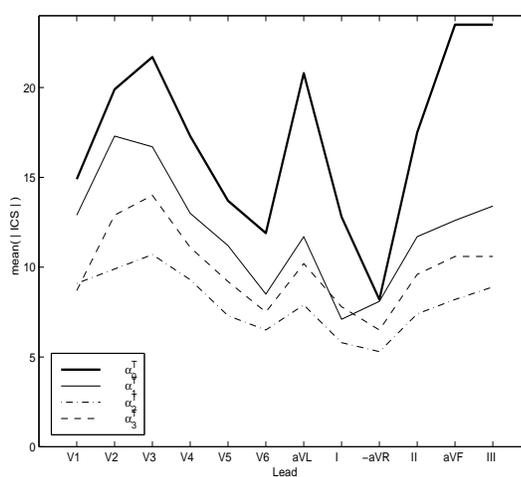
(a) Complejo QRS.



(b) Complejo ST-T.



(c) Segmento ST.



(d) Onda T.

Figura 3.13: Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión, promediado en valor absoluto sobre todos los pacientes ($|ICS|$) para los diferentes índices de KLT , considerando cada serie de KLT independientemente.

3.3.2.2 Variaciones extremas de morfología de la onda T

Durante PTCA se observaron frecuentemente cambios extremos en la morfología del complejo ST-T. Con este término nos referimos tanto a inversiones de polaridad, cambios de fase en la onda T, etc., y fueron detectados por inspección de las series temporales tanto de la amplitud de la onda T ($T_a(n)$) como de la posición de su máximo ($T_p(n)$). Por ejemplo, una inversión de la polaridad o un cambio de onda T monofásica a bifásica, aparecen reflejadas como variaciones de tipo escalón en las series $T_a(n)$ y $T_p(n)$, respectivamente. Resulta notable que este comportamiento se observó en 32 oclusioniones (38.5%) al menos en una de las derivaciones y demuestra que el periodo de repolarización se vio significativamente afectado por la oclusión cardiaca. En la figura 3.14 puede verse la evolución del complejo ST-T a lo largo de una angioplastia y cómo sus variaciones aparecen reflejadas en la serie de amplitud de la onda T ($T_a(n)$). Se muestra la morfología de los latidos en diferentes instantes del proceso, y puede verse cómo la inversión de la onda T (ésta pasa de ser de amplitud negativa a positiva) se traduce en un escalón en la serie $T_a(n)$.

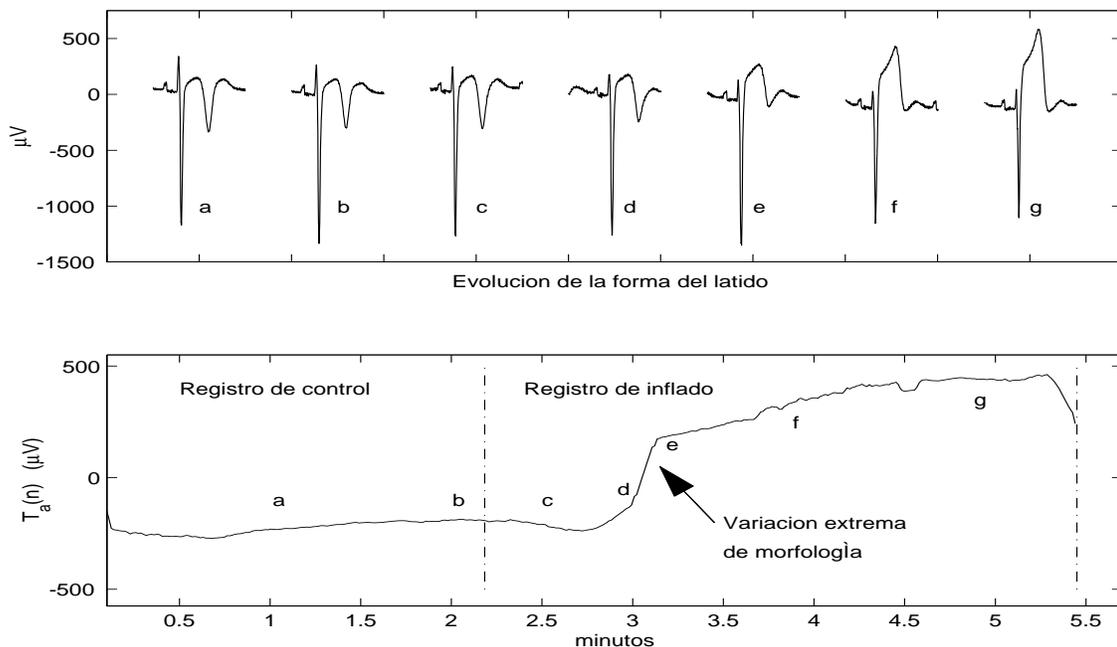


Figura 3.14: Arriba: variaciones extremas de morfología en la onda T durante PTCA. Abajo: serie temporal $T_a(n)$ correspondiente. El intervalo de tiempo entre las líneas discontinuas corresponde al periodo de inflado.

Hemos visto que las variaciones de la onda T pueden ser muy significativas durante la oclusión coronaria, y en ocasiones incluso más evidentes que las del segmento ST. Aunque más adelante se analizará en mayor detalle la incidencia de los cambios en los diferentes intervalos, a continuación se presenta un ejemplo ilustrativo de la posibilidad de hallar variaciones (en este caso no extremas) en la morfología de la onda T en ausencia de desviaciones significativas del segmento ST. Este resultado es muy importante si se tiene en cuenta que los detectores de isquemia que incorporan los equipos comerciales están basados en la medida de las desviaciones del segmento ST, y por lo general, no efectúan medidas sobre la onda T. Además permite ver que los índices globales (en este ejemplo, α_i^{STT}) recuperan la información de los cambios acontecidos a lo largo de todo un segmento del ECG (en este caso el correspondiente al complejo ST-T). En la figura 3.15 pueden verse algunas de las series correspondientes a la derivación V5 de un paciente que se sometió a angioplastia en la arteria LAD. El periodo de inflado corresponde al intervalo acotado por las líneas discontinuas (tiempo total de inflado, 4' 33"). En este caso el paciente no presentó desviaciones significativas del nivel del segmento ST: la elevación estimada fue de $\Delta ST = 22\mu V$. Sin embargo, como puede apreciarse claramente en otras series representadas en la figura, el periodo de repolarización se vio afectado durante la oclusión coronaria. En concreto, la amplitud y la posición de la onda T muestran cambios importantes: un incremento en la amplitud del máximo de $115\mu V$ y un descenso en la posición relativa al QRS de 73 ms fueron estimados. La discontinuidad que se observa en las series en el inicio de la oclusión se debe a que la angioplastia comienza en un nuevo registro ECG y probablemente pequeñas modificaciones en las posiciones de los electrodos y la influencia del catéter en la arteria coronaria, incluso cuando el balón todavía no ha sido inflado, afectaron a las formas de onda del ECG. Las variaciones de los índices durante la angioplastia ($\Delta index$) y los parámetros ICS medidos sobre la derivación V5 se muestran en la tabla 3.3, indicando si se detectaron cambios en la repolarización o no, considerando ($\eta = 8$). El parámetro ICS_{ST} no fue capaz de detectar cambios isquémicos, mientras que el uso de medidas globales (α_0^{STT}) sí permitió tener en cuenta los cambios experimentados por el complejo ST-T. Este ejemplo ha permitido mostrar la ventaja en el uso de medidas globales frente a medidas locales y además apuntar la posibilidad de encontrar variaciones de la onda T en ausencia de desviaciones del segmento ST.

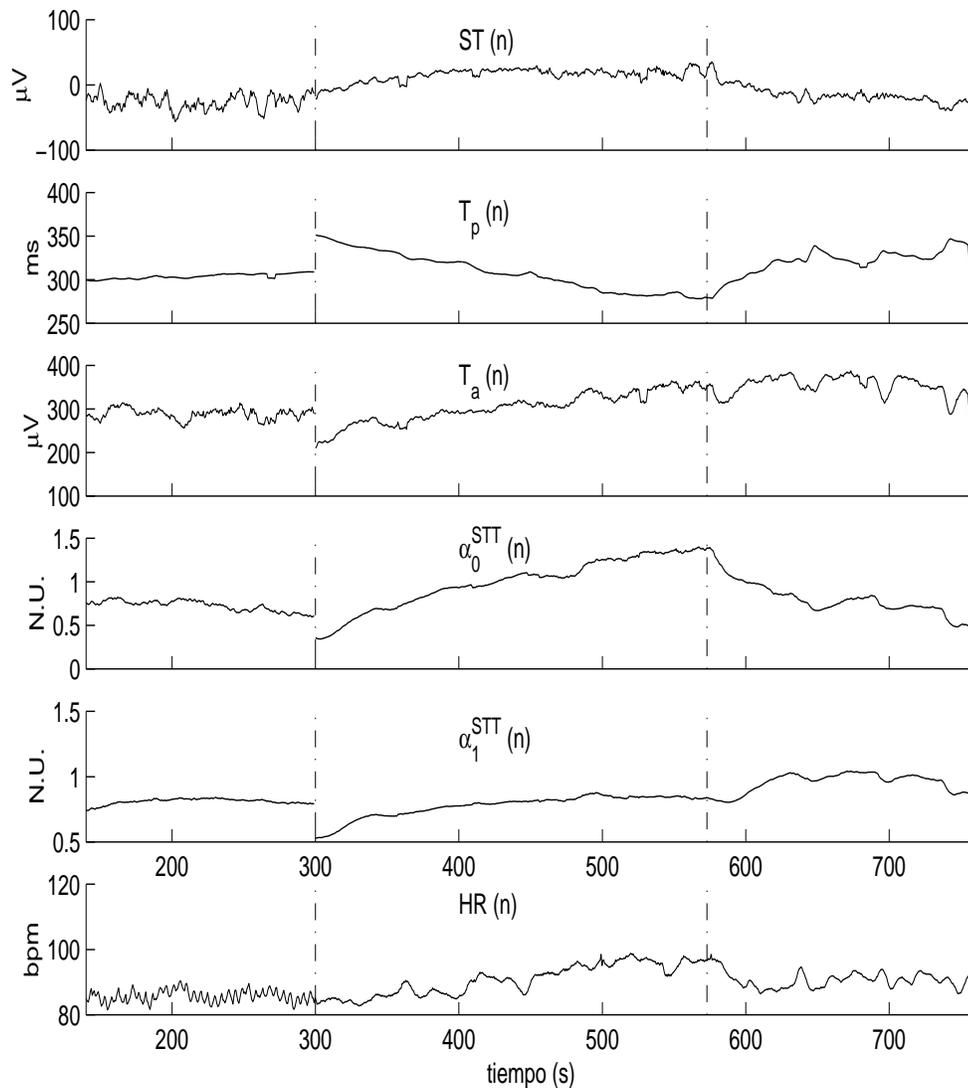


Figura 3.15: Detalle de las series temporales de un paciente sometido a PTCA, donde se muestran cambios isquémicos significativos en la onda T, pero no en el segmento ST. El inicio y fin de la oclusión coronaria se indican mediante líneas discontinuas.

Además, en la última gráfica de la figura 3.15, se muestra la serie de ritmo cardiaco ($HR(n)$), donde se aprecia un ligero aumento (estimado en 15 bpm) en el ritmo a lo largo de la oclusión coronaria. En general las modificaciones del ritmo cardiaco fueron pequeñas durante PTCA: sólo en 8 pacientes (10% del total) se produjeron variaciones superiores a 15 bpm. Sin embargo, en el ejemplo de la figura resulta todavía más interesante la variabilidad del ritmo cardiaco de un registro a otro (en el registro de control es significativamente mayor que en el de PTCA), efecto que puede ser interesante y que requiere un estudio más profundo que va más allá de los

límites de esta tesis.

	ST	T_p	T_a	α_0^{STT}	α_1^{STT}
$\Delta index$	$22 \mu V$	$-73 ms$	$115 \mu V$	0.96 n.u.	0.26 n.u.
ICS_{index}	1.8	-12.7	4.1	9.4	3.5
Detection ($\eta = 8$)	NO	SI	NO	SI	NO

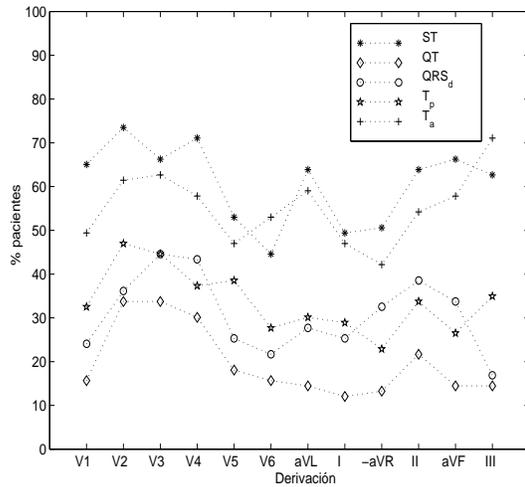
Tabla 3.3: Variaciones estimadas durante PTCA ($\Delta index$), y parámetros ICS para diversos índices locales y globales.

3.3.2.3 Análisis temporal de los cambios isquémicos

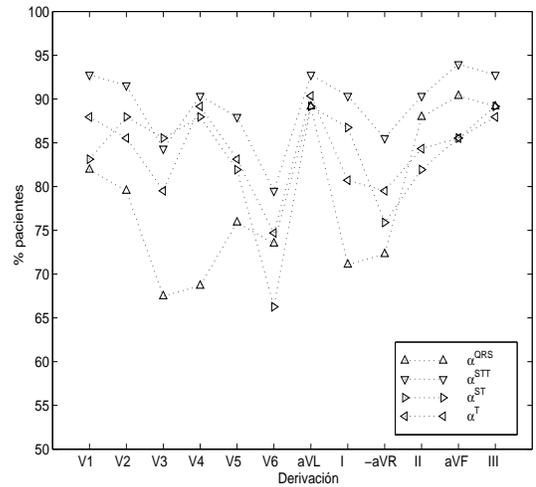
Para describir la evolución de la isquemia durante la angioplastia, se analizaron los instantes de tiempo en que los diferentes índices comenzaron a mostrar variaciones significativas, es decir, en qué instante se superó el umbral ($|ICS| > 8$). De este modo se pudo analizar qué índices presentaron una respuesta más rápida a la detección de isquemia y en qué momento de la oclusión se produjo. Para ello se calculó la evolución de los parámetros ICS de cada índice a lo largo de la angioplastia (cada diez segundos desde el inicio de la oclusión).

Los índices globales de KLT alcanzaron mayores niveles de sensibilidad que los índices locales, y además presentaron una detección más temprana de los cambios. Sus correspondientes parámetros ICS_{index} rebasaron el umbral en mayor número de pacientes como puede verse en las figuras 3.16(a) y 3.16(b) (notar la diferencia en la escala vertical entre ambas figuras), para cada grupo de índices. En los resultados promedio para las 12 derivaciones de la tabla 3.4, se desprende que los índices más sensibles en cada grupo resultaron ser: ICS_{ST} , que rebasó el umbral en 60.84% de los pacientes, e $ICS_{\alpha^{STT}}$, que lo hizo en el 89.36%. En la misma tabla 3.4 y en las figuras 3.16(c) y 3.16(d) (de nuevo notar la diferencia en la escala vertical entre ambas figuras) se muestran los instantes de tiempo en que se superó el umbral. Para los índices más sensibles la detección se produjo a los 54 s después del inicio de la oclusión, en el caso de α^{STT} , y a los 61 s en el caso de ST ; no obstante, las diferencias temporales para este umbral no son muy amplias como se aprecia en las figura 3.16(c) y 3.16(d).

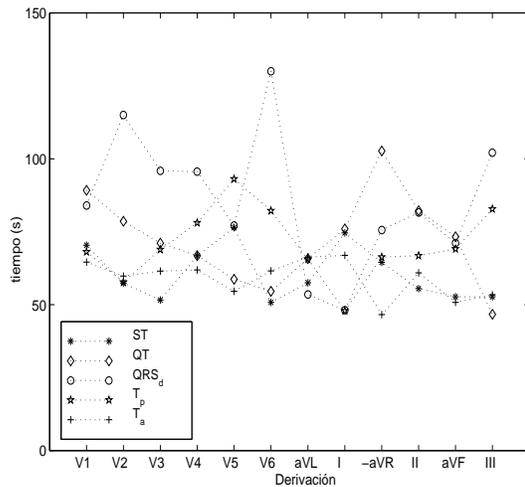
En el estudio de la evolución temporal de los parámetros ICS , se encontró que desde los primeros instantes de oclusión los parámetros ICS correspondientes a los índices globales mostraron mayores valores, correspondiendo a una respuesta más rápida frente a la isquemia



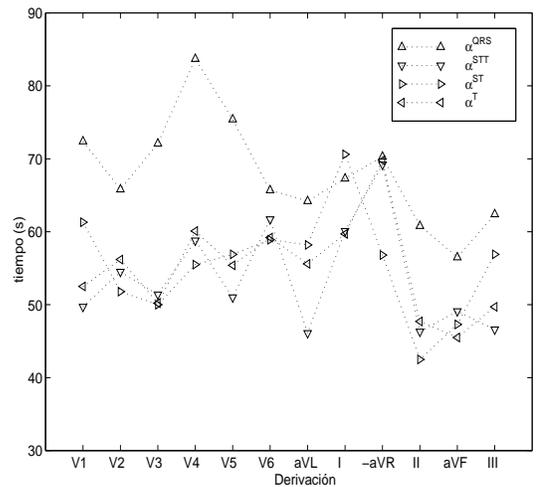
(a) Porcentaje de pacientes en que se excedió el umbral de cambios en los índices locales.



(b) Porcentaje de pacientes en que se excedió el umbral de cambios en los índices de KLT.



(c) Instante en que se excedió el umbral de cambios en los índices locales.



(d) Instante en que se excedió el umbral de cambios en los índices de KLT.

Figura 3.16: Porcentaje de pacientes en que el parámetro ICS rebasó el umbral e instante de tiempo en que fue rebasado (promediados entre pacientes). Notar la diferencia en la escala vertical entre figuras correspondientes a diferente grupo de índices.

inducida. Esto se aprecia en la figura 3.17 donde se representa la evolución de los parámetros ICS promediada en los 83 pacientes sobre la derivación V2 a lo largo de 5 minutos de oclusión. Notar que a lo largo de los 5 minutos de oclusión representados se promedia diferente número de pacientes debido a las diferencias en los tiempos de inflado (ver figura 3.19), y a partir del minuto

	Índices locales					Índices globales de KLT			
	ST	QT	QRS_d	T_p	T_a	α^{QRS}	α^{STT}	α^{ST}	α^T
% pacientes	60.84	19.78	30.82	33.73	55.22	78.92	89.36	83.43	84.04
tiempo (s)	61	72	86	71	59	68	54	56	55

Tabla 3.4: Porcentaje de pacientes en que el parámetro ICS superó el umbral e instante de tiempo en que fue rebasado (promediando en todos los pacientes y en las 12 derivaciones).

tres se tiene un descenso en el número de pacientes a promediar; a partir del minuto cinco el número de pacientes es muy pequeño y puede ser más acertado evitar extraer conclusiones de tales casos. Sólo ICS_{ST} alcanzó valores por encima de 20 (aproximándose así a los valores de los índices globales). Durante el primer minuto de oclusión ICS_{ST} , y durante los 45 primeros segundos ICS_{T_a} , estuvieron por encima de un índice global (α^{QRS}), indicando que los cambios en el complejo QRS aparecen retrasados con respecto a los del complejo ST-T. Sin embargo, tras un minuto de oclusión, los cambios del QRS fueron más notables y al ser medidos con el correspondiente índice global (α^{QRS}), superaron al índice local ST . Por otra parte, los parámetros de los índices QT y QRS_d no presentaron cambios importantes en promedio. En las derivaciones con frecuente baja proyección del vector cardiaco sobre el complejo ST-T, como pueden ser V5 y V6 en numerosos pacientes, los parámetros ICS de α^{STT} y α^{ST} sufrieron un descenso en sus valores (ver figura 3.18) en relación con los de derivaciones con mayor proyección como V2 (ver figura 3.17) o V3. En tales casos α^{QRS} y α^{STT} tuvieron similares valores en sus correspondientes ICS , y además los índices locales siempre estuvieron por debajo de los globales.

Los parámetros ICS relacionados con el complejo ST-T (repolarización ventricular) se activaron anteriormente en el tiempo que aquellos relacionados con el complejo QRS (depolarización ventricular). Este resultado puede apreciarse en la figura 3.20 donde se muestra la evolución de los diferentes parámetros ICS en los sucesivos minutos de oclusión. En cada derivación se representan los resultados para los índices en las diferentes barras, de izquierda a derecha: ST , QT , QRS_d , T_p , T_a , α^{QRS} , α^{STT} , α^{ST} y α^T y los valores alcanzados al final de cada minuto se muestran con distinta tonalidad de gris. De nuevo se muestra evidente que en todas las derivaciones los parámetros correspondientes a los índices globales (representados en las 4 barras más a la derecha en cada derivación) alcanzaron siempre valores más elevados

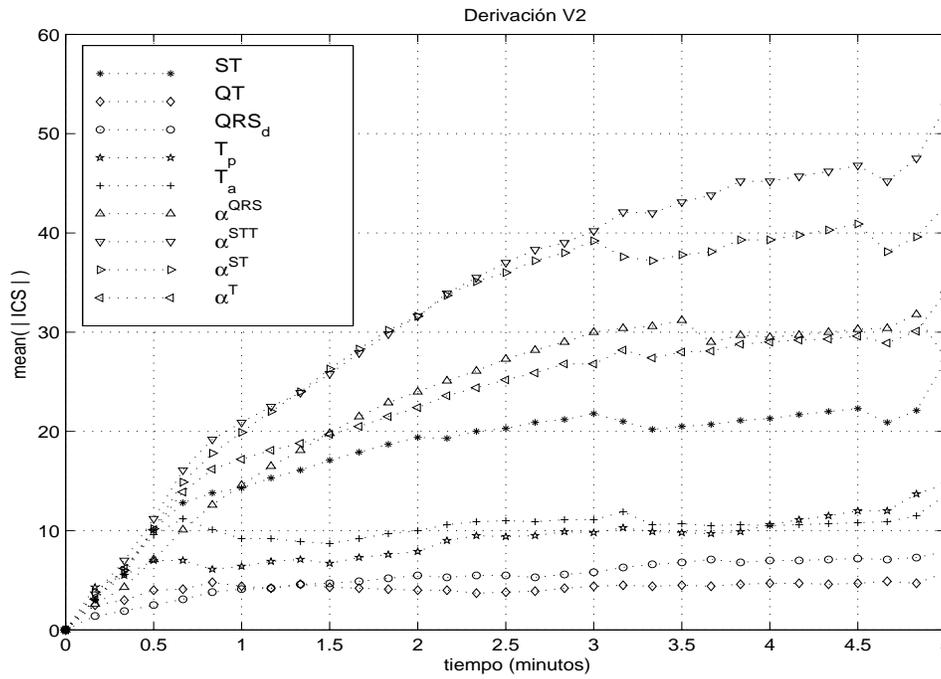


Figura 3.17: Promedio entre los pacientes de la evolución de los distintos parámetros ICS en la derivación V2 a lo largo de 5 minutos de oclusión. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.

que los de índices locales (representados en las 5 barras más a la izquierda). Con respecto a los índices locales, la medida del nivel del segmento ST (ST) fue la más significativa, seguida por los índices de la onda T (T_a y T_p). Con respecto a los índices de KLT, fueron las series del complejo ST-T (α^{STT}) seguidas muy de cerca por las del segmento ST (α^{ST}) las que mostraron los mayores cambios, y localizados en las derivaciones V2, V3 y III.

Para mostrar en mayor detalle la evolución durante la angioplastia de todos los índices (en cada una de las derivaciones), se representan en las figuras 3.21 y 3.22 los valores del parámetro ICS (en promedio para los 83 pacientes) estimado cada 10 s. Los valores más bajos de $\overline{ICS_{index}}$ se muestran en tonalidades claras y en oscuras los más altos. Seleccionando un instante de tiempo podemos ver, en promedio, el nivel de variaciones que cada índice es capaz de reflejar.

Las variaciones más importantes en el ECG parecen tener lugar en el minuto inicial de oclusión en todos los índices estudiados (ver, por ejemplo, el tamaño de las barras de color blanco en la figura 3.20). En la tabla 3.5 se muestra la distribución de los porcentajes del parámetro ICS que se obtienen minuto a minuto durante la oclusión, respecto al máximo valor

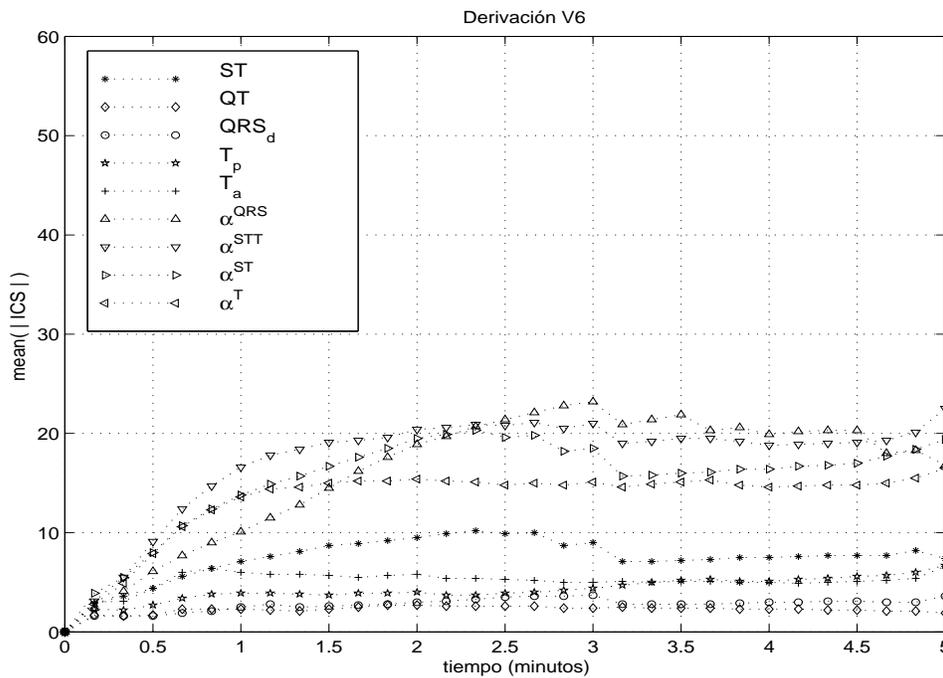


Figura 3.18: Promedio entre los pacientes de la evolución de los distintos parámetros ICS en la derivación V6 a lo largo de 5 minutos de oclusión. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.

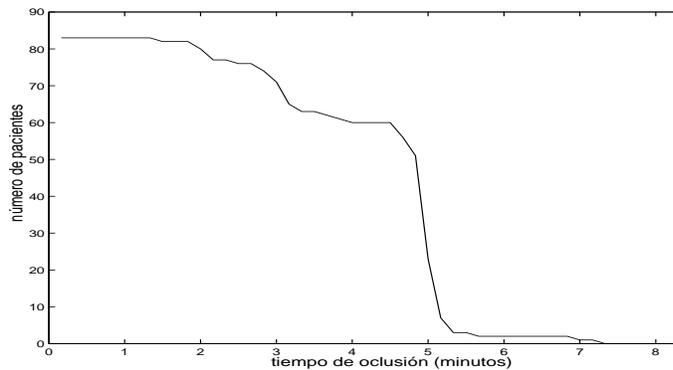


Figura 3.19: Número de pacientes promediado en cada instante de tiempo de la angioplastia. La reducción se debe a las diferencias en los tiempos de inflado.

ICS alcanzado al final de la angioplastia o en algún punto de la misma. Los resultados que se muestran han sido promediados entre los 83 pacientes, en las 12 derivaciones. Desde una perspectiva general, puede verse que durante el primer minuto más del 60% de los cambios tienen lugar, mientras que en el segundo y tercer minutos, se produjo una importante desaceleración en el ritmo de las variaciones y se tienen porcentajes de 16% y 5%, respectivamente, en media entre

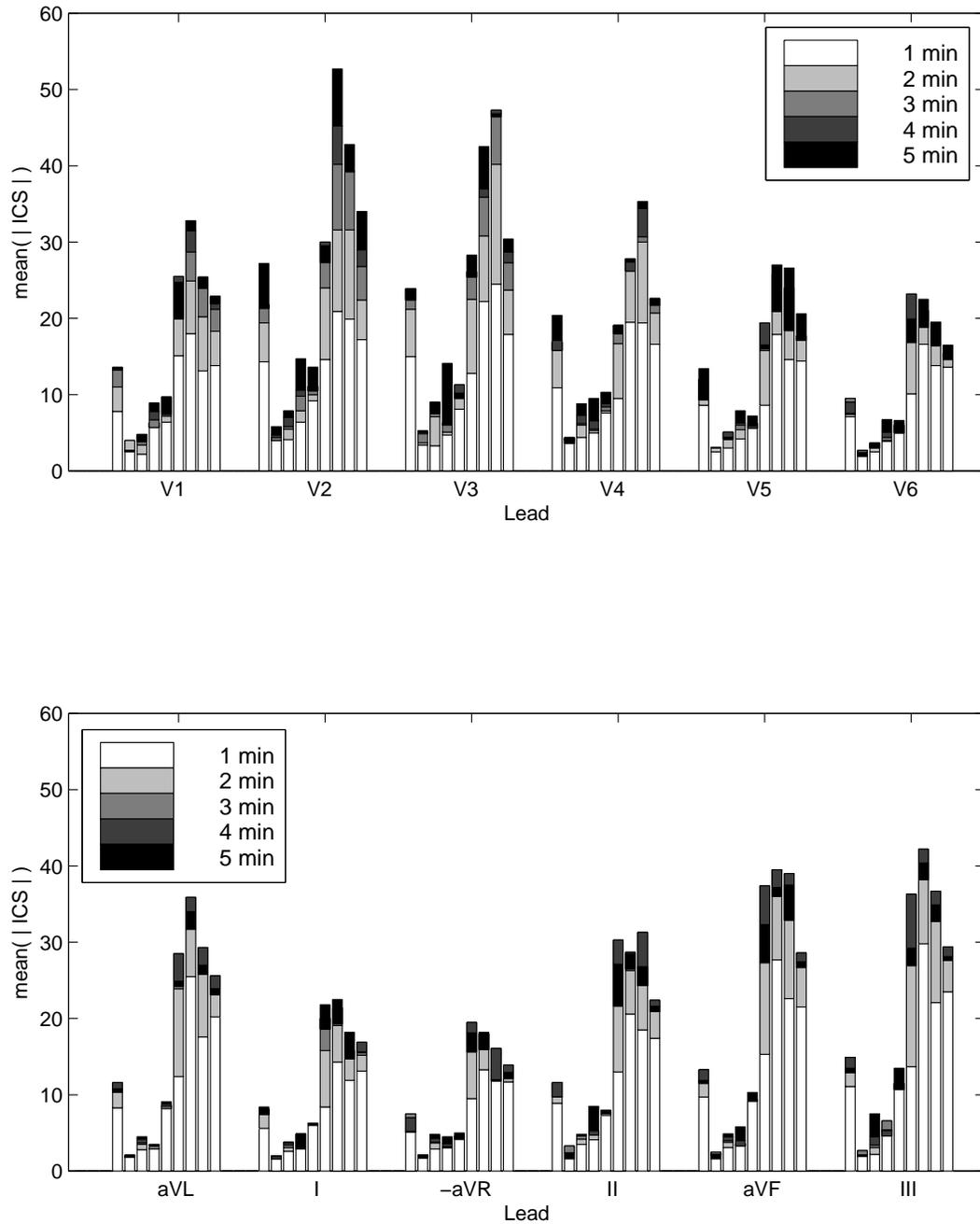
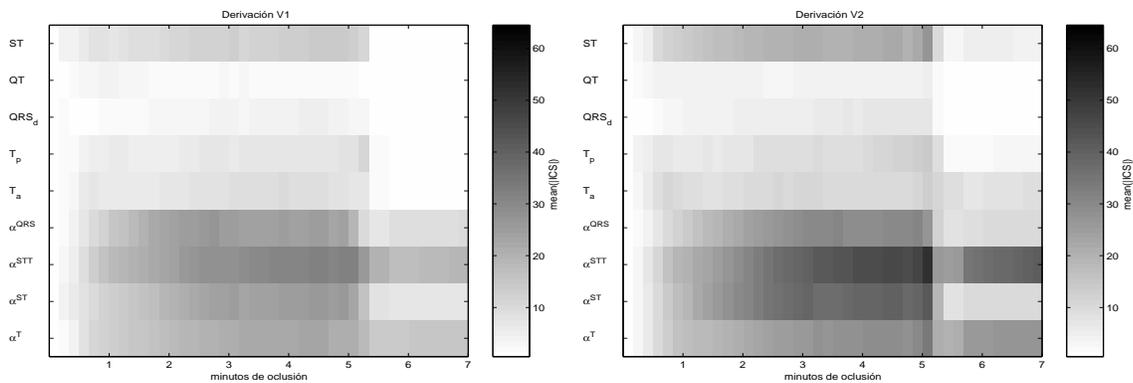
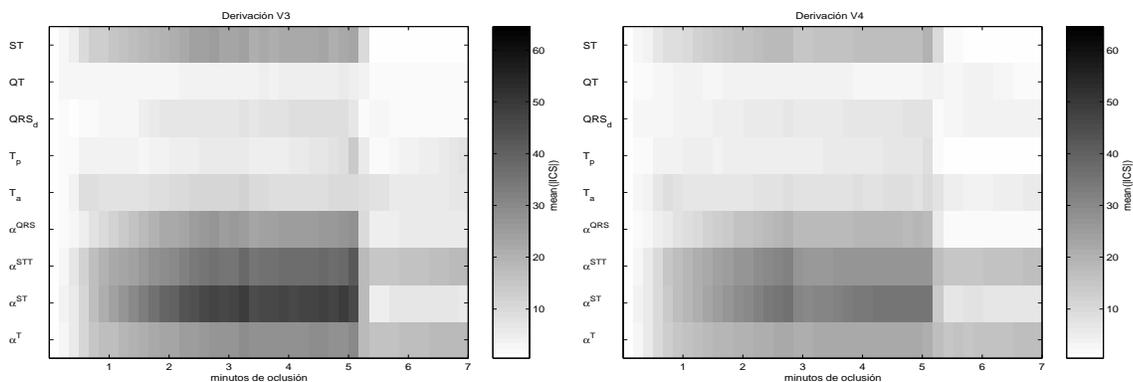


Figura 3.20: Evolución de los parámetros ICS a lo largo de la oclusión. En cada derivación las barras representan de izquierda a derecha los índices ST , QT , QRS_d , T_p , T_a , α^{QRS} , α^{STT} , α^{ST} y α^T . Los valores alcanzados al final de cada minuto se muestran con distinta tonalidad de gris.



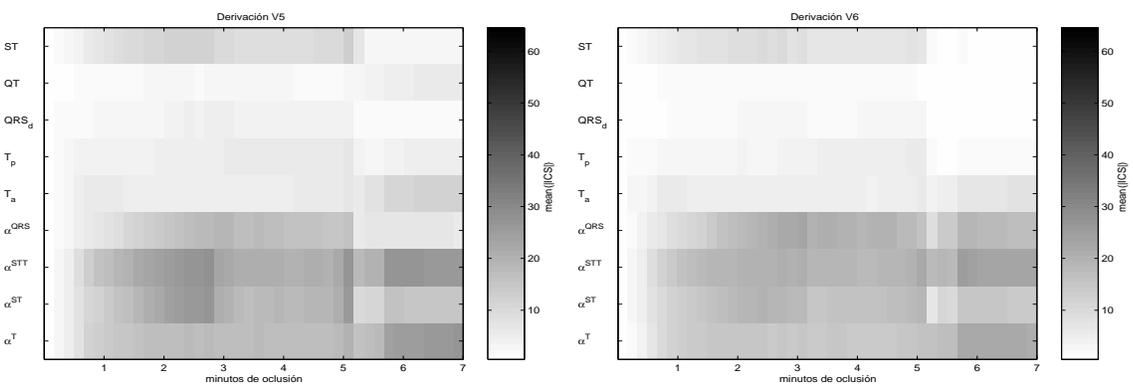
(a) Evolución en V1.

(b) Evolución en V2.



(c) Evolución en V3.

(d) Evolución en V4.



(e) Evolución en V5.

(f) Evolución en V6.

Figura 3.21: Evolución del promedio (entre pacientes) del parámetro sensor, $\overline{|ICS_{index}|}$ para los diferentes índices durante la angioplastia. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.

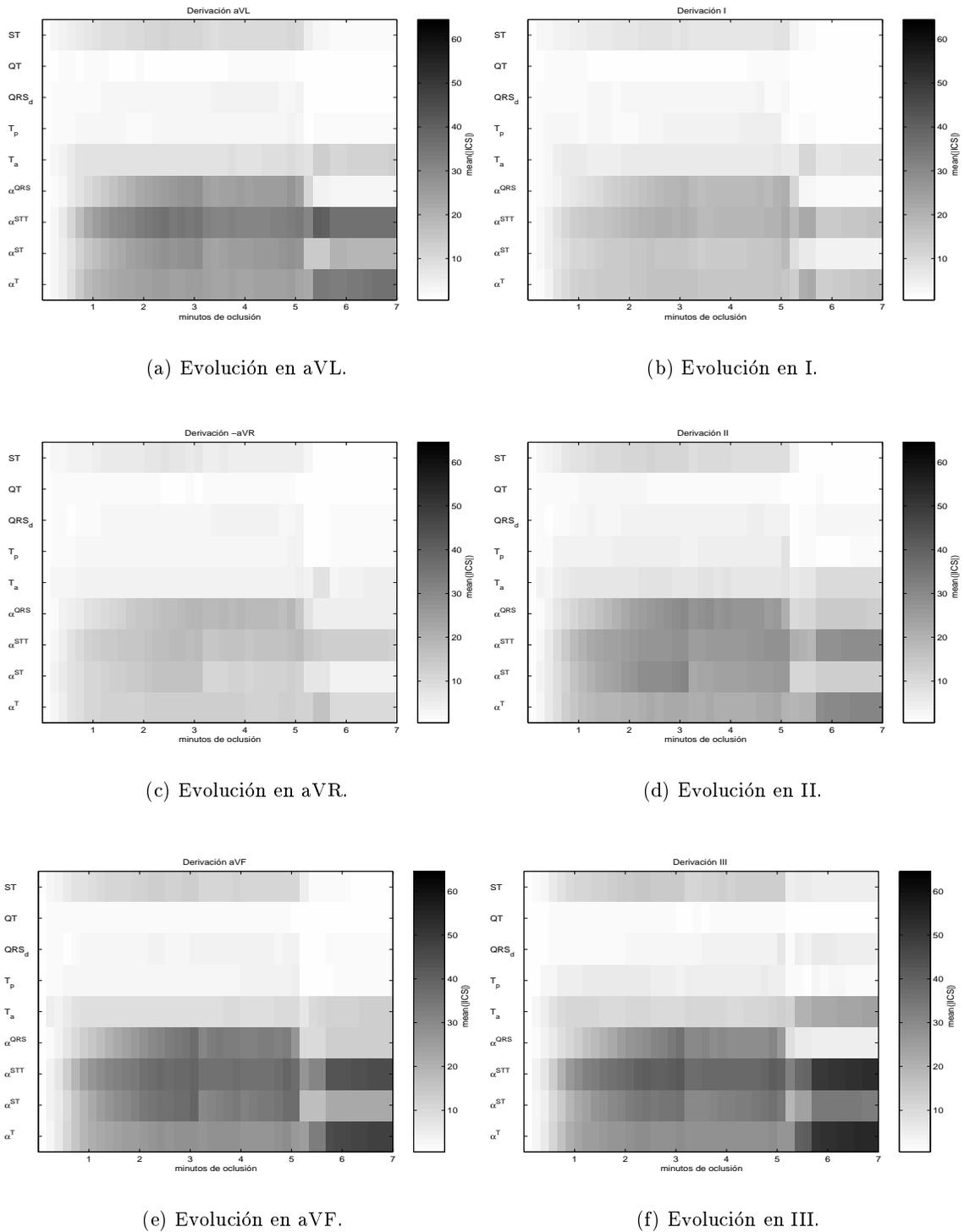


Figura 3.22: Evolución del promedio (entre pacientes) del parámetro sensor, $\overline{ICS_{index}}$ para los diferentes índices durante la angioplastia. Notar que diferente número de pacientes fue promediado a lo largo del tiempo debido a las diferencias en los tiempos de inflado.

todos los índices. En los minutos cuatro y cinco, la contribución es todavía menor y en algunos casos resulta negativa, si bien debe tenerse en cuenta que en estos últimos minutos el número de pacientes considerado en los cálculos es diferente, como ya hemos indicado anteriormente, y debe tenerse especial cuidado al extraer conclusiones de los mismos. Únicamente las series de KLT del complejo QRS, $\alpha^{QRS}(n)$, reflejaron cambios importantes durante minutos posteriores al primero, y la distribución del porcentaje de cambios encontrada en los tres primeros minutos fue de 44%, 35% y 17%, respectivamente. En estos tres primeros minutos, por ejemplo, para el índice de KLT del complejo ST-T, α^{STT} , la contribución del parámetro ICS fue de 59%, 20% y 6%, y de nuevo se muestra una evidencia del retraso en la respuesta del complejo QRS respecto al complejo ST-T en la detección de la isquemia inducida.

	Índices locales					Índices globales de KLT			
	ST	QT	QRS_d	T_p	T_a	α^{QRS}	α^{STT}	α^{ST}	α^T
min. 1	64.38 %	81.66 %	54.50 %	57.08 %	62.60 %	44.41 %	59.43 %	57.80 %	56.42 %
min. 2	23.87 %	-1.16 %	18.27 %	4.55 %	1.95 %	35.39 %	20.01 %	28.17 %	12.51 %
min. 3	1.30 %	-5.03 %	8.43 %	3.61 %	2.79 %	16.87 %	5.73 %	7.07 %	5.50 %
min. 4	-8.88 %	2.39 %	6.34 %	7.89 %	-0.56 %	-8.44 %	-3.88 %	-8.38 %	-0.60 %
min. 5	8.00 %	-4.02 %	5.67 %	18.19 %	7.10 %	-6.17 %	9.32 %	8.22 %	1.63 %

Tabla 3.5: Porcentaje del parámetro ICS máximo alcanzado, contribuido minuto a minuto (en promedio entre todos los pacientes y promediando las 12 derivaciones).

3.3.2.4 Incidencia de la isquemia sobre los diferentes intervalos del ECG

Se estudió la incidencia de la isquemia sobre los diferentes intervalos del ECG (complejo QRS, segmento ST y onda T) para determinar en qué regiones los parámetros ICS mostraron una respuesta más rápida. De nuevo se encontró que los índices relacionados con la repolarización ventricular superaron el umbral antes que los relacionados con la depolarización ventricular. Analizando en más detalle el periodo de repolarización se encontró que aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes evidenciaron como cambios más tempranos los del segmento ST y los de la onda T. Para comparar los instantes de detección de las variaciones en el complejo QRS, segmento ST y onda T, se estimaron los correspondientes parámetros ICS de índices globales a lo largo de la oclusión. En la figura 3.23 se muestra el porcentaje de pacientes en que los diferentes ICS detectaron los cambios más tempranos. Los relativos al segmento ST o la onda

T se activaron antes ($ICS_{\alpha_{ST}}$ o ICS_{α_T} : 77% de los casos) que los relativos al QRS ($ICS_{\alpha_{QRS}}$: 23%). El porcentaje de pacientes con cambios más tempranos en el ST ($ICS_{\alpha_{ST}}$: 36%) y onda T (ICS_{α_T} : 41%) fue similar. Las derivaciones V1 y V6 tuvieron un porcentaje mayor de cambios en el QRS debido a la menor proyección del complejo ST-T en estas derivaciones. Este efecto podría hacer estas derivaciones menos adecuadas en la detección de isquemia.

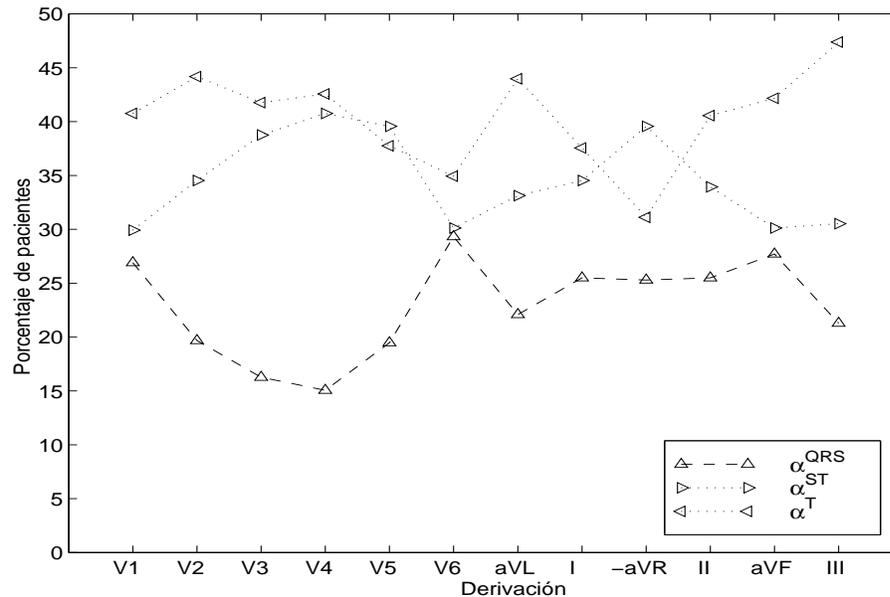


Figura 3.23: Porcentaje de pacientes en que los diferentes índices globales detectaron los cambios más tempranos.

Para tener información de qué sucedió una vez los cambios más tempranos habían tenido lugar en un intervalo, se estimó el retraso en tiempo entre dichos cambios y los encontrados en otros intervalos. Así, puede ser interesante saber el retraso de los cambios en la depolarización (medidos en $ICS_{\alpha_{QRS}}$) respecto a los cambios en la repolarización (medidos en $ICS_{\alpha_{ST}}$ o ICS_{α_T}), y viceversa, y las diferencias en tiempo entre variaciones en el segmento ST y onda T, cuando unos preceden a los otros. Esta información se muestra en la tabla 3.6 donde se presentan las diferencias en tiempo en que se superó el umbral de detección, para las cuatro combinaciones descritas (en promedio para las 12 derivaciones), además del número de casos (n) en que cada intervalo fue el primero en mostrar los cambios. Puede verse que, cuando los cambios en el QRS fueron los primeros en presentarse, el retraso con que aparecieron variaciones en la repolarización fue menor que para el caso contrario (34s vs 44s). Estos resultados vuelven a

corroborar el ya descrito retraso de las variaciones en la depolarización. En cuanto a la relación entre cambios en el segmento ST y la onda T, es difícil extraer nuevas conclusiones, dado que sus resultados fueron muy similares.

	QRS previo a ST, T	ST, T previo a QRS	ST previo a T	T previo a ST
n	19	64	30	34
$retraso$ (s)	34	44	42	40

Tabla 3.6: *Diferencias de tiempo entre los cambios detectados en los diferentes intervalos del ECG, junto al número de casos (n) en que cada intervalo fue el primero en mostrar las variaciones.*

También se utilizaron los índices locales para estudiar la incidencia de la isquemia y los resultados obtenidos se muestran en la figura 3.24. El nivel de ST (ICS_{ST}) fue el primero en activarse en el 33% de los pacientes, mientras que las variaciones de onda T se presentaron en primer lugar en el 36% de los casos (11% debido a cambios en la posición (ICS_{T_p}) y 25% debido a cambios en la amplitud (ICS_{T_a})), manteniéndose una relación similar a la encontrada mediante el uso de índices globales. El índice relativo a la duración del QRS (ICS_{QRS_d}) sólo se activó en primer lugar en el 9% de los pacientes y el del intervalo QT (ICS_{QT}) en el 6%. El descenso en el porcentaje de cambios más tempranos detectados en el QRS al utilizar el índice local (9% frente al 23%) puede deberse a que sólo tiene en cuenta información de la duración del QRS y no de su amplitud, como sucede en el caso del índice global.

3.4 Discusión

Se ha demostrado que los índices derivados de KLT (que tienen en cuenta la información de intervalos de señal) pueden representar mejor las variaciones en el ECG que aquellos índices que sólo consideran la información en puntos específicos del mismo. Esto indica que los cambios isquémicos aparecen no sólo en un punto del ECG sino en un intervalo del mismo, correspondiente a la falta de oxígeno provocada en la región del miocardio bajo la influencia de la arteria ocluida. Por tanto, en determinadas situaciones, el uso del nivel del segmento ST podría no ser suficiente para describir todos los patrones de isquemia.

Además hemos visto que los instantes de tiempo en que se comienzan a evidenciar los

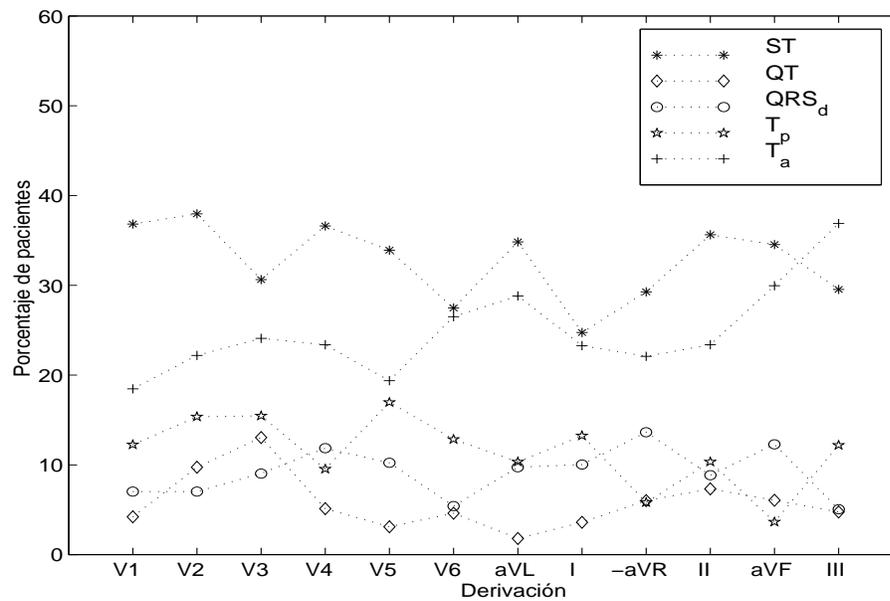


Figura 3.24: Porcentaje de pacientes en que los diferentes índices locales detectaron los cambios más tempranos.

cambios isquémicos en el ECG son más tempranos para los índices relacionados con el periodo de repolarización (complejo ST-T) que para aquellos relacionados con el periodo de depolarización ventricular (complejo QRS). Esto refleja que la isquemia inducida afecta en primer lugar a la repolarización y posteriormente a la depolarización. Las variaciones en la onda T pueden preceder a las desviaciones del segmento ST aproximadamente en el mismo número de pacientes que en la situación opuesta, y estos resultados no permiten apoyar, al menos de forma clara, la hipótesis de la “*ischemic cascade*” (Birnbaum et al., 1993), en la que los cambios de la onda T preceden a los del segmento ST. Los cambios en los diferentes índices experimentaron una variación *cuasi-lineal* durante los dos primeros minutos, mientras que después los cambios se siguieron acentuando pero en menor grado indicando alguna posible saturación en la respuesta celular a la falta de oxígeno.

En este estudio hemos obtenido que los índices QT y QRS_d no presentaron variaciones significativas con respecto a sus variaciones normales en los registros de control. Así estos índices no parecen muy indicados para ser los factores determinantes de un posible detector de isquemia. Los índices locales relacionados con la onda T (amplitud y posición) y el nivel de ST mostraron una mayor capacidad para detectar cambios. En algunos casos las variaciones en la

posición de la onda T podrían estar correlados con el HR, pero el hecho de que el intervalo QT tuviese valores ICS tan pequeños indica que la mayoría de las variaciones de la onda T fueron morfológicas.

El principal inconveniente que aparece al usar cualquier índice distinto del nivel de ST es que se precisa disponer de un nivel basal o de comparación (en el caso del nivel de ST, el valor cero es el de referencia o normal). En este estudio se ha resuelto el problema estimando el nivel de referencia de los diversos índices a partir del registro de control, pero si se desea aplicar esta técnica en detección de isquemia este hecho debe ser considerado. La medida de α^{STT} en derivaciones como V2 o V3 se ha mostrado como la más significativa en la detección de las variaciones inducidas por la angioplastia y podría ser considerada en el desarrollo de un detector de isquemia de miocardio.

De los resultados obtenidos en este capítulo podría inferirse que se ha hallado un número elevado de cambios en el QRS. Respecto a esto debemos tener en cuenta que tales variaciones, cuando fueron detectadas mediante el uso del índice global α^{QRS} , en algunos casos podrían haber sido realmente cambios secundarios, es decir, deformaciones en el tramo final del QRS inducidas por las desviaciones del segmento ST que precedieron, en general, a los cambios del QRS. Dichas variaciones aparecen reflejadas dado que la ventana temporal del QRS utilizada en la estimación de sus series de KLT incluye dicho tramo final. Tales cambios se detectaron con facilidad en etapas avanzadas de la oclusión y las conclusiones extraídas de los mismos deberían ser tomadas con cautela.

3.5 Conclusiones

Este capítulo se ha centrado básicamente en la comparación de los índices locales tradicionalmente utilizados y los índices globales derivados de la KLT desarrollados en esta tesis. Dicha comparación ha abordado fundamentalmente los aspectos de sensibilidad en la detección de las variaciones isquémicas inducidas por la angioplastia, el análisis temporal de los cambios durante la oclusión coronaria, y el estudio de la incidencia de la isquemia en los diferentes intervalos del ECG.

En primer lugar se han descrito los índices locales tradicionales, y cómo se estimaron de

forma automática. Después hemos analizado en mayor detalle los índices globales definidos a partir de las series de coeficientes de KLT, cuya metodología de cálculo fue presentada en el capítulo anterior. Hemos descrito su elevada capacidad de representación y de seguimiento dinámico de los cambios en diversas simulaciones de isquemia presentadas. Para tener un criterio de comparación entre los diferentes índices se ha definido un parámetro *Sensor de Cambios Isquémicos, ICS*, que refleja la capacidad de un determinado índice en la detección de variaciones isquémicas y se ha estimado a lo largo de la angioplastia para medir la sensibilidad de los índices y describir su evolución temporal en la respuesta a la isquemia.

Los resultados han puesto de manifiesto que los índices globales derivados de la KLT se mostraron más sensibles a los cambios morfológicos isquémicos que los correspondientes a los índices locales (presentando mayores valores en sus parámetros *ICS* al final de la oclusión). El índice más sensible fue α^{STT} (con 89% de los pacientes con cambios detectados) y en el grupo de índices locales fue el *ST* (61%). Los índices *QT* y *QRS_d* no mostraron cambios importantes, mientras que en los índices relacionados con la onda T sí fueron significativos. El fenómeno de isquemia inducida se ha reflejado de forma notable en los diferentes índices y se han descrito también cambios extremos en la morfología del complejo ST-T durante PTCA (38.5% de los casos).

En el estudio de la evolución temporal de los parámetros *ICS*, se encontró que desde los primeros instantes de oclusión los parámetros *ICS* correspondientes a los índices globales mostraron mayores valores, correspondiendo a una respuesta más rápida frente a la isquemia inducida.

Las variaciones en los parámetros *ICS* relacionados con el complejo ST-T (repolarización ventricular) precedieron a aquellos relacionados con el complejo QRS (depolarización ventricular). Durante el primer minuto más del 60% de los cambios tienen lugar, mientras que en minutos posteriores se siguieron incrementando las variaciones pero con un ritmo menor. En el QRS los cambios isquémicos aparecieron retrasados con una distribución del cambio total de 44%, 35% y 17%, durante los tres primeros minutos de oclusión, respectivamente, frente a 59%, 20% y 6%, medidos para el complejo ST-T. Los cambios en el periodo de repolarización ventricular generalmente aparecieron antes (77% de los pacientes) que en el periodo de activación

(23%). Aproximadamente el mismo número de pacientes mostró los primeros cambios en la onda T ($ICS_{\alpha T}$ en 41%) y en el segmento ST ($ICS_{\alpha ST}$ en 36%).

En resumen, parece claro el interés en la utilización de los índices derivados de la KLT dado que representan la información de una forma global y permiten tener una caracterización de las variaciones isquémicas mucho más amplia que la suministrada por los índices clásicos que se limitan a extraer la información de un punto del ECG.

Capítulo 4

Análisis espacial de los índices de isquemia

En el capítulo anterior se han descrito y comparado índices de isquemia tradicionalmente utilizados en cardiología e índices nuevos derivados a partir de la KLT. Se ha hecho un estudio de sensibilidad de los diversos índices, así como un análisis temporal de los mismos, que ha permitido determinar cuáles se muestran más adecuados en la detección temprana de las variaciones reflejadas en el ECG asociadas a la isquemia de miocardio. En el presente capítulo vamos a llevar a cabo un análisis espacial de los diferentes índices que nos indique cuáles logran una mejor identificación de la localización espacial de las regiones isquémicas.

En este capítulo se pretende realizar un estudio estadístico avanzado basado en las técnicas de análisis discriminante multivariado de los diferentes índices de isquemia evaluados en diferentes derivaciones, para tratar de identificar, a partir de los registros de ECG, los grupos de pacientes atendiendo a la arteria coronaria ocluida. En primer lugar se estudiarán las estadísticas básicas para describir las posibles diferencias (si existen) en la detección de la isquemia, dependiendo de la arteria que se encuentra ocluida y de las derivaciones analizadas sobre las que se miden los índices. Posteriormente se efectuará un análisis discriminante utilizando tanto índices locales como derivados a partir de la KLT para obtener las variables de mayor poder predictivo en la separación de los grupos de pacientes atendiendo a la arteria ocluida.

4.1 Introducción

Las alteraciones en las arterias coronarias constituyen la principal anomalía *post-mortem* encontrada en personas que fallecieron de forma súbita, debido a la elevada incidencia de la enfermedad coronaria en dichos individuos (Bayés y Guindo, 1989). Actualmente la técnica presente más efectiva para detectar y localizar las afecciones coronarias (coronary artery disease, CAD) es la angiografía de contraste de rayos X, pero presenta el inconveniente de ser invasiva. Nuevas técnicas de imagen no invasivas como la basada en la resonancia magnética están en desarrollo (Pennell et al., 1993) pero todavía no se utilizan en la práctica clínica de forma rutinaria.

Hasta la actualidad, el ECG *standard* no se ha mostrado útil en el pronóstico de CAD, mientras que sí lo ha sido en diagnóstico; además ha supuesto una importante herramienta en otros usos como la prueba de esfuerzo, estudios de arritmias, etc. No obstante, y como ya se ha descrito previamente, los cambios isquémicos visibles en el ECG preceden a los estados de angina y pueden ser el único signo de isquemia de miocardio cuando no lleva asociada dolor (Sclarovsky et al., 1990). Veremos en una situación particular, en el entorno de las señales ECG registradas durante PTCA, si tales cambios isquémicos son de alguna utilidad en la localización espacial de la isquemia inducida. Además de disponer de índices que muestren una elevada sensibilidad en la detección de isquemia capaces de reaccionar a los primeros efectos de la misma (Birnbaum y Sclarovsky, 1997; Birnbaum et al., 1993), sería muy adecuado que permitiesen además, en una segunda etapa, discriminar o identificar la arteria ocluida determinando así la localización de la afección coronaria. En los registros de PTCA la oclusión coronaria se halla perfectamente definida en espacio (arteria ocluida) y tiempo (periodo de oclusión) por lo que estas señales ECG también son muy adecuadas para el estudio de las propiedades espaciales de los cambios isquémicos inducidos por la angioplastia.

En estudios previos se han utilizado diferentes medidas sobre el ECG *standard* con el objeto de la identificación de la arteria ocluida obteniéndose diversos resultados. En un estudio de Widimsky se compararon medidas del ECG con técnicas ecocardiográficas para identificar la arteria ocluida en pacientes con infarto de miocardio (Widimsky et al., 1986). En otro trabajo, se midió la desviación del segmento ST para distinguir entre oclusiones de las arterias coronaria

derecha y circumfleja en pacientes con infarto de miocardio inferoposterior (Fujiwara et al., 1993). Badir no encontró diferencias significativas en la magnitud del vector ST o en la derivación más sensible para la detección de la oclusión entre las tres arterias coronarias durante PTCA (Badir et al., 1997); sin embargo, la dirección de los desplazamientos del vector ST permitió distinguir entre los grupos. En un estudio de Kornreich también se estudiaron cambios durante PTCA con el resultado de que la observación de las desviaciones del segmento ST en el ECG standard puede llevar a interpretaciones ambiguas y que además, limitar la observación sólo a los patrones de cambios del complejo ST-T, en lugar de incluir además los cambios del complejo QRS, dificultaba más aún la correcta identificación de la arteria ocluida (Kornreich et al., 1994).

Hay muchos factores involucrados en el músculo cardiaco de cada paciente que pueden llevar a diferentes patrones de cambios isquémicos como respuesta a la oclusión coronaria. La circulación colateral, por ejemplo, reduce la severidad de la isquemia subepicardial, y por ello atenúa la elevación del segmento ST (Christian et al., 1995), haciendo posible encontrar pacientes con cambios visibles únicamente en la onda T (Sagie et al., 1989). Otros factores (forma de la cavidad torácica, diferente tamaño y localización de la red vascular suministrada por la arteria ocluida, etc.) hacen que oclusiones en el mismo lugar de una arteria coronaria en pacientes diferentes, pueda resultar en un tamaño y localización distintos de la región de riesgo, y por tanto en un ECG también diferente (Birnbaum y Sclarovsky, 1997). Todos estos factores dificultan una posible generalización del ECG esperado para una oclusión dada, así como la correcta identificación de la misma.

En este capítulo estudiaremos las propiedades espaciales de los cambios isquémicos inducidos por angioplastia prolongada y trataremos de identificar la arteria ocluida mediante la información obtenida de las diferentes medidas realizadas sobre el ECG.

4.2 Métodos

4.2.1 *STAFF III database*

De nuevo consideraremos los pacientes de la base de datos *STAFF III*, descrita en el capítulo anterior. Recordamos que los ECG fueron registrados durante angioplastia y que la localización

de las oclusiones fue: 27 pacientes en la arteria descendente anterior izquierda (LAD), 38 en la coronaria derecha (RCA) y 18 en la circunfleja (LCX).

4.2.2 Análisis discriminante multivariado

El análisis discriminante es útil en situaciones en que se desea construir un modelo predictivo de clasificación en grupos basado en las características observadas para cada caso (Cuadras, 1981; Anderson, 1984; SPSS-Inc., 1997). El procedimiento genera una función discriminante (o un conjunto de funciones discriminantes incorreladas, para clasificación de más de dos grupos) basada en combinaciones lineales de las variables de predicción que permiten obtener la mejor discriminación entre grupos. Las funciones se generan a partir de un conjunto de casos en los que se conoce la clasificación en los diferentes grupos, y pueden ser aplicadas posteriormente a nuevos casos donde la clasificación no es conocida, a partir de medidas de las variables en que se basa la predicción. De este modo, podremos clasificar los pacientes en los tres grupos de oclusión coronaria (LAD, RCA y LCX) mediante el uso de variables obtenidas a partir de los índices de isquemia medidos durante PTCA. A continuación describiremos brevemente algunos de los conceptos fundamentales del análisis discriminante multivariado que serán utilizados en el resto del capítulo.

Diferencias entre grupos

Aunque las variables están en ocasiones interrelacionadas (es de esperar que exista una alta correlación entre las medidas del mismo índice efectuadas en derivaciones próximas, o entre índices que reflejen la actividad eléctrica de una misma región del ECG), y necesitaremos emplear técnicas estadísticas que incorporen tales dependencias, puede resultar útil comenzar analizando las diferencias entre los grupos examinando las estadísticas univariadas (es decir para cada variable considerada de forma independiente). Llevaremos a cabo, por tanto, un análisis de la varianza (ANalysis Of VAriance, ANOVA (Anderson, 1984; Hand y Taylor, 1987)) que determine de forma cuantitativa lo separados que se hallan los valores que toma cada variable del análisis en los diferentes grupos (expresado de forma más técnica, se mide la significación obtenida en la aceptación de la hipótesis de que todos los grupos tengan medias iguales para dicha variable) (Anderson, 1984; Hand y Taylor, 1987). Deberemos, en cualquier caso, conceder una

validez limitada a los resultados obtenidos mediante ANOVA, dado que alguna de las premisas para su aplicación pudiera no cumplirse en alguna situación; por ejemplo, en variables que no respondan a una distribución normal (situación muy posible, dada la diversidad de pacientes, tiempos de oclusión y localización de la misma en cada arteria coronaria) sólo podremos considerar los resultados de ANOVA de forma orientativa.

Método de clasificación

El método de clasificación seleccionado para obtener el modelo discriminante es un aspecto de gran importancia. En el análisis podrían incluirse, por ejemplo, todas las variables de que se disponga en el estudio para tener mayor número de grados de libertad en las funciones discriminantes y lograr así una mejor clasificación. Sin embargo, parece razonable pensar que el modelo deberá ser construido partiendo de un número de variables suficientemente pequeño respecto al número de casos que se van a clasificar, que contenga sólo las variables de predicción que contribuyen positivamente en la clasificación y que no incluya variables que resulten redundantes. Por tanto, deberemos reducir el número de variables incluidas en el modelo siguiendo un método de clasificación selectivo. En este estudio se ha empleado el método de clasificación *stepwise* que permite obtener una reducción en el número de variables implicadas en la discriminación identificando aquellas que constituyen buenos predictores en la clasificación de grupos. En el método *stepwise* (SPSS-Inc., 1997) se combina la selección *forward* y la eliminación *backward*, es decir, se van añadiendo nuevas variables o excluyendo alguna anteriormente incluida, si es preciso, de modo que se obtiene en cada paso el conjunto de variables que minimiza un criterio estadístico. Más adelante se discutirá qué número de variables puede resultar adecuado en este estudio, es decir, en qué paso de la selección se decide no incluir más variables.

Criterio de inclusión de variables

Para determinar qué variables se incluyen o excluyen en el modelo discriminante se debe atender a algún criterio estadístico. Entre los criterios de selección más extendidos se encuentran los basados en la *lambda de Wilks*, la *V de Rao* (también conocida como *traza de Lawley-Hotelling*), la *distancia de Mahalanobis*, el estadístico *F* y la *suma de varianzas no explicada* (Hand

y Taylor, 1987; SPSS-Inc., 1997). En este estudio, el criterio seguido en la inclusión de variables fue el de minimización de la *lambda de Wilks* por ser uno de los más comunes, y dado que *a posteriori* el uso de otros criterios no modificó los resultados. El criterio de inclusión determina qué variables se van a utilizar en el análisis, y las ventajas en considerar uno u otro se desprenden de las características estructurales de las distribuciones (Hand y Taylor, 1987); sin embargo, cuando algunas variables se destaquen del resto en su capacidad de separación de los grupos, serán seleccionadas utilizando cualquiera de los criterios, y por tanto, los resultados de clasificación finales serán iguales sin importar el criterio elegido. La *lambda de Wilks* es un test de significación multivariable, a veces conocido como *estadístico U*, y cuyo rango de valores va de cero a uno. Valores próximos a cero indican que las medias de los grupos son diferentes, es decir la variabilidad dentro de los grupos es pequeña comparada con la variabilidad total, mientras que valores cercanos a uno indican que las medias son próximas (igual a uno correspondería a que las medias fueran iguales). En el primer paso se incluirá la variable con menor valor de la *lambda de Wilks*, y después se van incluyendo sucesivamente las variables que minimizan junto con las anteriores ya incluidas la *lambda de Wilks* de forma conjunta.

Estimación de las funciones discriminantes

En el análisis discriminante se trata de buscar combinaciones lineales de las variables independientes que permitan asignar los casos (pacientes) a los diferentes grupos (arteria coronaria ocluida). Para la clasificación en dos grupos se necesita construir una única función discriminante, y en general, para clasificación en m grupos se necesitarán $m - 1$ funciones discriminantes. Los pesos que se asignan a las variables en las funciones discriminantes se estiman de forma que obtengan la mejor separación entre grupos. Cuando las variables implicadas en el análisis respondan a distribuciones normales, las funciones discriminantes serán óptimas, y por tanto, las que proporcionen la mejor clasificación.

Para cada caso y cada función discriminante se obtiene una puntuación o *score* discriminante

$$D = B_0 + B_1X_1 + \dots + B_pX_p \quad (4.1)$$

donde B_j ($j=0,\dots,p$) son los coeficientes de las funciones discriminantes y X_j representan

los valores de las p variables seleccionadas. Los valores de las puntuaciones discriminantes correspondientes a pacientes del mismo grupo serán próximos y para ello, los coeficientes B_j se seleccionan de forma que las funciones discriminantes difieran tanto como sea posible entre los grupos. Una vez estos coeficientes no estandarizados han sido obtenidos, se calculan las puntuaciones o *scores* para cada caso y función, y se toman como base para la clasificación del caso en uno de los grupos.

Regla de Bayés

Una vez obtenidas las puntuaciones discriminantes para cada caso se utiliza una regla de clasificación para realizar la asignación a un grupo determinado. La clasificación de cada paciente con puntuación D en el grupo G_i se hace de acuerdo con la regla de clasificación de Bayés

$$P(G_i|D) = \frac{P(D|G_i)P(G_i)}{\sum_{i=1}^g P(D|G_i)P(G_i)} \quad (4.2)$$

donde $P(G_i)$ es la probabilidad *a priori* de pertenecer al grupo G_i , $P(D|G_i)$ es la probabilidad *condicional* de D dado el grupo G_i , y $P(G_i|D)$ es la probabilidad *a posteriori* que se desea calcular. La probabilidad *a priori*, $P(G_i)$, es una estimación de la probabilidad de que un caso pertenezca, cuando no se dispone de información sobre el mismo, a un grupo particular. Dado que los tres grupos que se deseaba discriminar no tenían las mismas poblaciones, las probabilidades *a priori* $P(G_i)$ fueron calculadas a partir del tamaño de los grupos (ver tabla 4.1). La probabilidad *condicional* dado el grupo, $P(D|G_i)$, se obtiene a partir de los parámetros de las

Arteria	N casos	$P(G_i)$
LAD	27	.325
RCA	38	.458
LCX	18	.217
Total	83	1.000

Tabla 4.1: Probabilidades *a priori* de los diferentes grupos.

distribuciones de los *scores* discriminantes en los diferentes grupos, calculando la probabilidad de obtener un valor D particular de la función discriminante si el caso es miembro de uno de los grupos. Para ello, se asume que el caso pertenece a un grupo particular y se calcula la

probabilidad de que su *score* D pertenezca al mismo. La probabilidad *condicional*, $P(D|G_i)$, da idea de cómo se distribuyen los *scores* para los miembros de un grupo en particular. Sin embargo, lo que más nos interesa es cómo se distribuyen los *scores* entre los diferentes grupos, y esto viene dado por la probabilidad *a posteriori*, $P(G_i|D)$. Cada paciente con puntuación D se clasificará en el grupo en el que mayor sea esta probabilidad.

Estimación de la tasa de clasificación correcta

En general, un modelo recoge las características de los casos que se han utilizado para derivarlo, y por tanto, se adecuará más a dicha población. Para evitar este sesgo en la estimación de la tasa de clasificación correcta se han propuesto diferentes alternativas. Una de ellas consistiría en dividir aleatoriamente el conjunto de muestras en dos partes, derivar en una el modelo, y evaluarlo sobre la otra. Sin embargo, para ello se precisa que la población sea muy numerosa. Otra técnica que mejora la estimación de la tasa de clasificación correcta es el método *jack-knife* (también llamado *leave-one-out*) (Shao y Tu, 1995; SPSS-Inc., 1997), en el que cada caso es clasificado por las funciones derivadas de todos los casos excepto él mismo. Otro método similar es el de validación cruzada en el que se utilizan subconjuntos de casos para clasificar el resto.

4.2.3 Variables utilizadas en el análisis

En el análisis discriminante multivariado hemos considerado diferentes conjuntos de variables obtenidas a partir de los índices de isquemia. Dado que lo que se desea identificar es la arteria ocluida durante PTCA, lo más lógico será tomar como variables las variaciones de los índices de isquemia experimentadas durante la oclusión ($\Delta index$) tal y como se describió en el capítulo anterior. En el mismo, se hizo uso de un parámetro (ICS) que evaluaba los cambios isquémicos inducidos en relación a las variaciones normales de los índices. También se han utilizado los parámetros ICS de los diferentes índices como variables en el análisis discriminante, aunque como veremos, los mejores resultados de clasificación se obtienen para $\Delta index$. En cada caso se incluyeron las variables indicadas distinguiendo entre variables correspondientes a índices locales y variables correspondientes a índices globales derivados de la KLT.

Las series temporales de los diferentes índices descritos en el capítulo anterior (ST , T_a , T_p , QRS_d , QT , α_i^{QRS} , α_i^{STT} , α_i^{ST} y α_i^T) fueron estimadas antes y durante la angioplastia. Las

variaciones producidas durante la oclusión ($\Delta index$) fueron estimadas (aplicando un modelo de regresión lineal) para cada índice y sus parámetros ICS fueron calculados. Tanto las variaciones ($\Delta index$) como los parámetros ICS de los diversos índices (locales y globales) fueron incluidos en el análisis discriminante para estudiar su capacidad de separación de los grupos coronarios. Se contruyó una matriz de datos en cada caso con los parámetros ICS o variaciones ($\Delta index$) de los diferentes índices estimados en cada una de las 12 derivaciones para los 83 pacientes.

Antes de comenzar con el análisis discriminante se hizo un estudio de la correlación existente entre las diferentes variables, para evitar el uso de información redundante. Este estudio inicial demostró que las variables medidas en las derivaciones monopulares aumentadas (aVF, aVR y aVL), presentaban un elevado valor en el coeficiente de correlación de Pearson (r) entre sí y con las derivaciones bipolares (I, II y III), como era presumible esperar dado que las primeras fueron obtenidas por *software* como combinación lineal de las últimas (recordemos que el electrocardiograma registraba 9 derivaciones). Por tanto, se decidió no incluir las derivaciones monopulares aumentadas en el análisis estadístico, de forma que la matriz de datos quedó reducida a 83 filas (número de pacientes) y 191 columnas (número de variables incluidas: 9 derivaciones x (5 locales + 4 coefs. de KLT x 4 segmentos) + nombre + arteria). El coeficiente de correlación mostró además valores elevados en la comparación de variables estimadas en derivaciones próximas (V2 vs. V3, V5 vs. V6, etc.). En la tabla 4.2, que representa el coeficiente de correlación de Pearson para las 12 variables correspondientes al parámetro ICS del nivel de ST en las 12 derivaciones standard, puede apreciarse la alta correlación existente en las derivaciones monopulares aumentadas entre sí y con las derivaciones bipolares, y también entre otras derivaciones próximas. Los resultados son similares cuando se toma como variable cualquier otro índice o las variaciones de los índices ($\Delta index$). En algunos casos también se observó una correlación significativa entre los parámetros correspondientes a los coeficientes de KLT de diferentes órdenes, estimados en la misma derivación o en derivaciones altamente correladas, como puede apreciarse en la tabla 4.3, en la que se representa el coeficiente de correlación de Pearson para el parámetro ICS de los cuatro coeficientes de KLT del complejo STT ($ICS_{\alpha_i^{STT}}$) en la derivación V3. No obstante, no se eliminaron más variables del estudio dejando que el propio análisis discriminante fuera el que seleccionase los parámetros y derivaciones más

r	V1	V2	V3	V4	V5	V6	aVL	I	aVR	II	aVF	III
V1	1.000	.603	.440	.128	-.374	-.637	.438	.147	-.618	-.620	-.564	-.566
V2		1.000	.850	.532	-.042	-.333	.707	.655	-.309	-.614	-.675	-.649
V3			1.000	.748	.261	-.139	.623	.672	-.104	-.448	-.535	-.560
V4				1.000	.707	.391	.353	.596	.336	-.042	-.177	-.242
V5					1.000	.837	-.127	.262	.772	.472	.330	.284
V6						1.000	-.463	-.049	.878	.748	.644	.621
aVL							1.000	.871	-.509	-.877	-.955	-.922
I								1.000	-.063	-.555	-.701	-.683
aVR									1.000	.837	.713	.691
II										1.000	-.675	-.649
aVF											1.000	.955
III												1.000

Tabla 4.2: Coeficiente de correlación de Pearson obtenido para el parámetro ICS del nivel de ST (ICS_{ST}) en las 12 derivaciones.

significativos, y si se optó por no contemplar las derivaciones monopolares aumentadas (aVF, aVR y aVL) la razón última fue que no habían sido registradas físicamente mediante electrodos sino derivadas por *software*.

r	α_0^{STT}	α_1^{STT}	α_2^{STT}	α_3^{STT}
α_0^{STT}	1.000	-.614	.308	.468
α_1^{STT}		1.000	-.780	-.825
α_2^{STT}			1.000	-.833
α_3^{STT}				1.000

Tabla 4.3: Coeficiente de correlación de Pearson obtenido para el parámetro ICS de los cuatro coeficientes de KLT del complejo STT ($ICS_{\alpha_i^{STT}}$) en la derivación $V3$.

4.3 Resultados

4.3.1 Dependencia de las derivaciones y grupos en detección de isquemia

En primer lugar se trató de describir si existía algún tipo de dependencia en las derivaciones que mejor muestran los cambios isquémicos al pasar de un grupo coronario a otro. Para ello se calcularon los parámetros ICS al final de la oclusión para cada uno de los índices, tal y como se describió en el capítulo anterior.

En general, al analizar los resultados sobre todos los índices, las derivaciones más sensibles para detectar los cambios, es decir, las que mostraron mayores parámetros ICS (en valor

absoluto) para los tres grupos de oclusión coronaria, resultaron ser V2, V3, II, aVF y III, como puede verse en los ejemplos de la figura 4.1. En ella se representan los parámetros ICS alcanzados al final de la oclusión para diferentes índices de isquemia (promediando en valor absoluto entre los pacientes que componen cada grupo) para las tres arterias ocluidas. Se observa, no obstante, que para cada derivación (en la mayoría de los índices) es un grupo coronario el que alcanza sus mayores valores: en las derivaciones V2, V3 y V4 es el grupo de oclusiones LAD el que experimentó las mayores variaciones isquémicas, mientras que en las derivaciones II y III, son los pacientes con oclusión en RCA los que muestran mayores cambios.

De la magnitud de los cambios es difícil extraer información para lograr la discriminación de los grupos, pero el signo de los mismos sí contiene información valiosa como puede verse en la figura 4.2, donde se representan los parámetros ICS alcanzados al final de la oclusión para los mismos índices representados en la figura 4.1, pero sin promediar en valor absoluto. El signo de las variaciones es diferente en los distintos grupos para algunas de las derivaciones, y esto nos hace pensar que sea posible establecer una separación de los grupos basada en medidas de estos índices. No obstante, y como veremos en el apartado siguiente en diversos ejemplos, la desviación standard de las variables puede ser muy elevada dentro de un mismo grupo y dificultar la discriminación, de modo que un análisis univariado sea insuficiente para nuestro objetivo. Además, el hecho de que se desee obtener la clasificación en tres grupos hace más complicado el problema.

4.3.2 Variabilidad de los índices en un mismo grupo

Hemos visto en la figura 4.2 que el signo de las variables puede ayudarnos a distinguir entre los cambios isquémicos asociados a diferentes oclusiones coronarias. Sin embargo, la elevada variabilidad o dispersión de las variables dentro de un mismo grupo hace difícil que una única variable permita discriminar entre grupos. Esto se puede apreciar en la figura 4.3 donde se representa media y desviación standard (como barras de error) de diferentes variables (ICS_{index}) en los tres grupos coronarios. Vemos que considerando la medida de una variable en una derivación, a lo máximo que se puede aspirar es a separar un grupo de los otros dos, y para llevar a cabo una discriminación entre los tres grupos se precisa incluir información de diversos

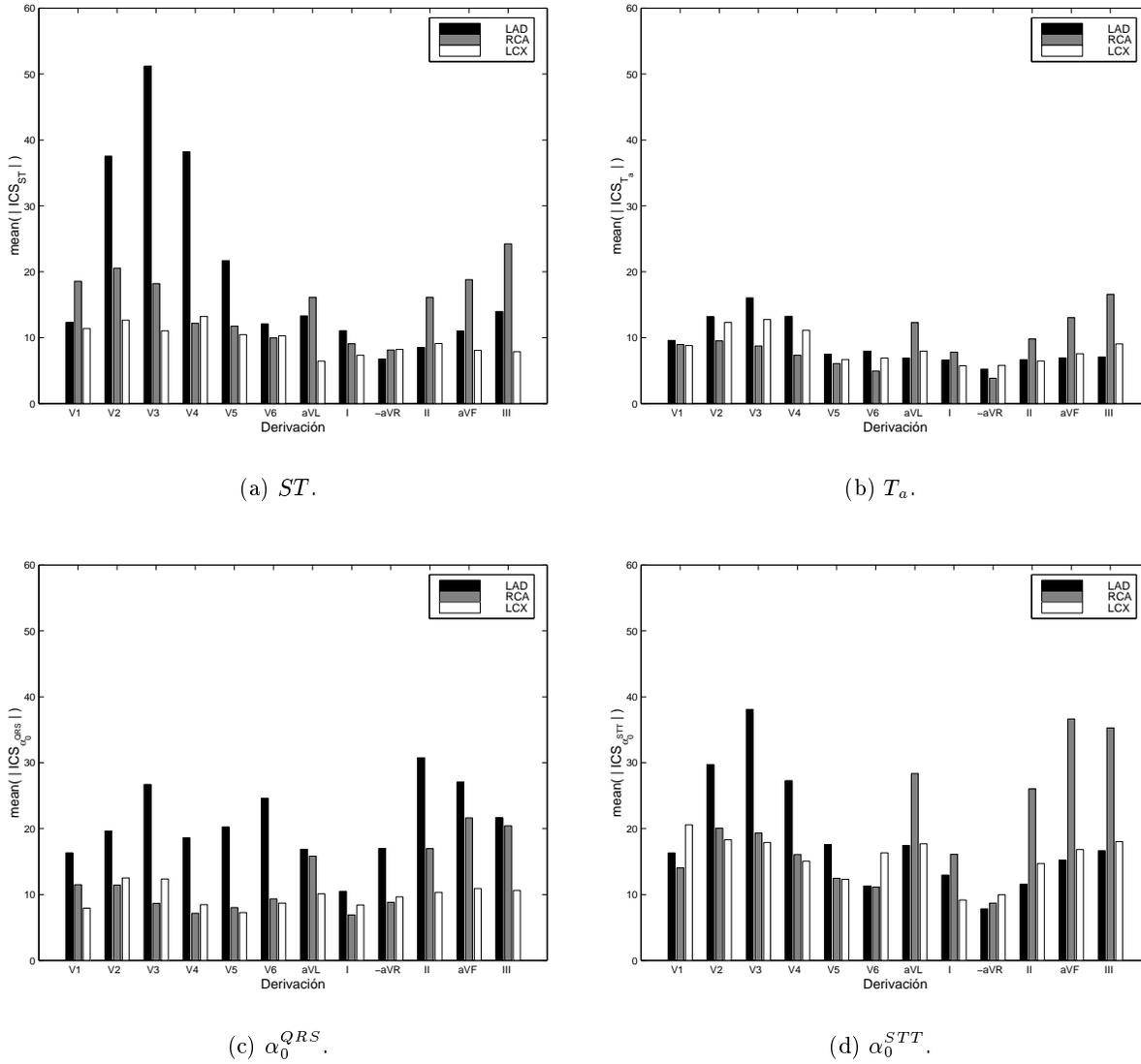
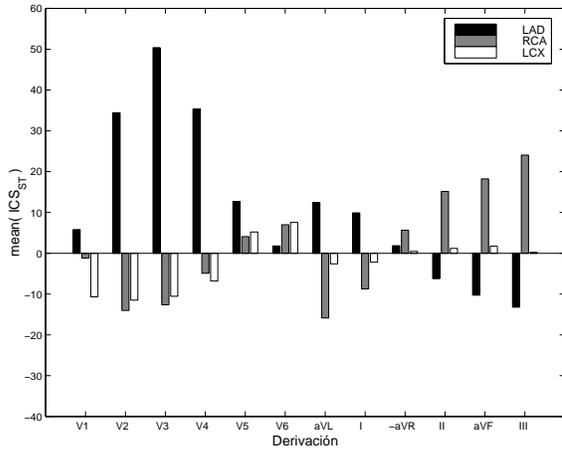


Figura 4.1: *Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión para diferentes índices de isquemia (promediado en valor absoluto entre los pacientes que componen cada grupo) para las tres arterias ocluidas.*

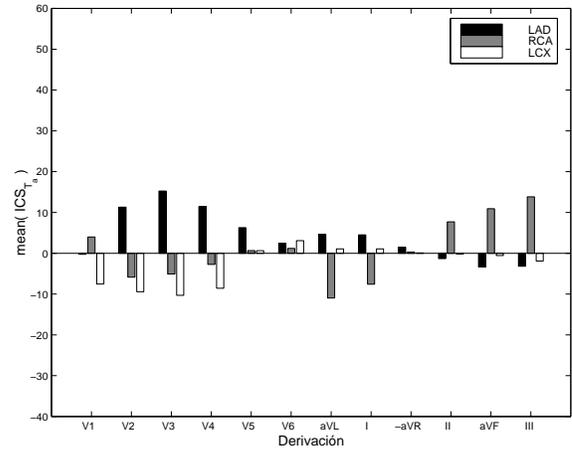
índices de isquemia medidos en diferentes derivaciones. Por tanto, parece clara la necesidad de un análisis multivariado para lograr nuestro objetivo.

En el caso de tomar como variables no los parámetros ICS de los índices sino las variaciones $\Delta index$ (ver figura 4.4) los comentarios que pueden hacerse al respecto son los mismos.

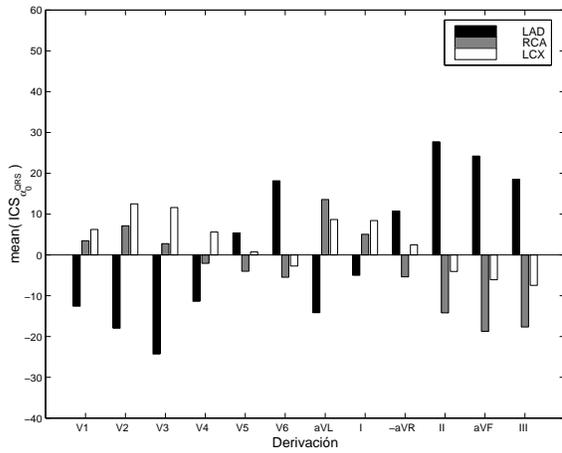
Los grupos en que se desea clasificar a los pacientes corresponden a tres tipos de oclusiones diferentes, que tendrán asociadas en el espacio tres regiones del corazón sobre las que se manifestarán los efectos de la oclusión. Por tanto, parece lógico pensar que tres sea el



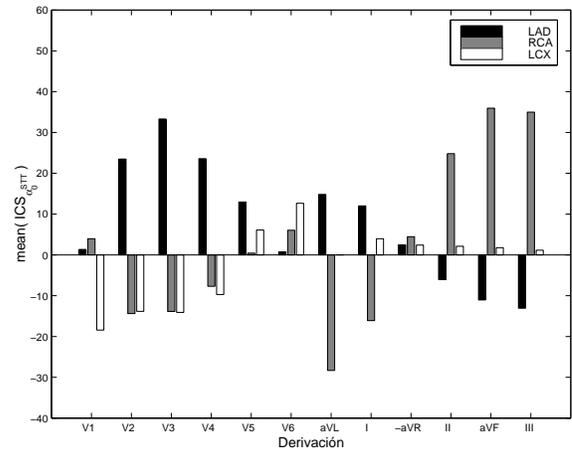
(a) ST .



(b) T_a .



(c) α_0^{QRS} .



(d) α_0^{STT} .

Figura 4.2: *Parámetro ICS alcanzado al final de la oclusión para diferentes índices de isquemia (promediado con su signo entre los pacientes que componen cada grupo) para las tres arterias ocluidas.*

menor número de variables en un espacio de 3 dimensiones para tratar de identificar ciertas características presentes en la señal ECG. Sin embargo, no parece descartable la hipótesis de que sean necesarias más variables, dado que la isquemia puede manifestarse en distintos puntos de la señal ECG correspondientes a diferentes fases temporales de un ciclo cardiaco, distinguiendo principalmente entre las fases de depolarización (complejo QRS) y repolarización ventricular (complejo ST-T). Por tanto, efectuaremos el análisis discriminante considerando 3 y 6 variables para describir cómo varían los resultados.

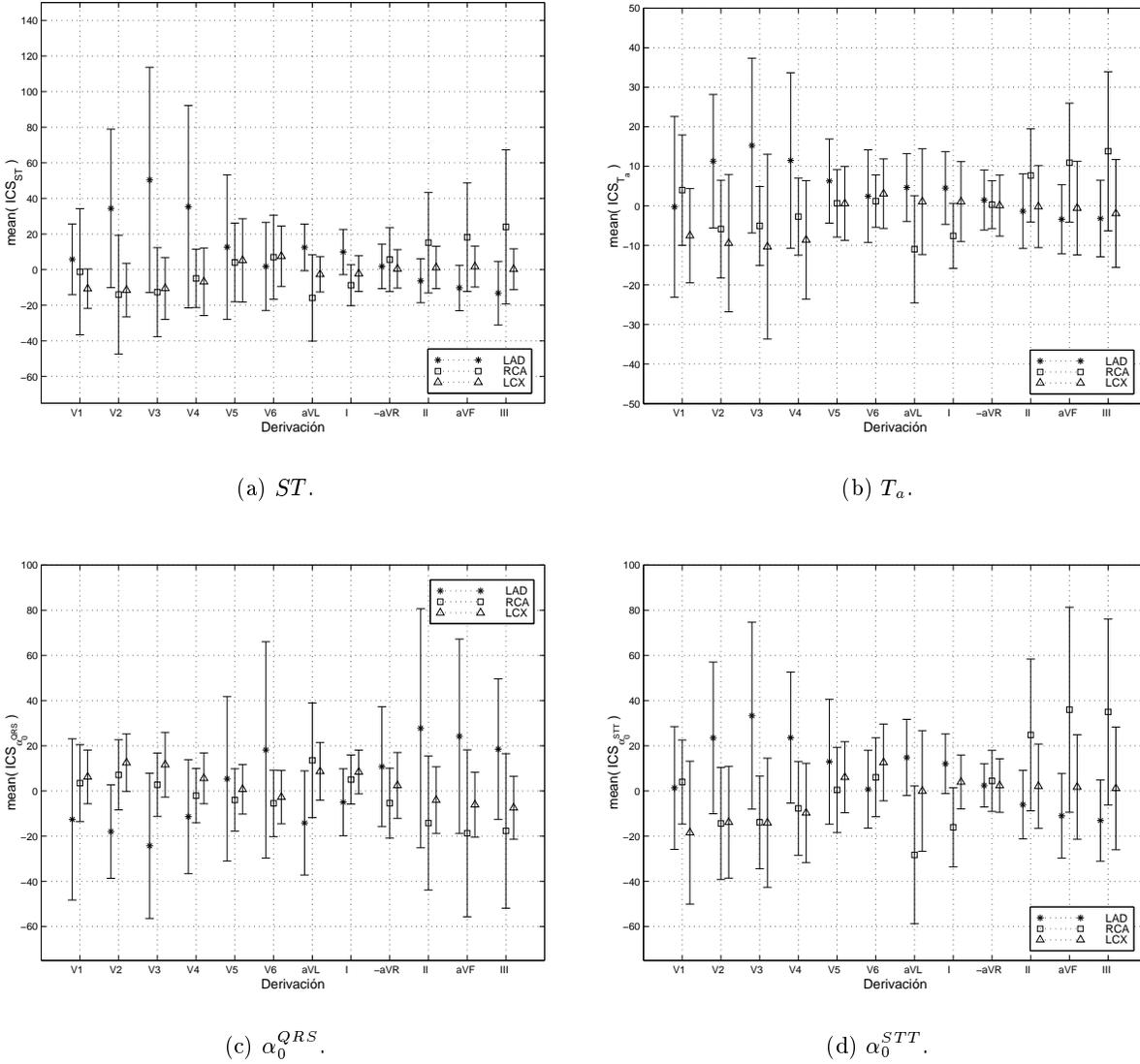
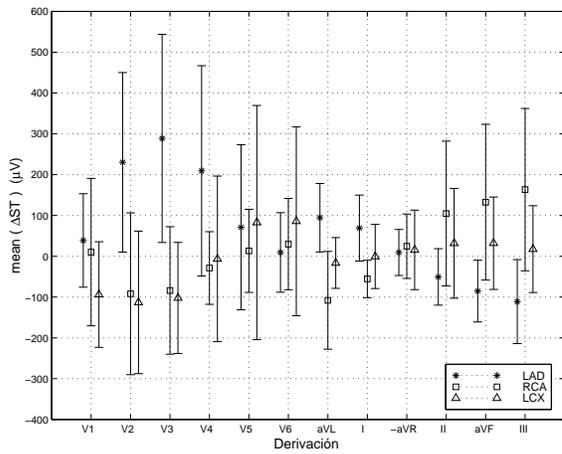


Figura 4.3: Media y desviación standard (representada como barras de error) de diferentes variables (ICS_{index}) en los tres grupos coronarios.

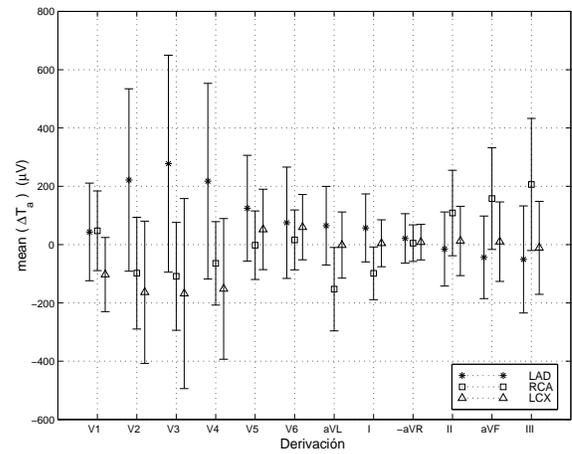
4.3.3 Análisis discriminante utilizando como variables ICS

4.3.3.1 Índices locales

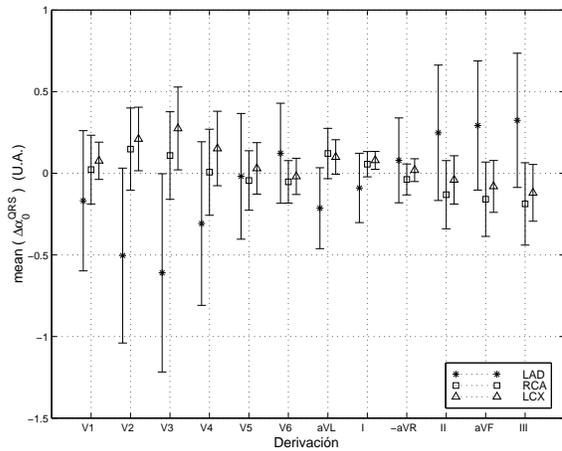
En primer lugar se consideraron los parámetros ICS de los índices locales para estudiar su capacidad de separación de los tres grupos de pacientes (con oclusión coronaria en LAD, RCA o LCX). Para tener una aproximación a las diferencias existentes en las variables entre los grupos se hizo el análisis ANOVA, cuyos resultados se muestran en el apéndice del capítulo



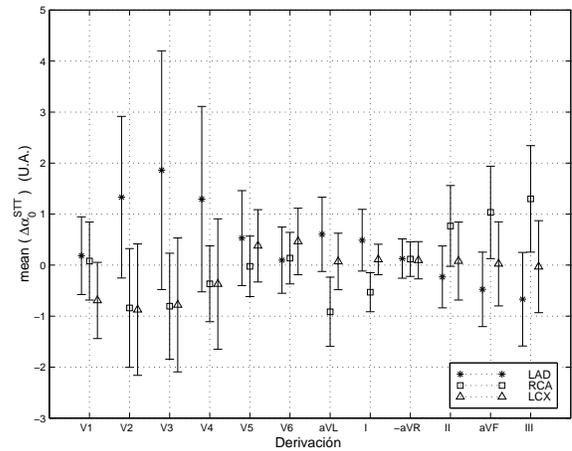
(a) ST .



(b) T_a .



(c) α_0^{QRS} .



(d) α_0^{STT} .

Figura 4.4: Media y desviación standard (representada como barras de error) de diferentes variables ($\Delta index$) en los tres grupos coronarios.

en la tabla 4.15. Algunos índices en algunas derivaciones son altamente significativos (rechazan la hipótesis de que todos los grupos tengan medias iguales para dicha variable, $p < 0.05$), especialmente para los parámetros del nivel de ST y amplitud de onda T. Por contra, el intervalo QT sólo fue significativo en la derivación V6, la duración del complejo QRS en la derivación V5, y la posición de la onda T en las derivaciones V6 y II. Sin embargo, a pesar de que en algunos casos las variables resulten significativas y garanticen la separación entre las medias de los grupos coronarios (según el criterio ANOVA), la elevada variabilidad de tales variables

(como hemos visto en el apartado anterior) impide que sea posible la discriminación utilizando una única variable. Un análisis univariado sólo permitirá separar, en el mejor de los casos, un grupo de los otros dos, y para efectuar la clasificación de pacientes en los tres grupos coronarios es preciso llevar a cabo un análisis discriminante multivariado. El análisis ANOVA tendrá un valor descriptivo u orientativo, y sí permitirá por ejemplo, descartar variables con poca significación para distinguir entre grupos.

Una vez aplicado el análisis discriminante multivariado, las variables que resultaron ser en conjunto más significativas fueron los parámetros ICS del nivel de ST medido en la derivación V3 (ICS_{ST} en V3), de la amplitud de la onda T en la derivación I (ICS_{T_a} en I) y de la posición de la onda T en la derivación II (ICS_{T_p} en II).

	Función	
	1	2
ICS_{ST} en V3	.016	.018
ICS_{T_a} en I	.067	-.055
ICS_{T_p} en II	-.031	.067
Const.	-.107	-.043

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

Arteria			Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	18	7	2	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	0	12	6	18
	%	LAD	66.7	25.9	7.4	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	.0	66.7	33.3	100.0
Leave-one-out	N	LAD	18	7	2	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	1	12	5	18
	%	LAD	66.7	25.9	7.4	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	5.6	66.7	27.8	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (73.5%) y *leave-one-out* (72.3%), utilizando tres índices.

Tabla 4.4: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de tres índices locales.

En este primer caso, ya puede apreciarse que las variables que constituyen las funciones discriminantes (y por tanto tienen un mayor poder predictivo) son medidas de índices que hacen referencia a diferentes regiones del ECG, y además medidos en derivaciones muy poco redundantes (*cuasi-ortogonales* en el espacio). Este resultado, que como veremos, es un comportamiento repetido a lo largo del presente capítulo para otros conjuntos de variables, es importante, dado que manifiesta la necesidad de contemplar la información del fenómeno

isquémico presente en diferentes intervalos del ECG (y no sólo en el tradicionalmente utilizado segmento ST) y reflejada en diferentes derivaciones. En la tabla 4.4(a) se muestran los coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos y en la tabla 4.4(b) se tienen los resultados de clasificación de los pacientes en los tres grupos obtenida con el modelo original y tras aplicar el método *leave-one-out*. Se obtuvo la clasificación correcta del 73.5% de los pacientes con el modelo original y del 72.3% de los pacientes mediante el *leave-one-out*. Los diagramas de dispersión de grupos para éste caso y posteriores se recogen en el apéndice al final del capítulo.

De forma análoga se efectuó el análisis con 6 variables. En la tabla 4.5(a) se muestran los 6 coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para los parámetros de índices locales y en la tabla 4.5(b), los resultados de clasificación de los pacientes en los tres grupos obtenida con el modelo original y tras aplicar el *leave-one-out*, con valores de clasificación correcta del 78.3% y del 77.1%, respectivamente. Se observa una mejora considerable al pasar de 3 a 6 variables, que será estudiada más adelante.

	Función	
	1	2
ICS_{ST} en V3	.009	.030
ICS_{T_a} en I	.067	-.028
ICS_{T_p} en II	-.037	.016
ICS_{T_p} en V2	-.006	.031
ICS_{ST} en III	-.017	.032
ICS_{ST} en V6	.015	-.034
Const.	.020	.000

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

			Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	19	5	3	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	2	7	9	18
	%	LAD	70.4	18.5	11.1	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	11.1	38.9	50.0	100.0
<i>Leave-one-out</i>	N	LAD	19	5	3	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	2	8	8	18
	%	LAD	70.4	18.5	11.1	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	11.1	44.4	44.4	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (78.3%) y *leave-one-out* (77.1%) utilizando seis índices.

Tabla 4.5: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de seis índices locales.

4.3.3.2 Índices globales

Análogamente a como se hizo para índices locales ahora se muestran los resultados correspondientes a los parámetros ICS de los índices globales. En primer lugar se efectuó el análisis ANOVA (ver tabla 4.16 del apéndice, donde se indica la significación correspondiente a los dos primeros coeficientes de KLT para los diferentes segmentos). Los resultados mostraron que prácticamente todos los índices, excepto en las derivaciones V5 y V6, fueron significativos.

Los resultados del análisis discriminante multivariado se muestran a continuación. En la tabla 4.6(a) se indican los coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para los parámetros de índices globales. Las variables que resultaron ser en conjunto más significativas fueron los parámetros ICS del coeficiente de KLT de primer orden del segmento ST en la derivación I ($ICS_{\alpha_0^{ST}}$ en I), del coeficiente de KLT de primer orden del complejo QRS en la derivación V2 ($ICS_{\alpha_0^{QRS}}$ en V2) y del coeficiente de KLT de tercer orden de la onda T en la derivación I ($ICS_{\alpha_2^T}$ en I). De nuevo podemos ver que las variables implicadas en el análisis (las seleccionadas para formar las funciones discriminantes), corresponden a medidas de diferentes segmentos del ECG (segmento ST, complejo QRS y onda T), efectuadas sobre derivaciones *cuasi-ortogonales*. En la tabla 4.6(b) se pueden ver los resultados de clasificación. Se obtuvo la clasificación correcta del 81.9% de los pacientes con el modelo original y del 80.7% mediante *leave-one-out*, consiguiéndose en torno a un 8% de mejora en la clasificación con respecto a los valores obtenidos mediante los parámetros ICS de índices locales.

Ahora podemos ver cómo mejora la clasificación cuando se emplean 6 variables en el análisis discriminante. En la tabla 4.7(a) se muestran los 6 coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para los parámetros de índices globales y en la tabla 4.7(b) se pueden ver los resultados de clasificación de los pacientes en los tres grupos obtenida con el modelo original y *leave-one-out* con valores de clasificación correcta del 86.7% y del 83.1%, respectivamente.

4.3.4 Análisis discriminante utilizando como variables $\Delta index$

En detección de isquemia no cabe duda que la definición y uso del parámetro ICS sea adecuada dado que contempla tanto las variaciones inducidas durante el proceso de isquemia como las variaciones normales presentes cuando no hay isquemia (registros ECG de control). Sin

	Función	
	1	2
$ICS_{\alpha_0^{ST}}$ en I	.044	.023
$ICS_{\alpha_0^{QRS}}$ en $V2$	-.029	.042
$ICS_{\alpha_2^T}$ en I	-.042	-.087
Const.	.024	-.117

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

		Arteria	Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	20	3	4	27
		RCA	1	36	1	38
		LCX	1	5	12	18
	%	LAD	74.1	11.1	14.8	100.0
		RCA	2.6	94.7	2.6	100.0
		LCX	5.6	27.8	66.7	100.0
Leave-one-out	N	LAD	20	3	4	27
		RCA	2	35	1	38
		LCX	1	5	12	18
	%	LAD	74.1	11.1	14.8	100.0
		RCA	5.3	92.1	2.6	100.0
		LCX	5.6	27.8	66.7	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (81.9%) y *leave-one-out* (80.7%) utilizando tres índices.

Tabla 4.6: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de tres índices globales.

	Función	
	1	2
$ICS_{\alpha_0^{ST}}$ en I	-.041	-.007
$ICS_{\alpha_0^{QRS}}$ en $V2$.024	-.038
$ICS_{\alpha_2^T}$ en I	.039	.064
$ICS_{\alpha_3^{ST}}$ en $V2$	-.034	.134
$ICS_{\alpha_3^T}$ en I	.038	.029
$ICS_{\alpha_0^{STT}}$ en $V1$.011	.016
Const.	-.063	-.014

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

		Arteria	Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	22	2	3	27
		RCA	1	37	0	38
		LCX	1	4	13	18
	%	LAD	81.5	7.4	11.1	100.0
		RCA	2.6	97.4	.0	100.0
		LCX	5.6	22.2	72.2	100.0
leave-one-out	N	LAD	21	2	4	27
		RCA	2	35	1	38
		LCX	1	4	13	18
	%	LAD	77.8	7.4	14.8	100.0
		RCA	5.3	92.1	2.6	100.0
		LCX	5.6	22.2	72.2	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (86.7%) y *leave-one-out* (83.1%) utilizando seis índices.

Tabla 4.7: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables los parámetros ICS de seis índices globales.

embargo, cuando se desea hacer una clasificación de los pacientes en función de la arteria ocluida, parece lógico pensar que sean las variaciones de los índices ($\Delta index$) y no sus parámetros ICS ,

las variables que permitan una mejor discriminación, puesto que la información contenida en el registro de control (e incluida en la definición del parámetro de sensibilidad) es independiente de la arteria ocluida (el registro de control es previo a la intervención de angioplastia, y por tanto a la oclusión). Por tanto, parece más interesante analizar las variaciones de los diferentes índices ($\Delta index$) para estudiar su capacidad de separación de los tres grupos de pacientes (con oclusión coronaria en LAD, RCA o LCX) de forma análoga a como se ha hecho previamente para sus parámetros *ICS* (García et al., 1998c,d).

4.3.4.1 Índices locales

Para estudiar las diferencias entre las medias de los grupos se hizo el análisis ANOVA y los resultados de significación (p) se muestran en el apéndice (ver tabla 4.17). Algunos índices, en algunas derivaciones, son altamente significativos, especialmente para los parámetros del nivel de ST y amplitud de onda T, como sucedía cuando se tomaba como variables los parámetros *ICS*. Por contra, el intervalo QT sólo fue significativo en la derivación V2, la duración del complejo QRS en las derivaciones V3 y V5, y la posición de la onda T en las derivaciones V2, V3 y II.

Los resultados del análisis discriminante obtenidos se presentan a continuación. En la tabla 4.8(a) se muestran los coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para las variaciones de índices locales. Las variables que resultaron ser en conjunto más significativas fueron las variaciones del nivel de ST medido en la derivación V3 (ΔST en V3), de la amplitud de la onda T en la derivación I (ΔT_a en I) y del nivel de ST medido en la derivación III (ΔST en III). Finalmente en la tabla 4.8(b) se presentan los resultados de clasificación de los pacientes en los tres grupos obtenida con el modelo original y *leave-one-out*. Se obtuvo la clasificación correcta del 83.1% de los pacientes con el modelo original y del 75.9% de los pacientes mediante *leave-one-out*. Se puede observar en torno a un 4% de mejora en la clasificación al pasar de los parámetros *ICS* de los índices a sus variaciones ($\Delta index$).

A continuación se repiten los mismos análisis efectuados en el caso de considerar 6 coeficientes en las funciones discriminantes. En la tabla 4.9(a) se muestran los 6 coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para las variaciones de índices locales y en la tabla 4.9(b) se

	Función	
	1	2
ΔST en V3	.003	.005
ΔT_a en I	.005	-.004
ΔST en III	-.001	.006
Const.	.078	-.522

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

	Arteria	Predicción			Total	
		LAD	RCA	LCX		
Original	N	LAD	22	1	4	27
		RCA	0	35	3	38
		LCX	0	6	12	18
	%	LAD	81.5	3.7	14.8	100.0
		RCA	.0	92.1	7.9	100.0
		LCX	.0	33.3	66.7	100.0
Leave-one-out	N	LAD	19	3	5	27
		RCA	1	32	5	38
		LCX	0	6	12	18
	%	LAD	70.4	11.1	18.5	100.0
		RCA	2.6	84.2	13.2	100.0
		LCX	.0	33.3	66.7	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (83.1%) y *leave-one-out* (75.9%), utilizando tres índices.

Tabla 4.8: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de tres índices locales ($\Delta index$).

presentan los resultados de clasificación obtenida con el modelo original y *leave-one-out* con valores de clasificación correcta del 89.2% y del 85.5%, respectivamente.

	Función	
	1	2
ΔST en V3	.003	.006
ΔT_a en I	.005	-.002
ΔST en III	-.003	.005
ΔST en V1	-.003	.002
ΔT_p en V2	.001	.016
ΔQRS_d en V5	.015	-.007
Const.	.073	-.076

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

	Arteria	Predicción			Total	
		LAD	RCA	LCX		
Original	N	LAD	22	2	3	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	1	2	15	18
	%	LAD	81.5	7.4	11.1	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	5.6	11.1	83.3	100.0
Leave-one-out	N	LAD	20	2	5	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	2	2	14	18
	%	LAD	74.1	7.4	18.5	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	11.1	11.1	77.8	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (89.2%) y *leave-one-out* (85.5%) utilizando seis índices.

Tabla 4.9: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de seis índices locales ($\Delta index$).

4.3.4.2 Índices globales

A continuación se muestran los resultados cuando se incluyeron las variaciones ($\Delta index$) de los índices globales para estudiar su capacidad de discriminación, en primer lugar mediante el uso de tres índices y más adelante de seis. El análisis ANOVA indicó que prácticamente todos los índices, excepto en las derivaciones V5 y V6, fueron significativos, como ya sucedió al analizar los correspondientes parámetros *ICS* (ver significación (p) obtenida para algunas de las variables de variaciones de índices globales en la tabla 4.18 del apéndice).

Al aplicar el análisis discriminante multivariado se obtuvieron los siguientes resultados. Las variables que resultaron ser en conjunto más significativas fueron las variaciones del coeficiente de KLT de primer orden del complejo ST-T en la derivación I ($\Delta\alpha_0^{STT}$ en *I*), del coeficiente de KLT de primer orden del complejo QRS en la derivación V3 ($\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *V3*) y del coeficiente de KLT de primer orden del complejo QRS en la derivación I ($\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *I*). En la tabla 4.10(a) se muestran los coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos, y en la tabla 4.10(b) se presentan los resultados de clasificación. Se obtuvo la clasificación correcta del 85.5% de los pacientes con el modelo original y del 83.1% con el *leave-one-out*. De nuevo se obtiene mejora en la clasificación mediante las variaciones de índices globales ($\Delta index$) respecto a sus parámetros *ICS* aunque no fue tan importante como en el caso de variables locales.

Análogamente podemos ver cómo mejora la clasificación cuando se emplean 6 variables en el análisis discriminante. En la tabla 4.11(a) se muestran los 6 coeficientes de las funciones discriminantes lineales obtenidos para las variaciones de índices globales, donde se aprecia el resultado curioso de la eliminación de una de las variables incluidas cuando se consideraban sólo tres variables en el análisis ($\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *V3* es substituida por $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *V2*). En la tabla 4.11(b) se indican los resultados de clasificación obtenida con el modelo original y *leave-one-out* con valores de clasificación correcta del 91.6% y del 90.4%, respectivamente.

4.3.5 Dependencia de las tasas de clasificación correcta con el número de variables de predicción y resumen de resultados

La dependencia de las tasas de clasificación correcta (considerando el método *leave-one-out*) como función del número de variables tomadas en el modelo discriminante se representa en

	Función	
	1	2
$\Delta\alpha_0^{STT}$ en <i>I</i>	-1.395	2.328
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ en <i>V3</i>	1.358	1.815
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ en <i>I</i>	.759	5.605
Const.	.026	.226

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

		Arteria	Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	20	5	2	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	0	4	14	18
	%	LAD	74.1	18.5	7.4	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	.0	22.2	77.8	100.0
Leave-one-out	N	LAD	18	5	4	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	0	4	14	18
	%	LAD	66.7	18.5	14.8	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	.0	22.2	77.8	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (85.5%) y *leave-one-out* (83.1%) utilizando tres índices.

Tabla 4.10: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de tres índices globales ($\Delta index$).

	Función	
	1	2
$\Delta\alpha_0^{STT}$ en <i>I</i>	-.956	2.188
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ en <i>V2</i>	1.930	1.835
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ en <i>I</i>	2.500	8.221
$\Delta\alpha_3^{ST}$ en <i>V2</i>	-11.413	-13.508
$\Delta\alpha_3^{QRS}$ en <i>III</i>	1.464	-4.002
$\Delta\alpha_2^T$ en <i>V3</i>	.398	-.781
Const.	-.034	.337

(a) Coeficientes de las funciones discriminantes.

		Arteria	Predicción			Total
			LAD	RCA	LCX	
Original	N	LAD	23	2	2	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	0	2	16	18
	%	LAD	85.2	7.4	7.4	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	.0	11.1	88.9	100.0
Leave-one-out	N	LAD	22	3	2	27
		RCA	0	37	1	38
		LCX	0	2	16	18
	%	LAD	81.5	11.1	7.4	100.0
		RCA	.0	97.4	2.6	100.0
		LCX	.0	11.1	88.9	100.0

(b) Clasificación correcta mediante el modelo original (91.6%) y *leave-one-out* (90.4%) utilizando seis índices.

Tabla 4.11: Coeficientes de las funciones discriminantes lineales y clasificación obtenida utilizando como variables las variaciones de seis índices globales ($\Delta index$).

la figura 4.5. En ella se muestran los resultados obtenidos con los parámetros *ICS* y con las variaciones de índices locales y globales ($\Delta index$). Las tasas de clasificación correcta siempre

fueron mejores al utilizar como variables las variaciones de los índices ($\Delta index$) que al tomar sus correspondientes parámetros ICS . Además los índices globales de KLT siempre lograron tasas de clasificación correcta mayores que los índices locales (al menos de un 5%). Puede verse que es posible alcanzar un 80% de clasificación correcta utilizando 2 índices de KLT, mientras que es necesario el uso de 4 índices locales para alcanzar ese mismo porcentaje. Con seis índices globales puede llegar a superarse el 90% de clasificación correcta.

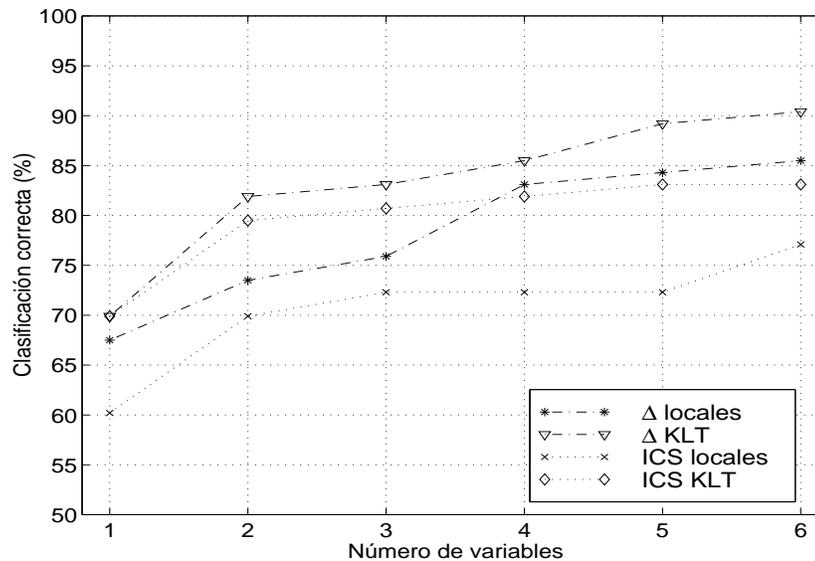


Figura 4.5: Dependencia del porcentaje de clasificación correcta con el número de variables de predicción.

Los resultados de sensibilidad (SE) y especificidad (SP), correspondientes al método *leave-one-out*, para las variaciones de los diferentes índices y lugares de oclusión se detallan en la tabla 4.12. La mejor sensibilidad se obtuvo siempre (en todos los esquemas de clasificación) para las oclusiones en la arteria RCA, y la mejor especificidad en las de la arteria LAD. Las oclusiones en la arteria LCX fueron las más difíciles de detectar y clasificar correctamente. La mayoría de los errores de clasificación provinieron de los emparejamientos de las oclusiones LCX-RCA y LCX-LAD, y más en concreto, de oclusiones en la arteria LCX incorrectamente clasificadas como RCA y oclusiones en la LAD clasificadas como LCX. A modo de resumen mostramos en la tabla 4.13 los índices (desde el paso 1 hasta el 6) que sucesivamente entraron como variables con mayor poder predictivo en las funciones discriminantes (cuando se tomaron como variables las variaciones de los índices ($\Delta index$)). Esta tabla no representa a los seis índices

Arteria	Δ_{local} - 3 var.		Δ_{local} - 6 var.		Δ_{KLT} - 3 var.		Δ_{KLT} - 6 var.	
	SE	SP	SE	SP	SE	SP	SE	SP
LAD	70.37	95.00	74.07	90.91	66.67	100.00	81.48	100.00
RCA	84.21	78.05	97.37	90.24	97.37	80.43	97.37	88.10
LCX	66.67	54.55	77.78	70.00	77.78	73.68	88.89	84.21

Tabla 4.12: Resumen de resultados de clasificación (sensibilidad, SE, y especificidad, SP) para las variaciones de índices locales y globales utilizando 3 y 6 variables de predicción.

con mayor capacidad de discriminación individual, sino la mejor combinación de índices en cada paso para separar los grupos (a partir del paso 4, se considera $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en V2 en lugar de $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en V3, como ya hemos comentado previamente). Por supuesto, el primer índice en cada grupo, sí representa al de mayor capacidad de discriminación absoluta. En ella puede observarse, como ya se ha descrito, que las variables que componen las funciones discriminantes corresponden a índices medidos en distintos segmentos del ECG, incluyendo información del segmento ST, onda T y complejo QRS. Además dichos índices se encuentran medidos en derivaciones que son *cuasi-ortogonales* y no contienen información redundante. Si analizamos en mayor detalle las variables relacionadas con los índices de KLT que aparecen en la tabla, podemos ver que la mitad de índices hacen referencia a la depolarización (complejo QRS) y la otra mitad a la repolarización (complejo ST-T, incluyendo tanto segmento ST como onda T); además los índices de una misma región corresponden a derivaciones *cuasi-ortogonales*: $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en V3/V2, $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en I y $\Delta\alpha_3^{QRS}$ en III. Para la repolarización, $\Delta\alpha_3^{ST}$ en V2 y $\Delta\alpha_2^T$ en V3, podría pensarse, en principio, que corresponden a derivaciones muy correladas, pero ha de tenerse en cuenta que cada variable referencia a una región temporal bien distinta dentro de la repolarización (segmento ST y onda T, respectivamente). Si se siguen considerando más variables en el análisis (que tienden a incluir información con la menor redundancia posible respecto a las variables ya contempladas), las tasas de clasificación correcta mejoran ligeramente, pero menos para el método *leave-one-out* (debido a que el modelo comienza a estar “sobre-dimensionado”). Como ejemplo, podemos decir que si se añaden tres variables globales más al modelo ($\Delta\alpha_3^{STT}$ en I, $\Delta\alpha_2^{ST}$ en V2 y $\Delta\alpha_2^{QRS}$ en V3) para un total de nueve, la clasificación correcta obtenida con el modelo original y *leave-one-out* alcanza valores del 94.0% y del 91.6%, respectivamente.

El patrón de cambios más característico encontrado en las variaciones de los diferentes índices

Paso	Variables	
	locales	KLT
1	ΔST (V3)	$\Delta\alpha_0^{STT}$ (I)
2	ΔT_a (I)	$\Delta\alpha_0^{QRS}$ (V3/V2)
3	ΔST (III)	$\Delta\alpha_0^{QRS}$ (I)
4	ΔST (V1)	$\Delta\alpha_3^{ST}$ (V2)
5	ΔT_p (V2)	$\Delta\alpha_3^{QRS}$ (III)
6	ΔQRS_d (V5)	$\Delta\alpha_2^T$ (V3)

Tabla 4.13: Variables que compusieron las funciones discriminantes.

que constituyen las variables de predicción seleccionadas en las diversas funciones discriminantes se muestran en la tabla 4.14. El porcentaje de pacientes que mostraron incremento en la variable ($\Delta index > 0$, representado como \uparrow) o descenso ($\Delta index < 0$, representado como \downarrow) se indica en la misma. Esta información puede ser útil dado que indica de forma orientativa, para las variables con mayor capacidad de separación entre grupos, qué comportamiento experimentan en cada grupo coronario.

$\Delta index$	LAD	RCA	LCX
ΔST in V3	\uparrow 88.9%	\downarrow 78.9%	\downarrow 83.4%
ΔT_a in I	\uparrow 70.4%	\downarrow 94.7%	\uparrow 55.6%
ΔST in III	\downarrow 88.9%	\uparrow 92.1%	\downarrow 55.6%
ΔST in V1	\uparrow 70.4%	\uparrow 55.3%	\downarrow 77.8%
ΔT_p in V2	\downarrow 92.6%	\uparrow 50.0%	\downarrow 94.4%
ΔQRS_d in V5	\uparrow 77.8%	\downarrow 73.7%	\uparrow 61.1%
$\Delta\alpha_0^{STT}$ in I	\uparrow 81.5%	\downarrow 100%	\uparrow 66.7%
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ in V3	\downarrow 77.8%	\uparrow 71.0%	\uparrow 94.4%
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ in I	\downarrow 63.0%	\uparrow 78.9%	\uparrow 100%
$\Delta\alpha_3^{ST}$ in V2	\uparrow 63.0%	\uparrow 57.9%	\uparrow 55.6%
$\Delta\alpha_3^{QRS}$ in III	\downarrow 92.6%	\uparrow 94.7%	\downarrow 55.6%
$\Delta\alpha_0^{QRS}$ in V2	\downarrow 81.5%	\uparrow 71.0%	\uparrow 100%
$\Delta\alpha_2^T$ in V3	\uparrow 66.7%	\uparrow 57.9%	\downarrow 66.7%

Tabla 4.14: Patrón de cambios más característico encontrado en los diferentes índices que constituyen las variables de predicción.

Como última prueba, se consideró la combinación de índices locales y de KLT en el análisis discriminante. Los resultados no proporcionaron mejora respecto a los obtenidos utilizando únicamente índices globales. La combinación de las tres variables $\Delta\alpha_0^{STT}$ en I, ΔST en V3 y $\Delta\alpha_2^{ST}$ en V2 lograron un 83.1% de clasificación correcta y la combinación de las seis variables

$\Delta\alpha_0^{STT}$ en I, ΔST en V3, $\Delta\alpha_2^{ST}$ en V2, $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en I, $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en V2 y ΔQRS_d en V5 permitieron un 90.4% de pacientes correctamente clasificados, es decir, los mismos porcentajes previamente logrados utilizando sólo índices globales.

4.4 Discusión

En el estudio de cómo los grupos coronarios reflejaron las variaciones isquémicas en las diferentes derivaciones, se encontró que los pacientes con oclusión en la arteria LAD mostraron las mayores variaciones (mayores valores en ICS) en las derivaciones V2, V3 y V4. Las oclusiones en la RCA se reflejaron mejor en II, aVF y III, y las oclusiones en LCX lo hicieron por igual en todas las derivaciones. Este hecho hace que las derivaciones que han mostrado mayor sensibilidad para reflejar las variaciones isquémicas, y posteriormente también un mayor poder discriminante, constituyan una fuente de mayor información que otras con menor sensibilidad y capacidad de separación de grupos (por ejemplo V1, V4, V5, V6).

En la comparación de índices locales (ST , T_a , T_p , QRS_d , QT) y globales (α_i^{QRS} , α_i^{STT} , α_i^{ST} y α_i^T) en la discriminación de los grupos de oclusión, los índices de KLT se mostraron como mejores variables de predicción (86% vs. 76% en tres índices, y 90% vs. 83% en seis índices, al considerar como variables las variaciones de los índices) (García et al., 1998c,d). Los índices de KLT extraen más información de los segmentos de la señal de lo que lo hacen los índices locales de puntos aislados de la misma, y son por tanto capaces de presentar una mayor sensibilidad y una respuesta más temprana a los cambios isquémicos como hemos visto en capítulos previos, y también de conseguir una mejor clasificación del lugar de oclusión como hemos comprobado en éste. Esto puede ser consecuencia del hecho de que el proceso isquémico aparece reflejado y se extiende, no sólo en puntos aislados del ECG, sino en una región del mismo; por tanto, cuanto mayor sea la información extraída de la señal mayor será la posibilidad de detección e identificación de la oclusión. Esto además estaría en concordancia con el resultado de que las variables de predicción que han intervenido en las funciones discriminantes están relacionadas con medidas en diferentes intervalos del ECG (incluyendo segmento ST, complejo QRS y onda T) y medidas en derivaciones cuasi-ortogonales (evitando la redundancia de información en lo posible).

La clasificación de las oclusiones en la arteria LCX fue la más problemática. La mayoría de los errores de clasificación provinieron de los emparejamientos de las oclusiones LCX-RCA y LCX-LAD, y más concretamente, de oclusiones en la arteria LCX incorrectamente clasificadas como RCA y oclusiones en la LAD clasificadas como LCX. Este hecho refleja la variabilidad anatómica en la arteria circunfleja de unos pacientes a otros, que incrementa aún más la variabilidad en el patrón isquémico esperado para un tipo de oclusión dado.

No cabe duda que lograr un 100% de clasificación correcta sería algo casi imposible de obtener. Las diferencias en forma de la caja torácica, tamaño y localización de las arterias y pequeños vasos, la existencia e influencia de flujos colaterales, etc. hacen difícil generalizar el ECG esperado para una oclusión dada y por tanto su identificación (Birnbaum y Sclarovsky, 1997). Sin embargo, los resultados obtenidos de este estudio tienen su importancia en el sentido de que podría ser de utilidad, en una situación en que se desconoce la localización de la arteria afectada, disponer de algún tipo de estimación no invasiva de la oclusión (midiendo los diversos índices en aquellas derivaciones que se han mostrado buenos predictores de clasificación) y correlar esta información con los resultados obtenidos mediante otras técnicas.

4.5 Conclusiones

En este capítulo se han estudiado las propiedades espaciales de los cambios isquémicos inducidos por la oclusión prolongada de una arteria coronaria, con el objeto de identificar la arteria ocluida mediante la información obtenida de las diferentes medidas realizadas sobre el ECG. Para ello, se han considerado índices convencionalmente utilizados en la práctica clínica basados en medidas en puntos específicos del ECG, y otros índices globales derivados de la KLT, que integran información de segmentos de la señal, y que ya han sido descritos en capítulos precedentes.

Se ha analizado la capacidad de separación de los tres grupos de pacientes atendiendo a la arteria ocluida durante PTCA (LAD, RCA y LCX). En primer lugar se estudiaron los índices de forma individual (univariada) para estimar las diferencias entre los grupos, pero los resultados mostraron la necesidad de llevar a cabo un análisis discriminante multivariado tomando como variables diferentes medidas de índices de isquemia, en diferentes derivaciones.

Se ha demostrado que el uso de diferentes medidas efectuadas sobre el ECG (correspondientes a diferentes intervalos de un mismo latido, incluyendo información de la depolarización y la repolarización) y en derivaciones cuasi-ortogonales, ha permitido obtener elevadas tasas de clasificación correcta de la arteria ocluida en pacientes sometidos a PTCA. Por tanto, los índices basados en medidas sobre el ECG han mostrado su utilidad para la correcta identificación de la arteria en el caso estudiado.

Se han considerado tanto los parámetros ICS como las variaciones, $\Delta index$, de los índices de isquemia, y los mejores resultados de clasificación se han obtenido para las variaciones de los índices (en general, más de un 5% de mejora respecto al uso de los parámetros ICS). Además, los índices globales de KLT son los que mejor poder discriminante han evidenciado: con tres índices locales (ΔST en $V3$, ΔT_a en I y ΔST en III) se logró clasificar correctamente el 76% de las oclusiones, mientras que con el mismo número de índices globales ($\Delta \alpha_0^{STT}$ en I , $\Delta \alpha_0^{QRS}$ en $V3$ y $\Delta \alpha_0^{QRS}$ en I) se alcanzó el 83%. Incrementando a seis el número de variables incluidas en el análisis discriminante se consiguieron valores de 85% y 90% de clasificación correcta para los índices locales y globales, respectivamente.

Las oclusiones de la arteria LCX fueron las más difíciles de identificar. La mayoría de los errores de clasificación provinieron de oclusiones en la arteria LCX incorrectamente clasificadas como RCA y oclusiones en la LAD clasificadas como LCX.

El hecho de que diferentes segmentos del ECG (complejo QRS, segmento ST y onda T) se hayan visto involucrados en las funciones discriminantes sugiere la necesidad de incluir más medidas que la clásicamente utilizada del segmento ST para una mejor caracterización de los cambios isquémicos.

4.6 Apéndice

4.6.1 Resultados del análisis ANOVA

A continuación se presentan, en una serie de tablas, los principales resultados del análisis ANOVA obtenidos para determinar la separación entre los tres grupos coronarios. Las variables incluidas en el análisis univariado corresponden a los parámetros ICS y a las variaciones ($\Delta index$) de los diferentes índices de isquemia, tanto locales como globales derivados de la KLT.

p	V1	V2	V3	V4	V5	V6	I	II	III
ICS_{ST}	.142	< .001	< .001	< .001	.044	.733	< .001	< .001	< .001
ICS_{QT}	.941	.286	.827	.741	.785	.033	.714	.798	.171
ICS_{QRS_d}	.776	.543	.062	.563	.001	.451	.178	.644	.971
ICS_{T_p}	.433	.115	.215	.109	.620	.015	.825	.003	.894
ICS_{T_a}	.066	< .001	< .001	< .001	.044	.733	< .001	.002	< .001

Tabla 4.15: Significación (p) para los parámetros ICS de los índices locales.

p	V1	V2	V3	V4	V5	V6	I	II	III
$ICS_{\alpha_0^{QRS}}$.013	< .001	< .001	.006	.282	.006	.001	< .001	< .001
$ICS_{\alpha_1^{QRS}}$.986	< .001	< .001	< .001	.558	.058	< .001	.003	< .001
$ICS_{\alpha_0^{STT}}$.007	< .001	< .001	< .001	.076	.083	< .001	< .001	< .001
$ICS_{\alpha_1^{STT}}$.009	.001	< .001	.004	.473	.172	< .001	.013	.001
$ICS_{\alpha_0^{ST}}$.029	< .001	< .001	< .001	.311	.212	< .001	.011	< .001
$ICS_{\alpha_1^{ST}}$.067	< .001	< .001	< .001	.420	.296	< .001	.071	.011
$ICS_{\alpha_0^T}$.011	< .001	< .001	< .001	.221	.163	< .001	< .001	< .001
$ICS_{\alpha_1^T}$.011	.002	< .001	.001	.734	.206	.004	.051	.010

Tabla 4.16: Significación (p) para los parámetros ICS de diferentes índices globales.

p	V1	V2	V3	V4	V5	V6	I	II	III
ΔST	.015	< .001	< .001	< .001	.321	.207	< .001	< .001	< .001
ΔQT	.190	.011	.165	.679	.413	.089	.834	.624	.525
ΔQRS_d	.978	.793	.022	.114	< .001	.791	.109	.426	.162
ΔT_p	.245	.002	.012	.142	.583	.198	.417	.015	.475
ΔT_a	.001	< .001	< .001	< .001	.004	.218	< .001	.001	< .001

Tabla 4.17: Significación (p) para las variaciones ($\Delta index$) de los índices locales.

p	V1	V2	V3	V4	V5	V6	I	II	III
$\Delta\alpha_0^{QRS}$.009	< .001	< .001	< .001	.615	.003	< .001	< .001	< .001
$\Delta\alpha_1^{QRS}$.034	< .001	< .001	< .001	.065	.060	< .001	.001	< .001
$\Delta\alpha_0^{STT}$.001	< .001	< .001	< .001	.011	.094	< .001	< .001	< .001
$\Delta\alpha_1^{STT}$.007	< .001	< .001	< .001	.417	.059	< .001	.002	< .001
$\Delta\alpha_0^{ST}$.005	< .001	< .001	< .001	.125	.040	< .001	< .001	< .001
$\Delta\alpha_1^{ST}$.078	< .001	< .001	.006	.349	.411	< .001	.027	< .001
$\Delta\alpha_0^T$.001	< .001	< .001	< .001	.025	.228	< .001	< .001	< .001
$\Delta\alpha_1^T$.014	.001	< .001	< .001	.672	.284	.029	.037	.005

Tabla 4.18: Significación (p) para las variaciones ($\Delta index$) de diferentes índices globales.

4.6.2 Diagramas de dispersión de grupos

A continuación se muestran, en una serie de figuras, los diagramas de dispersión de grupos obtenidos al clasificar los pacientes de los tres grupos coronarios. Las variables consideradas en la clasificación corresponden a los parámetros ICS y a las variaciones ($\Delta index$) de los diferentes índices de isquemia, tanto locales como globales derivados de la KLT, cuando se incluyen tres y seis variables.

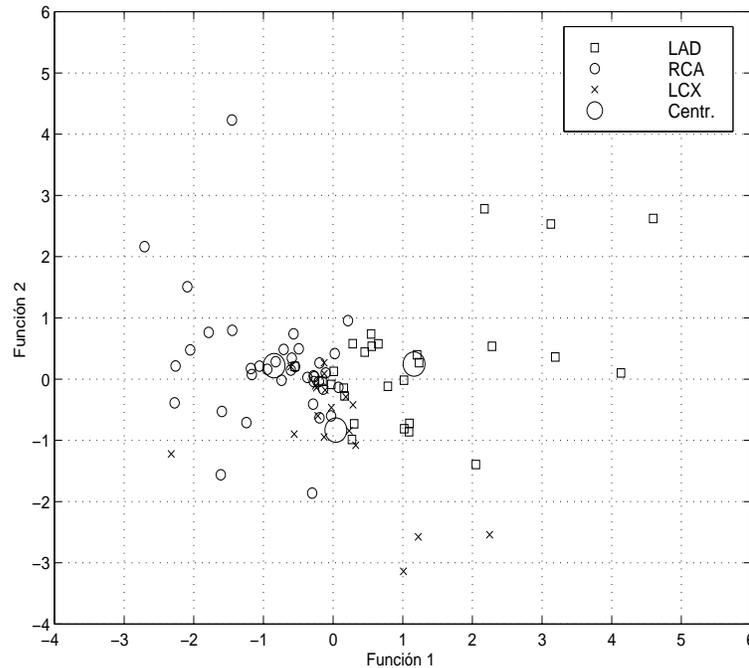


Figura 4.6: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas mediante los parámetros ICS utilizando tres índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).

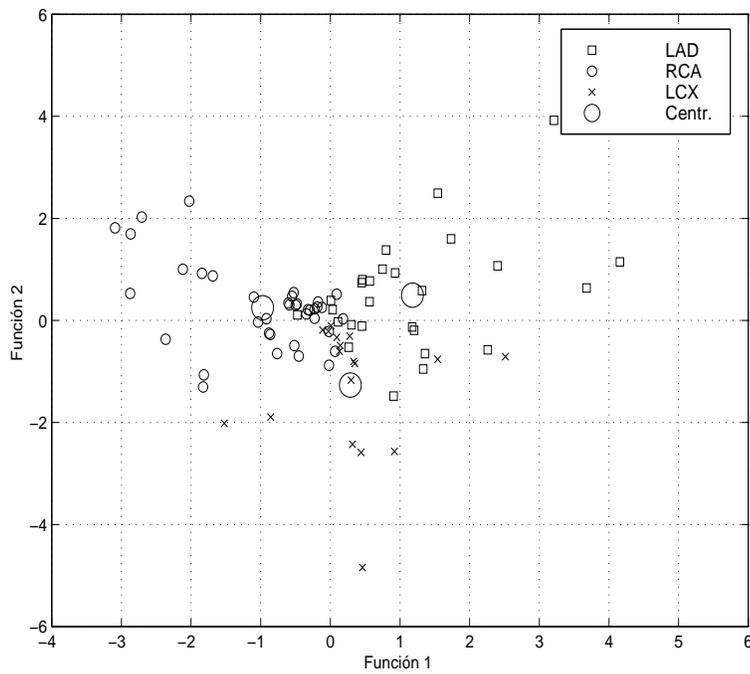


Figura 4.7: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando seis índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).

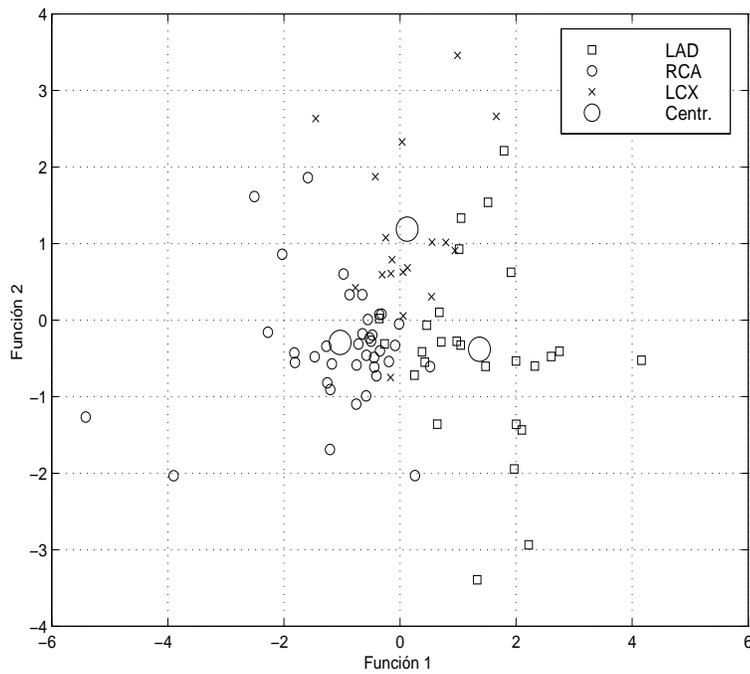


Figura 4.8: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando tres índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.

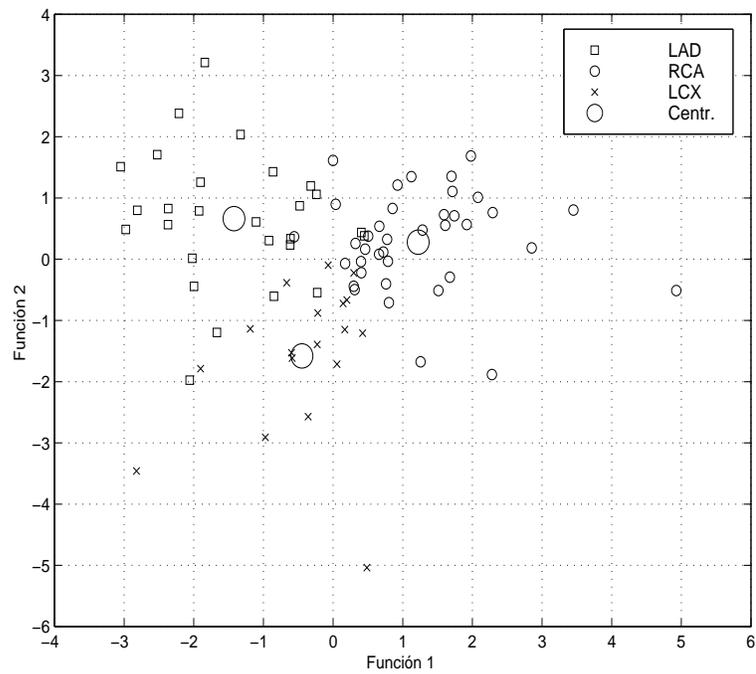


Figura 4.9: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para los parámetros ICS utilizando seis índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.

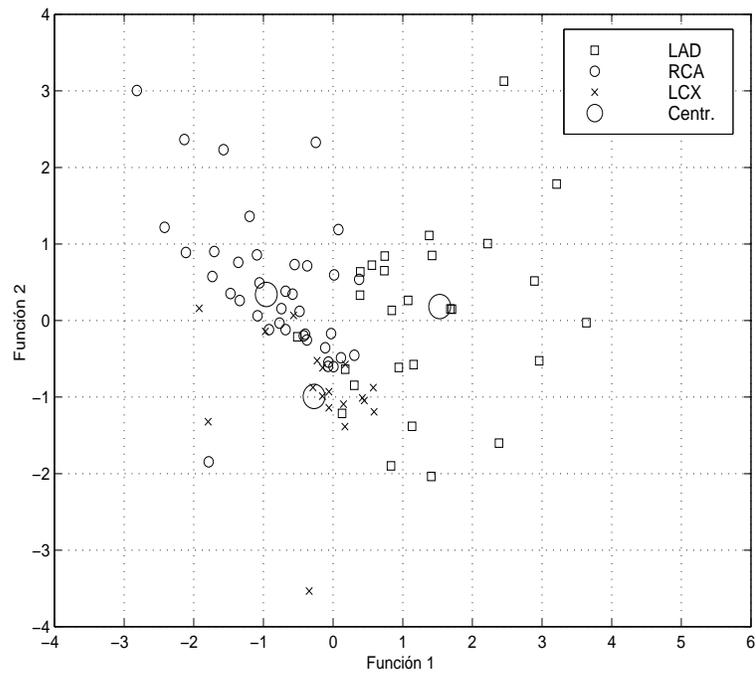


Figura 4.10: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas mediante las variaciones ($\Delta index$) utilizando tres índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).

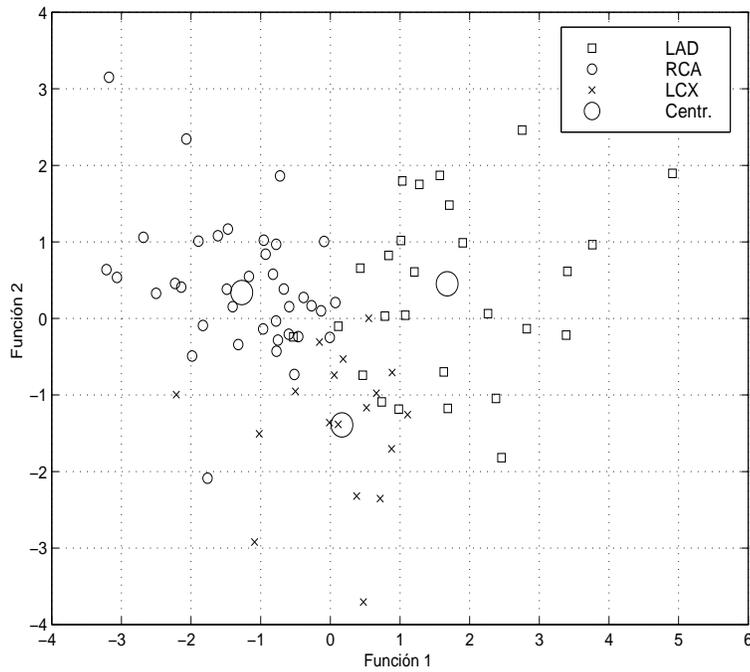


Figura 4.11: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando seis índices locales. Se muestran además los centroides de grupo (Centr.).

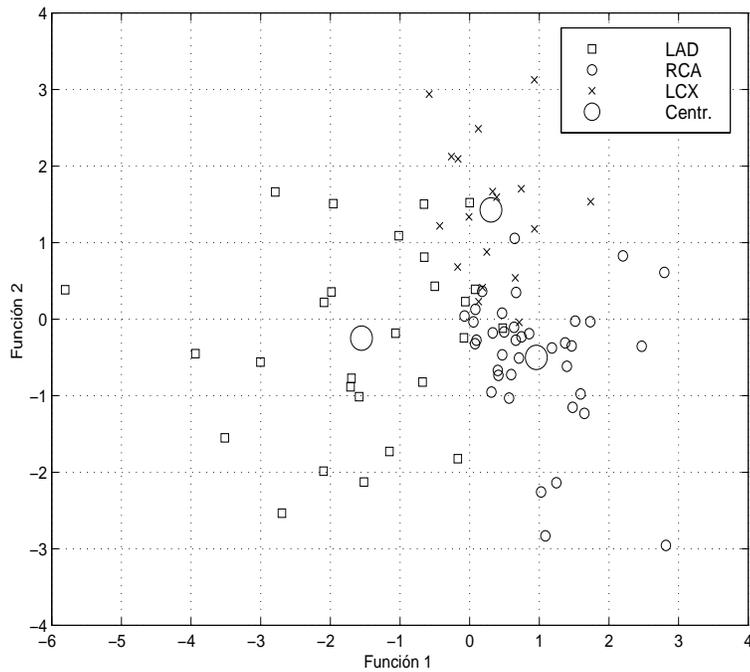


Figura 4.12: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando tres índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.

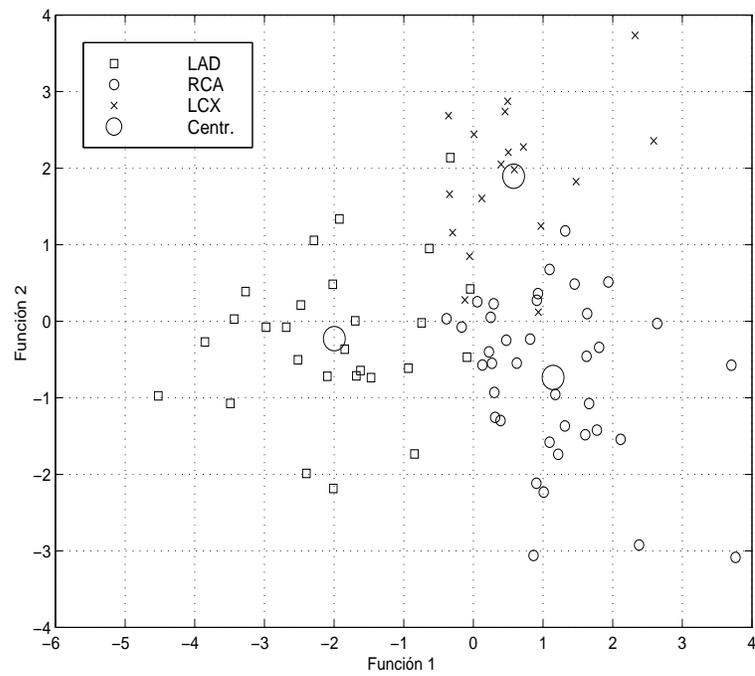


Figura 4.13: Clasificación mediante funciones discriminantes obtenidas para las variaciones ($\Delta index$) utilizando seis índices globales. Se muestran además los centroides de grupo.

Capítulo 5

Detector de isquemia

En este capítulo se propone la implementación de un detector automático de eventos isquémicos basado en la técnica de la transformada de Karhunen-Loève. Como hemos visto en los capítulos precedentes, los índices de isquemia derivados de la KLT han presentado un comportamiento superior al de los índices tradicionales en cuanto a sensibilidad se refiere, y tanto en el estudio temporal como espacial de caracterización y detección de las variaciones morfológicas. Nuestro objetivo es que el detector sea capaz de notificar variaciones significativas en la morfología del periodo de repolarización, y en concreto, analizar las variaciones del segmento ST, de la onda T, o de todo el complejo ST-T.

En primer lugar introduciremos el problema de la detección de isquemia de miocardio y cómo ha sido planteado en estudios previos. Después describiremos brevemente algunos esquemas básicos de detección, antes de analizar en mayor detalle el esquema de funcionamiento del detector implementado en la presente tesis, y cómo se desarrolló a partir del procesado de las series de coeficientes la KLT. Para evaluar las prestaciones del detector se utilizará la base de datos *European ST-T database* (Taddei et al., 1992) que dispone de episodios isquémicos anotados por expertos cardiólogos, y se estudiarán y aplicarán diversos criterios de validación. A partir de la salida del sistema de detección, y mediante un estudio de la correlación de la morfología de los episodios isquémicos en el dominio de la KLT, se estudiarán patrones repetitivos de isquemia hallados en algunos de los registros. Finalmente, se analizará el comportamiento del detector en otras bases de datos y se estudiará la influencia de cambios no isquémicos en su funcionamiento,

así como posibles mejoras futuras.

5.1 Introducción

Como se ha descrito en capítulos precedentes la detección temprana de cardiopatía isquémica tiene una gran importancia en la prevención de infarto de miocardio. El número de trabajos relacionados con la detección de isquemia de miocardio es elevado debido a sus importantes implicaciones clínicas, si bien la mayoría de los mismos responde a un mismo patrón de detección. En general, los equipos comerciales basan su sistema de detección en la medida de las variaciones de amplitud registradas en un único punto del ECG respecto a un valor de referencia. El punto sobre el que se mide (generalmente se mide STJ+60ms o STJ+80ms) pertenece al segmento ST y suele referirse a una determinada distancia del inicio del mismo, conocido como punto J. Diferentes técnicas de procesado se aplican posteriormente a los valores medidos para facilitar la detección de las desviaciones respecto a los valores normales y el posterior análisis de los resultados. No obstante, dichos detectores además de medir variaciones de señal de una forma muy localizada (un único punto del ECG), no consideran información de otras regiones del periodo de repolarización que pueden manifestar también cambios relacionados con otros patrones de la isquemia (como las variaciones morfológicas ya citadas en la onda T).

En trabajos anteriores pueden encontrarse diversos algoritmos de análisis de las variaciones del nivel del segmento ST que miden tales desviaciones en el dominio temporal, es decir, directamente sobre la señal (Clark et al., 1980; Gallino et al., 1984) o sobre el ECG promediado cada cierto número de latidos con el objetivo de mejorar la relación señal a ruido (Anderson et al., 1981; Weisner et al., 1982; Nygard et al., 1983; Hubelbank et al., 1984; Jenkins et al., 1984; Hsia et al., 1986; Akselrod et al., 1987; Shook et al., 1987; Jager et al., 1991a).

También se han aplicado diversas transformaciones sobre la señal para detectar isquemia de miocardio. En (Horne et al., 1984), las transformadas discreta del coseno (DCT) y de Fourier (DFT) se estudiaron en la clasificación de diferentes patrones del periodo de repolarización. En (Jager et al., 1992) se aplicó la KLT sobre el segmento ST en detección de desviaciones isquémicas; en este estudio, se lograron elevadas prestaciones en la detección de variaciones del segmento ST, pero el análisis sólo abarcaba una parte del periodo de repolarización (no incluía

la onda T).

Otras técnicas más complejas han sido también utilizadas en estudios previos. En (Silipo et al., 1994) se estudiaron las variaciones del segmento ST mediante el uso de redes neuronales cuyas entradas son la amplitud y pendiente del segmento ST, mientras que en (Silipo et al., 1995) se utilizaron como entradas las componentes principales del complejo ST-T. En (Suzuki y Ono, 1992) se hizo uso de las redes neuronales en combinación con un sistema de reconocimiento para la detección de desviaciones del nivel del segmento ST y variaciones en su pendiente.

En muchos de los trabajos anteriores sólo se presenta la descripción del sistema implementado y no se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de las prestaciones del detector, de modo que en muchas ocasiones no se pueden hacer comparaciones con tales sistemas. La mayoría de detectores citados miden variaciones del segmento ST en un punto del mismo y en ningún caso se ha evaluado rigurosamente la detección de episodios de onda T. En contraste con dichos sistemas, el detector que proponemos permitirá la detección de variaciones experimentadas por la señal ECG a lo largo de un intervalo de la misma (segmento ST, onda T o complejo ST-T). El uso de la KLT aplicada sobre todo el complejo ST-T, por ejemplo, nos permitirá detectar todo tipo de cambios en el proceso de repolarización y por tanto proporcionará una caracterización más amplia de las variaciones asociadas con eventos isquémicos (no sólo provocadas en el segmento ST, sino presentes también en la onda T, como hemos comprobado en capítulos anteriores). Este detector constituye una innovación frente a los detectores de isquemia que incorporan los equipos electrocardiógrafos comerciales, basados en la detección de desviaciones del nivel del segmento ST en un punto del mismo, puesto que permite la caracterización de los cambios morfológicos en toda la región del periodo de repolarización.

5.2 Materiales y métodos

5.2.1 Esquemas básicos de detección

Previamente a presentar el diseño final del detector que será evaluado posteriormente, a continuación describimos muy brevemente otros posibles esquemas de detección más sencillos que fueron tenidos en consideración antes de proceder a implementar sistemas más complejos.

No debe olvidarse que, en la metodología que proponemos, para efectuar la detección de los episodios de isquemia el procesado se efectúa sobre las series de coeficientes de KLT, obtenidas a partir de la señal ECG. Por tanto, debemos tener presentes las características de dichas series y, por ejemplo, será necesario efectuar un remuestreo de las mismas antes de aplicar las posteriores etapas de procesado (dado que no se hallan uniformemente muestreadas puesto que al coeficiente correspondiente a cada latido se le asigna el instante temporal del QRS).

5.2.1.1 Filtro adaptado

Una posible opción consistiría en efectuar la detección mediante un filtro adaptado a la morfología de las variaciones representadas en las series de coeficientes de KLT. De este modo, seleccionaríamos el patrón característico de las variaciones y lo tomaríamos como respuesta impulsional $h(n)$ del filtro adaptado según (Oppenheim y Schaffer, 1989)

$$h(n) = s(-n) \quad (5.1)$$

donde $s(n)$ representa al patrón isquémico libre de ruido en el dominio de la KLT, y filtraríamos las series de coeficientes según se representa en la figura 5.1. Sin embargo, debido a la diversidad

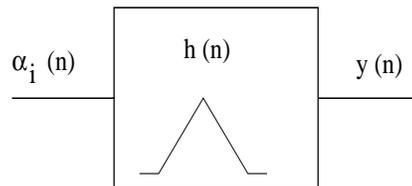


Figura 5.1: Esquema del filtro adaptado cuya entrada son las series de coeficientes de KLT, $\alpha_i(n)$, y cuya respuesta impulsional está adaptada al patrón de isquemia en el dominio de la KLT.

de los cambios del periodo de repolarización asociados con eventos isquémicos de diversas duraciones (desde un minuto a varias decenas) y formas (triangular, cuadrada, trapezoidal, o más complejas) no resultó ser una solución viable. En la figura 5.2 puede verse un ejemplo del efecto del filtro adaptado sobre la primera de las series de coeficientes de KLT para el complejo ST-T en la primera derivación del registro *e0103* de la base de datos *European ST-T database*. En el panel superior se representa la serie de coeficientes $\alpha_0^{STT}(n)$ correspondiente a la primera derivación

y tras ser remuestreada uniformemente, con los episodios isquémicos anotados delimitados por líneas discontinuas. En los dos paneles inferiores se muestran las salidas del filtro adaptado, $y_1(n)$ e $y_2(n)$ correspondientes a dos formas de onda seleccionadas como patrones de isquemia. En el primer caso (panel intermedio), el patrón corresponde a una forma de onda triangular de anchura un minuto, y los episodios aparecen realzados permitiendo una cómoda detección. En el segundo caso (panel inferior), el patrón utilizado corresponde a dos formas de onda triangulares consecutivas de tres minutos de duración cada una y puede apreciarse que la salida generada no posibilita una fácil detección de los episodios de isquemia (sin embargo, este mismo patrón resultó adecuado en la detección de episodios en la segunda derivación del mismo registro, ver serie $\alpha_0^{STT}(n)$ en el primer panel de la figura 5.3). Este ejemplo permite ilustrar la dificultad en la selección de la morfología y duración del patrón isquémico para diseñar el filtro adaptado.

5.2.1.2 Etapa derivadora paso-bajo

Otra opción consiste en medir las variaciones a partir de una secuencia del procesado de las series de KLT que incluya una etapa derivadora para realzar los cambios isquémicos. Se propuso el diseño simple de un detector que hacía uso de la etapa derivadora (García et al., 1997b; Laguna et al., 1998a), con un esquema de procesado de las series de coeficientes de KLT que constaba de las siguientes etapas

- Remuestreo de las series ($f_s=2$ Hz), para disponer de las series uniformemente muestreadas.
- Filtro diferenciador paso-bajo ($f_c=0.02$ Hz), con el objeto de reducir el ruido de alta frecuencia presente en las series de KLT y realzar las variaciones de las mismas, además de eliminar la componente de continua.
- Rectificador de las series.
- Filtro *moving average* (Box car, $L=60$ s), para enfatizar las variaciones (suavizar la señal filtrada y englobar picos muy próximos).
- Cuadrado de la señal, con el objeto de destacar más los picos en las series filtradas, correspondientes a episodios isquémicos.

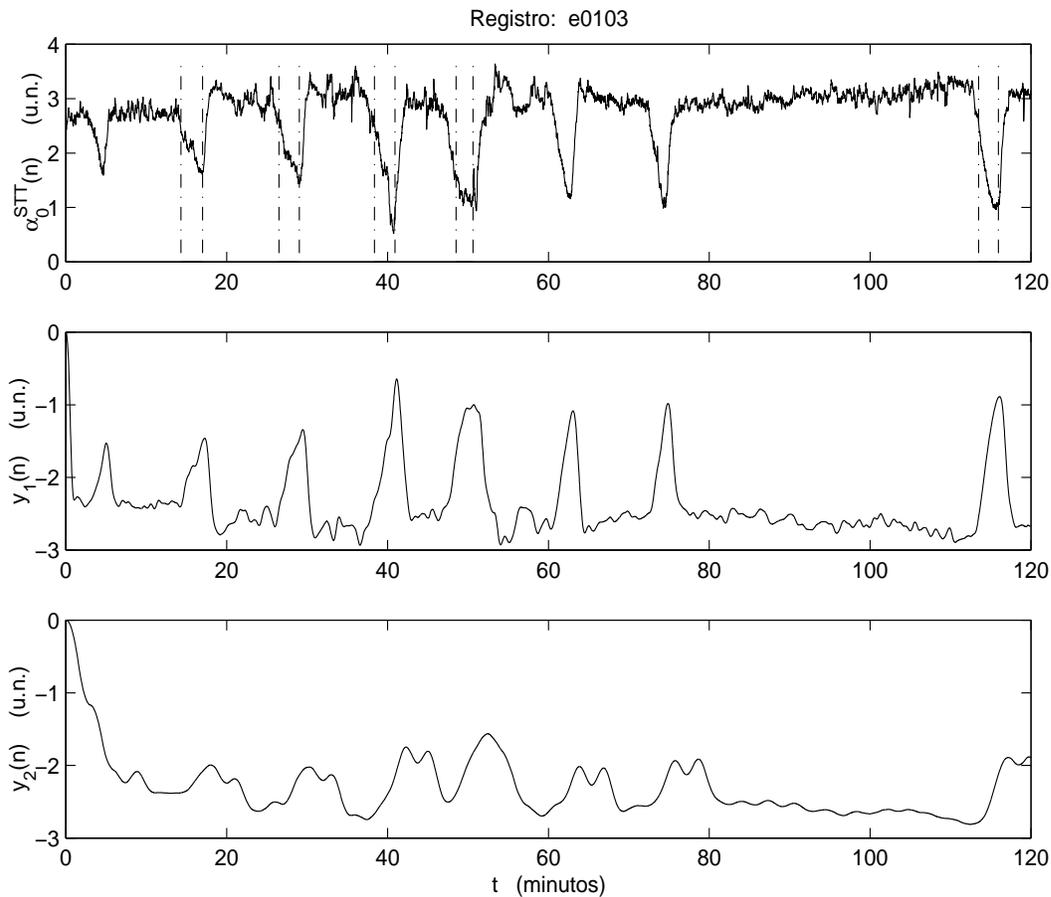


Figura 5.2: *Funcionamiento del filtro adaptado en detección de episodios isquémicos aplicado sobre la serie de coeficientes $\alpha_0^{STT}(n)$ correspondiente a la segunda derivación del registro e0103 de la base de datos European ST-T database (panel superior), utilizando como patrón formas de onda triangular (panel intermedio) y triangular doble (panel inferior).*

- Suma de las 4 primeras series procesadas, para tener en cuenta las variaciones de los coeficientes con mayor capacidad de representación.
- Umbral de detección fijo en cada registro (el umbral se fija en función del valor RMS de la serie final ($\eta=1.5*\text{RMS}$)).

Un ejemplo del funcionamiento del detector sobre el registro *e0103* de la base de datos *European ST-T database* puede verse en la figura 5.3 donde se representan la señales de salida en cada etapa del detector. En este caso, y dado que los episodios muestran un patrón de evolución de isquemia similar, el detector presentó un funcionamiento bastante correcto, detectando los cinco episodios anotados (en la figura, el máximo de los episodios detectados se representa mediante

un asterisco, y el de los anotados en la base de datos mediante una línea discontinua). El detector originó además una falsa detección, en un intervalo (alrededor del minuto 62) donde la variación de las series fue similar al mostrado en el resto de los episodios anotados. Sobre este fenómeno de presencia de eventos isquémicos con morfología similar y repetitiva en algunos registros, volveremos al final del capítulo.

Se llevó a cabo una evaluación inicial de este detector sobre la base de datos *European ST-T database* y se obtuvieron valores de sensibilidad $S=66\%$, y predictividad positiva $+P=50\%$ (García et al., 1997b), en la detección de episodios del complejo ST-T, y de $S=62\%$, $+P=54\%$ (Laguna et al., 1998a), en detección de episodios del segmento ST. Estos resultados no pueden considerarse suficientemente satisfactorios en el funcionamiento del detector, de forma que se analizaron las posibles deficiencias del mismo. El estudio en detalle de sus características reveló efectos no deseados de la etapa derivadora que se producen al procesar las series. En la figura 5.4, se representa una serie de coeficientes de KLT simulada que contiene seis episodios con variaciones de diferentes características (en duración y velocidad de cambio de los episodios) y las correspondientes señales de salida en las diferentes etapas del detector. Pueden observarse algunos efectos perniciosos de la etapa derivadora: por ejemplo, un pico real debido a un episodio isquémico se desdobra en la señal final procesada (véase, por ejemplo, el primero de los episodios); en el inicio del segmento analizado se producen efectos de borde no deseados; además, en general, el detector responde más a variaciones de velocidad que de amplitud y los episodios con evolución más rápida se detectan con mayor facilidad que otros de evolución lenta, a pesar de que puedan ser de mayor desviación (compárense en la simulación los episodios segundo, minuto 20, y sexto, minuto 90).

Tras analizar las anteriores etapas básicas de post-procesado con el objetivo de detectar las variaciones en las series de coeficientes de KLT, y ver que ninguna de ellas presentaba o se aproximaba al comportamiento deseado, se trató de estudiar otros sistemas de detección. Debemos tener presente en este punto del estudio, que las series de KLT sí parecen reflejar oportunamente las variaciones morfológicas isquémicas, y nuestro problema ahora radica en detectarlas correctamente, salvando la dificultad de la gran variedad de patrones isquémicos mostrados en el dominio de KLT. A continuación se describe el esquema de detección por el que

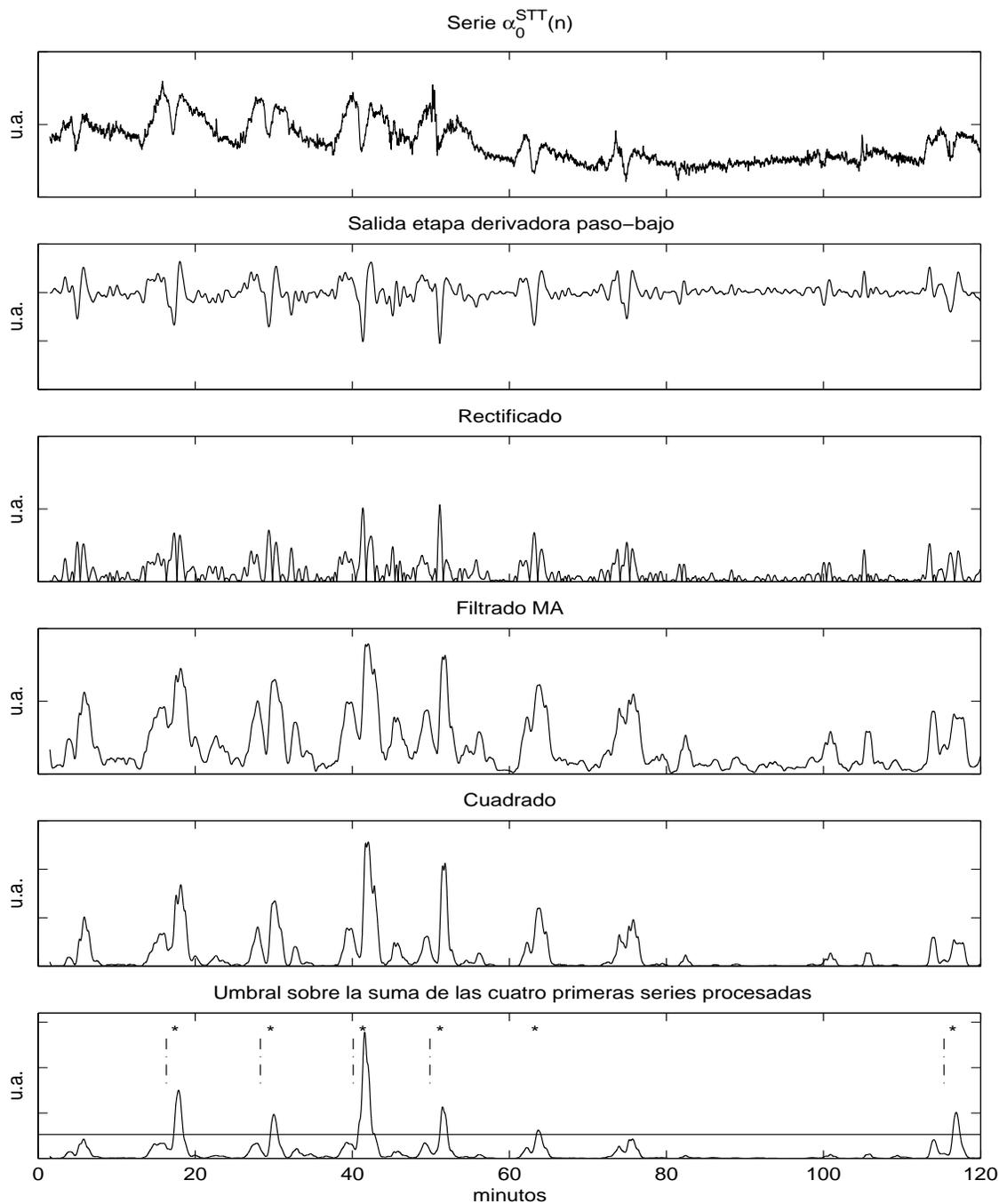


Figura 5.3: Secuencia de procesado de la serie $\alpha_0^{STT}(n)$ correspondiente a la segunda derivación del registro e0103 de la base de datos European ST-T database a través de las diferentes etapas del detector de isquemia basado en la etapa diferenciadora.

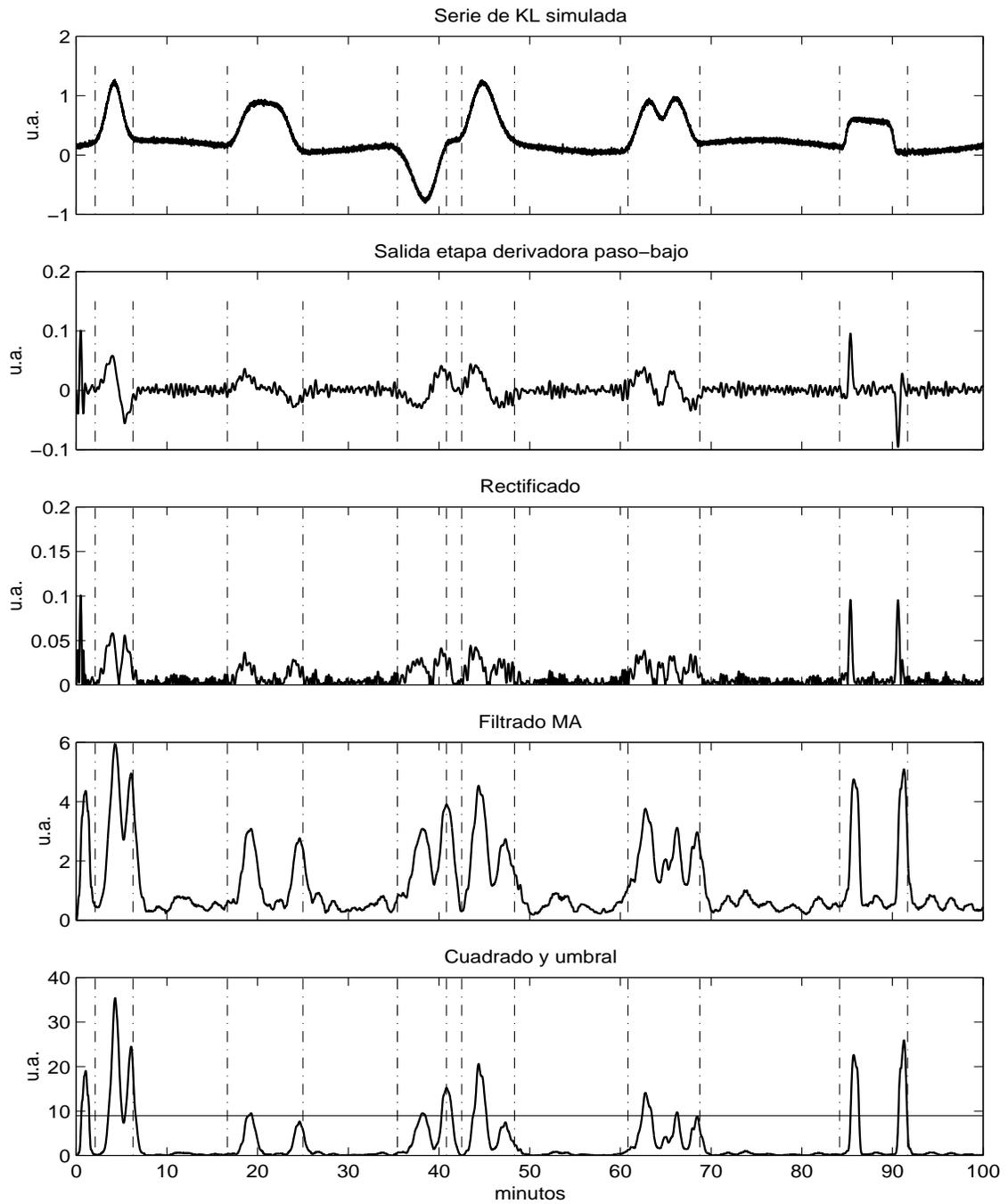


Figura 5.4: *Secuencia de procesamiento de una serie simulando seis episodios con diversas morfologías, a través de las diferentes etapas del detector de isquemia basado en la etapa diferenciadora.*

finalmente se optó.

5.2.2 Descripción del detector

Una vez estudiadas las posibilidades más simples de detección se optó por diseñar un detector que midiese las variaciones en las series de coeficientes de KLT ya remuestreadas, a partir de las distancias de los coeficientes de las mismas a unos valores considerados de referencia. El detector de isquemia implementado consta básicamente de dos partes: en la primera se estiman las series temporales de coeficientes de KLT ($\alpha_i(n)$), y en la segunda se efectúa la detección propiamente dicha de las variaciones tras un post-procesado de las series. Este esquema puede verse en la figura 5.5, donde además se indica el proceso de ajuste de los parámetros de funcionamiento de la etapa de detección de las variaciones a partir de las estadísticas obtenidas al comparar las anotaciones del detector con el conjunto de anotaciones de referencia.

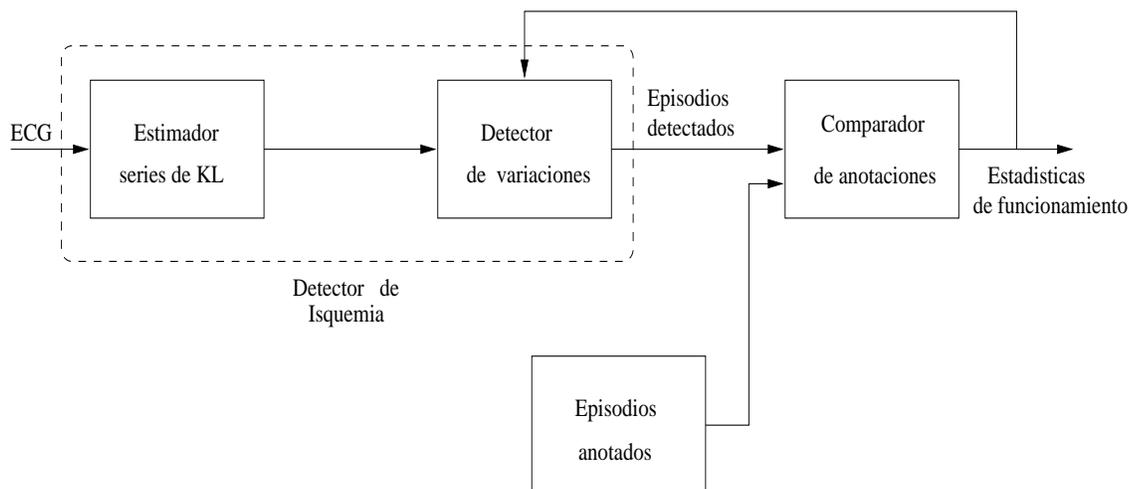


Figura 5.5: Diagrama del detector de isquemia basado en la KLT.

El detector mide los cambios en la morfología a partir de la suma, en las dos derivaciones ($j = 1, 2$), de las distancias de los cuatro coeficientes de menor orden, $i = 0, \dots, 3$, (y mayor capacidad de representación de la señal) respecto a sus valores de referencia, $\alpha_i(ref)$, medidos en promedio durante el primer minuto del registro (y donde se supone que no hay isquemia).

Por tanto, se evalúa a lo largo de todo el registro la función distancia definida como

$$d(t) = \sum_{j=1}^2 \left(\sum_{i=0}^3 \left(\alpha_i^j(t) - \alpha_i^j(ref) \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (5.2)$$

donde las series de coeficientes de KLT han sido previamente remuestreadas. Después se aplica un umbral variable a lo largo del registro sobre esta función de distancia. El umbral se considera dependiente del *ruido* o variabilidad de las series e incorpora además una corrección para compensar las variaciones lentas de deriva no asociadas con los fenómenos de isquemia.

Las variaciones lentas de deriva se atenúan mediante una adaptación tipo promediado exponencial de la línea de base ξ de la función distancia d

$$\xi(t) = \xi(t-1) + \beta(d(t) - \xi(t-1)) \quad (5.3)$$

donde β es la constante de tiempo del promediado.

La dependencia del umbral de detección con el *ruido* o variabilidad de las series (medida en las regiones donde no hay detección de isquemia), permite que en series, o en zonas de las mismas que se muestren más ruidosas, el umbral se incremente. Este aspecto se deriva del estudio descrito en el capítulo 3 donde se definió el parámetro *ICS* que contemplaba la información de la variabilidad de los índices en los registros de control, para evaluar si las variaciones durante PTCA se podían considerar significativas. Dicha dependencia consiste en la parte positiva de la función sigmoideal definida como

$$\eta(t, \sigma) = \eta_1 + \frac{\eta_2 - \eta_1}{1 + \exp(-\sigma(t))} \quad (5.4)$$

donde η_1 y η_2 representan los umbrales mínimo y máximo de la función sigmoideal, respectivamente, y $\sigma(t)$ la desviación standard de la función distancia $d(t)$. No obstante el rango de valores de η permitidos, debido a la positividad de σ , será $\frac{1}{2}(\eta_1 + \eta_2) \leq \eta \leq \eta_2$ (ver figura 5.6).

Se considerará que se han producido cambios significativos cuando la función distancia $d(t)$

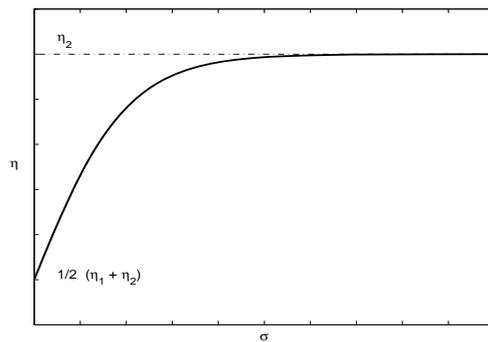


Figura 5.6: Dependencia del umbral de detección con σ .

supere el umbral η corregido por el factor de deriva ξ , es decir, cuando se cumpla

$$d(t) > \eta(t, \sigma) + \xi(t) \quad (5.5)$$

El esquema del detector de variaciones responde básicamente al siguiente algoritmo:

- IF $d(t) > \eta(t, \sigma) + \xi(t)$ AND $upflag = 0$ THEN **inicio episodio** $\Rightarrow upflag = 1$
- ELSEIF $d(t) < \eta(t, \sigma) + \xi(t)$ AND $upflag = 1$ THEN **fin episodio** $\Rightarrow upflag = 0$
- ELSEIF $d(t) < \eta(t, \sigma) + \xi(t)$ AND $upflag = 0$ THEN **actualizar** $\eta(t)$ y $\xi(t)$
- ELSEIF $d(t) > \eta(t, \sigma) + \xi(t)$ AND $upflag = 1$ THEN **continuar**
- END

donde $upflag$ representa el estado de isquemia o normalidad (igual a 1 ó 0, respectivamente) en ese instante.

Obviamente el programa implementado incorpora protecciones de tiempos mínimos de duración de los episodios así como tiempos mínimos entre dos episodios consecutivos próximos, etc. Una vez aplicado el detector sobre los registros ECG se obtiene un conjunto de anotaciones para cada uno de ellos que delimitan los episodios isquémicos detectados.

5.2.3 Evaluación del detector

5.2.3.1 Bases de datos utilizadas en la evaluación

European ST-T database

La base de datos *European ST-T database* (Taddei et al., 1992) consta de 90 registros de 2 horas cada uno, extraídos de cintas Holter y contienen episodios de isquemia anotados derivación a derivación por cardiólogos expertos. Dichos episodios se distribuyen en 368 de segmento ST y 401 de onda T. Dado que al detector no se le requiere, en principio, distinguir entre las derivaciones que presentan las variaciones, los conjuntos de episodios se combinan utilizando una función lógica **OR** para las diferentes derivaciones anotadas de forma que finalmente se tiene una distribución de episodios como la reflejada en la tabla 5.1. Para el estudio de las variaciones en todo el complejo ST-T se genera un conjunto de anotaciones nuevo a partir las anotaciones correspondientes a segmento ST y onda T combinadas de la misma forma (se considera que hay episodio de complejo ST-T si lo hay de segmento ST o de onda T).

	segmento ST	onda T	complejo ST-T
original	368	401	-
comb. OR	250	324	392

Tabla 5.1: Número de episodios de referencia anotados en cada intervalo originalmente en la base de datos *European ST-T database*, y tras efectuar la redistribución mediante la combinación lógica **OR**.

STAFF III database

Esta base de datos ya ha sido descrita previamente en el capítulo 3 y contiene registros de ECG de pacientes sometidos a angioplastia donde se ha provocado isquemia inducida por la oclusión de una arteria coronaria. En estos registros se dispone de los tiempos de oclusión y por tanto de los instantes en que es presumible la existencia de un episodio isquémico.

BPC database

Esta base de datos contiene 20 registros de sujetos sanos en los que se estableció un protocolo de variaciones en la posición del paciente durante el registro del ECG. Las características de

las señales son análogas a las de los registros de la base de datos *STAFF III* (9 derivaciones registradas, frecuencia de muestreo 1KHz, resolución en amplitud $0.6 \mu\text{V}$). Para cada sujeto se dispone de un registro ECG de 20 minutos de duración con variaciones en la posición de registro efectuadas cada minuto, incluyendo las posiciones de tendido supino, tendido sobre el costado derecho y tendido sobre el costado izquierdo. Dicha base de datos servirá para controlar las falsas detecciones que produce el detector debido a variaciones en el ECG inducidas por los cambios posturales.

5.2.3.2 Metodología seguida en la evaluación

A pesar de que ya han aparecido términos como sensibilidad (S) y predictividad positiva ($+P$) anteriormente, a continuación formalizamos las definiciones de estos conceptos cuando se utilizan para comparar dos conjuntos de anotaciones, así como las de otros términos necesarios en la evaluación del detector. La detección de episodios isquémicos mediante la aplicación de un detector automático requiere una metodología para evaluar su correcto funcionamiento (Jager et al., 1991b, 1994), que debe responder a los siguientes criterios:

- detección de los episodios
- medida de la duración de los episodios
- corrección en la medida de los episodios
- estabilidad del sistema de detección

A continuación desarrollamos brevemente cada uno de los anteriores criterios de evaluación, que obviamente está fundamentada en la comparación de las anotaciones producidas por el detector y las anotadas por los cardiólogos.

Detección de los episodios

Entre los episodios anotados y los detectados no existe, en general, una correspondencia uno-a-uno, debido a la existencia de falsos positivos, falsos negativos y a las diferencias en las duraciones de los episodios anotados y detectados, que pueden llevar a que un episodio anotado tenga asociado más de uno detectado, y viceversa. Por tanto, es necesario construir

una matriz de sensibilidad (S) que resuma cómo los episodios anotados fueron detectados por el algoritmo. Dicha matriz de sensibilidad puede verse en la tabla 5.2(a), donde deberán resumirse los episodios isquémicos anotados que fueron correctamente detectados (TP_s) y aquellos que no fueron detectados (FN). De forma análoga, en la matriz de predictividad positiva ($+P$), mostrada en la tabla 5.2(b), se resumirán los episodios detectados por el detector que estaban anotados en la base de datos como episodios isquémicos (TP_p) y aquellos episodios no anotados que fueron falsamente detectados como isquémicos (FP). Observar que en aquellas situaciones en que un episodio anotado se asocie a varios detectados o viceversa, TP_s y TP_p no habrán de ser iguales necesariamente.

Sensibilidad		Detector	
		Isq.	No isq.
Referencia	Isq.	TP_s	FN
	No isq.	-	-

(a) Matriz de sensibilidad.

Predictividad positiva		Detector	
		Isq.	No isq.
Referencia	Isq.	TP_p	-
	No isq.	FP	-

(b) Matriz de predictividad positiva.

Tabla 5.2: *Matrices de sensibilidad (S) y predictividad positiva ($+P$) para la comparación de episodios isquémicos anotados y detectados.*

Debido a las diferencias en las duraciones de los episodios anotados y detectados (es muy difícil encontrar un perfecto solapamiento entre episodio detectado y anotado), se consideró que un episodio anotado/detectado se asociaba con el correspondiente detectado/anotado cuando se cumplían los requisitos descritos a continuación. En la medida de la sensibilidad (S), se considera que un episodio anotado ha sido detectado cuando el periodo temporal de solapamiento entre los episodios, o bien incluye el instante de máxima desviación del episodio de referencia (pico del episodio anotado), o es superior al 50% de la longitud del mismo. En determinadas ocasiones, se debe tener en cuenta más de un instante de máxima desviación (más de un pico anotado), por ejemplo, cuando el episodio anotado fue obtenido a partir de episodios presentes en ambas derivaciones, o si, por tratarse de un episodio de complejo ST-T, éste provenía de un episodio de segmento ST más uno de onda T. En la medida de la predictividad positiva ($+P$), se considera que un episodio detectado se corresponde con uno anotado, cuando el periodo temporal de solapamiento entre los episodios o bien incluye el instante donde el episodio detectado alcanza

mayor desviación (máximo de la función distancia d en el intervalo de tiempo correspondiente al episodio detectado), o es superior al 50% de la longitud del mismo. En la figura 5.7 se ilustra un ejemplo en el que pueden observarse diferentes posibilidades en la comparación de episodios anotados y detectados. La primera gráfica representaría los episodios anotados en la base de datos para un supuesto registro, mientras que en la segunda se representarían los episodios detectados por el detector que se desea evaluar. El primer episodio anotado no resulta detectado y por tanto consta como un falso negativo (FN), mientras que posteriormente, en el espacio de tiempo comprendido entre los episodios anotados $Ep\ 1$ y $Ep\ 2$, se produce una falsa detección (FP) que no corresponde a ningún episodio anotado. El episodio anotado como $Ep\ 2$ resulta correctamente detectado (para las dos combinaciones: TP_s y TP_p) puesto que cumple el criterio para asociar episodio anotado y detectado definido previamente, mientras que el tercer episodio anotado, $Ep\ 3$, y el tercer episodio detectado no lo cumplen (ni en tiempo de solapamiento ni en el hecho de contener un episodio al máximo del otro, para ninguna de las dos combinaciones: sensibilidad o predictividad positiva) y por tanto originan un falso negativo (FN) y un falso positivo (FP).

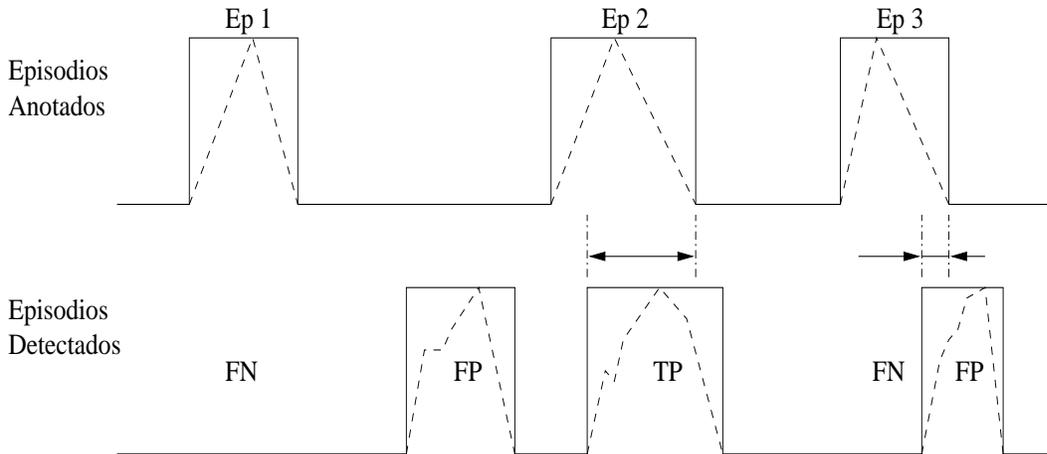


Figura 5.7: Ejemplo de comparación entre episodios isquémicos anotados y detectados en la evaluación de un detector.

La sensibilidad en la detección de episodios isquémicos se define siguiendo esta notación como

$$S = \frac{TP_s}{TP_s + FN} \quad (5.6)$$

es decir, el número de episodios isquémicos anotados que fueron correctamente detectados dividido por el total de episodios anotados en la base de datos. La predictividad positiva se define como

$$+P = \frac{TP_p}{TP_p + FP} \quad (5.7)$$

es decir, el número de episodios detectados que estaban anotados en la base de datos dividido por el número de episodios detectados.

Duración de los episodios

Otro factor que define a un episodio isquémico es su duración y por tanto debe ser tenido en cuenta en la evaluación del funcionamiento del detector (Jager et al., 1991b). Puede definirse la sensibilidad en la medida de la duración isquémica como

$$S_D = \frac{I_{DA}}{I_A} \quad (5.8)$$

donde I_{DA} representa el tiempo total de solapamiento de la isquemia anotada y la detectada, es decir, el tiempo de correcta detección, e I_A representa el tiempo total de isquemia anotada. De forma análoga se define la predictividad positiva en la evaluación de la duración isquémica como

$$+P_D = \frac{I_{DA}}{I_D} \quad (5.9)$$

es decir, el tiempo de correcta detección entre la duración total de isquemia detectada. En la figura 5.8 se muestran, en un ejemplo de detección correcta, los diferentes intervalos temporales que intervienen en la evaluación del detector en términos de duración de la isquemia. Observar que puede haber un pequeño solapamiento de isquemia anotada y detectada aún cuando no sea suficiente para que se considere la correcta detección del episodio (como sucedía en el episodio *Ep 3* del ejemplo de la figura 5.7).

Corrección en la medida de los episodios

Otro factor que debe considerarse en la detección de isquemia es la corrección en la medida de las desviaciones, es decir, en la medida de la magnitud de las mismas. Un detector operará

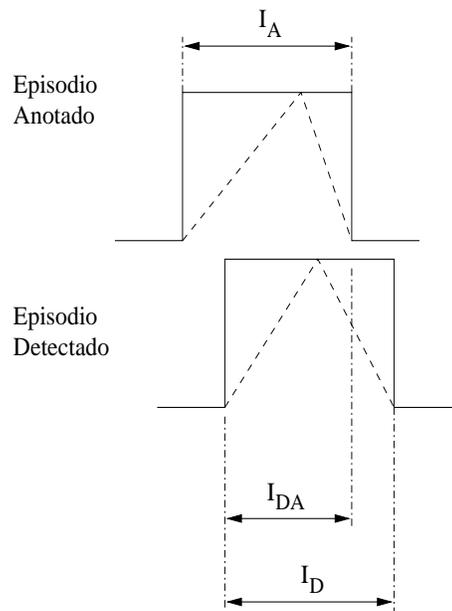


Figura 5.8: *Diferentes intervalos temporales asociados a la medida de la duración de los episodios isquémicos.*

correctamente, en este sentido, cuando los episodios isquémicos de mayor magnitud se detecten con mayor facilidad, y refleje una cierta linealidad en su comportamiento. Para evaluar esta característica en el detector, puede hacerse un estudio de su linealidad, es decir, una comparación entre la magnitud de los episodios detectados (evaluando la función distancia en el máximo de cada episodio) y la de los episodios anotados (midiendo en la base de datos la desviación del segmento ST o variación de onda T máximos).

Estabilidad del detector

Además, se puede estudiar la robustez del detector frente a variaciones pequeñas en sus parámetros de funcionamiento; de este modo, se obtendrá una estimación de la estabilidad del detector.

Tipos de estadística

Existen dos tipos de estadística que pueden ser estimadas al evaluar las características de sensibilidad y predictividad positiva del detector: estadística grosera y estadística promediada. En la estadística grosera, todos los episodios tienen el mismo peso, de forma que no se hace distinción entre pacientes y se considera un conjunto total de episodios isquémicos. Este tipo de

estadística modela cómo se comporta el detector al ser aplicado en un gran número de episodios. En la estadística promediada, todos los pacientes tienen el mismo peso, y para evaluar las prestaciones finales se efectúa un promedio sobre los valores de sensibilidad y predictividad positiva estimadas en cada paciente. Este tipo de estadística modela cómo se comporta el detector al ser aplicado sobre el registro de un paciente seleccionado de forma aleatoria de un grupo de pacientes.

5.3 Resultados

5.3.1 Aplicación sobre la base de datos *European ST-T database*

El detector de isquemia implementado se evaluó sobre la base de datos *European ST-T database* que contiene episodios de isquemia anotados según la distribución dada en la tabla 5.1 para los diferentes intervalos: segmento ST, onda T y complejo ST-T. Los resultados de la evaluación del detector al ser aplicado sobre toda la base de datos se muestran en la tabla 5.3.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.85	3.05	77.20	77.01	71.70	68.84	81.11	80.23	68.69	70.49
T	2.05	2.25	71.60	57.41	69.23	42.52	71.85	54.48	64.03	44.14
ST-T	1.85	2.05	79.34	72.11	75.07	61.44	80.24	76.95	69.22	68.40

Tabla 5.3: *Estadísticas de detección de episodios de isquemia en los diferentes intervalos de análisis del periodo de repolarización sobre la base de datos European ST-T database ($\beta = 0.0005$).*

En ella se describen los resultados de sensibilidad y predictividad positiva, tanto en detección (S y $+P$, respectivamente) como en duración de isquemia (S_D y $+P_D$, respectivamente), siguiendo la notación descrita previamente. Se indican además los valores de los umbrales, η_1 y η_2 , que proporcionaron las mejores prestaciones, obtenidos para cada intervalo y con un valor $\beta = 0.0005$ en el control de las variaciones lentas de deriva. Los resultados reflejan elevados valores de S y $+P$, para los tres intervalos, y son destacables los valores alcanzados para el segmento ST (81%, 80%) y para todo el complejo ST-T (80%, 77%). En el caso de la onda T, las prestaciones empeoran, especialmente en predictividad positiva (72%, 54%). Los resultados referentes a

duración de isquemia también fueron satisfactorios, mostrando, en general, valores por encima del 65%. A continuación veremos algunos ejemplos concretos del funcionamiento del detector sobre diferentes registros de la base de datos.

En las figuras 5.9, 5.10 y 5.11 se muestra un ejemplo del funcionamiento del detector cuando se aplica en la detección de episodios de todo el complejo ST-T, de onda T, y de segmento ST, respectivamente, en un mismo registro. En el primer caso (episodios del complejo ST-T,

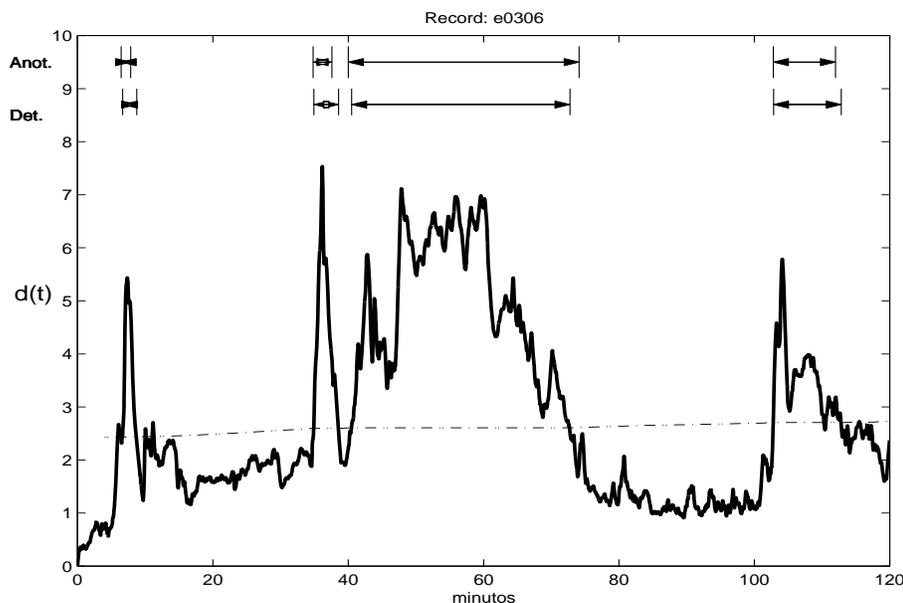


Figura 5.9: Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios del complejo ST-T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.

figura 5.9), el registro e0306 presentó cuatro episodios de diferentes características, que fueron correctamente detectados. Puede apreciarse en la figura que el umbral aumenta suavemente entre los minutos 15 y 35 debido a las variaciones lentas en la energía del complejo ST-T, no relacionadas directamente con el fenómeno de isquemia. Las estadísticas correspondientes a este registro se presentan en la tabla 5.4, y los resultados muestran que el detector fue capaz de delimitar correctamente los episodios isquémicos anotados, que en esta ocasión presentaban una elevada diversidad en forma y duración. En la detección de episodios de onda T (figura 5.10) la función distancia $d(t)$ obtenida no es muy diferente de la correspondiente a episodios de complejo ST-T, y en este caso, el detector produjo un falso positivo como puede verse en la tabla 5.4. Por contra, en la detección de episodios de segmento ST (figura 5.11), un episodio anotado no fue

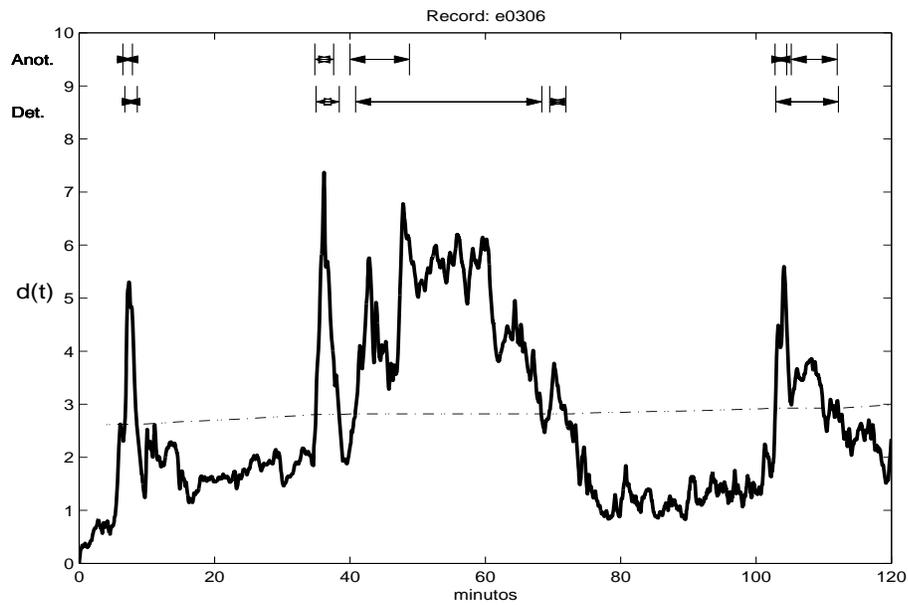


Figura 5.10: Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios de onda T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.

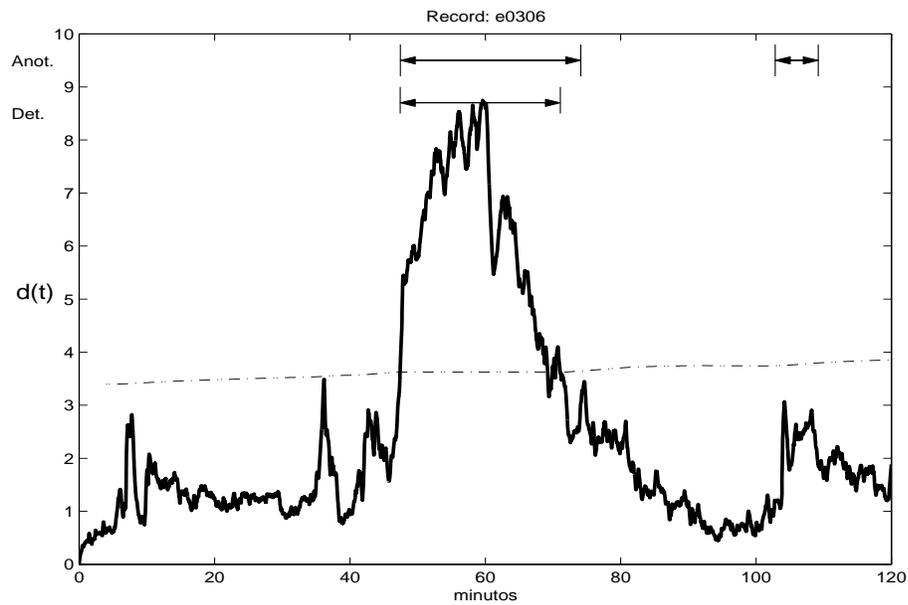


Figura 5.11: Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0306 en detección de episodios de segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.

detectado, y se produjo un falso negativo.

Otro ejemplo de aplicación del detector puede verse en la figura 5.12, correspondiente a

Registro	Intervalo	TP_s	TP_p	FP	FN	S	$+P$	S_D	$+P_D$
e0306	complejo ST-T	4	4	0	0	100.00	100.00	95.39	94.30
e0306	onda T	5	4	1	0	100.00	80.00	93.41	45.07
e0306	segmento ST	1	1	0	1	50.00	100.00	71.63	99.92

Tabla 5.4: Estadísticas de detección de episodios del complejo ST-T, onda T y segmento ST, sobre el registro e0306.

detección de episodios de onda T sobre el registro e0118. En ella se representa la función

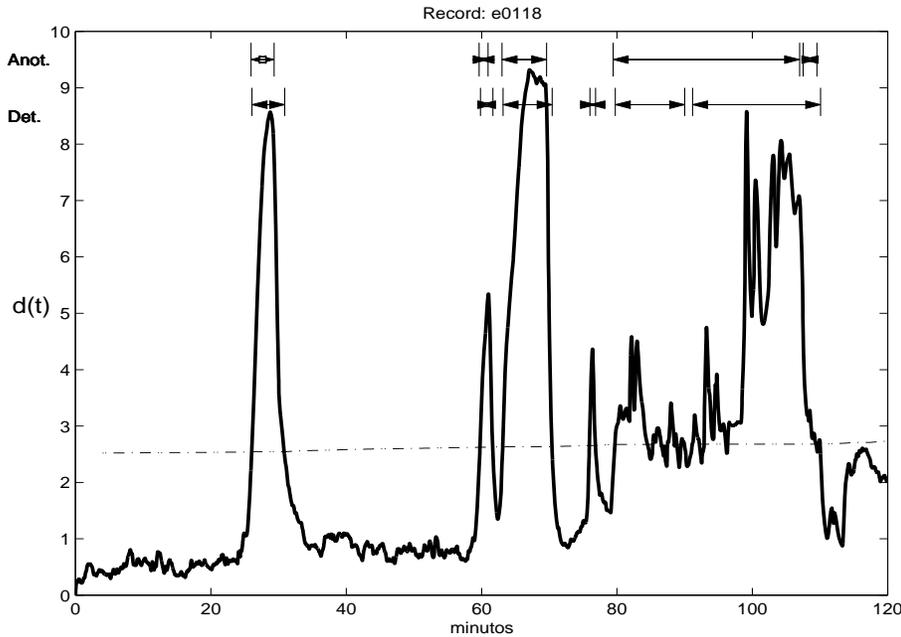


Figura 5.12: Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0118 en detección de episodios de onda T. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.

distancia $d(t)$, estimada a partir del procesado de las series de coeficientes de KLT, a lo largo de las dos horas de duración del registro. Sobre la misma se representa, además, el umbral $(\eta + \xi)$, en línea discontinua) por encima del cual se consideró la presencia de isquemia. En la parte superior de la figura se indican los intervalos de tiempo de isquemia, anotados en la base de datos como episodios de onda T, e inmediatamente debajo los intervalos de tiempo de los episodios detectados de forma automática. Se puede observar una elevada concordancia entre los dos conjuntos de anotaciones (las estadísticas de detección correspondientes a este registro se presentan en la tabla 5.5). Los tres primeros episodios anotados en la base de datos

fueron correctamente detectados de forma automática como puede verse en la figura. El detector originó posteriormente un falso positivo (aproximadamente en torno al minuto 76 del registro) que pudo pasar desapercibido al cardiólogo encargado de las anotaciones manuales, o bien no fue considerado de suficiente duración para ser anotado. En cuanto a los dos últimos episodios anotados se refiere, puede verse que también fueron detectados correctamente; sin embargo, los límites de los intervalos definidos por el detector son bastante diferentes a los anotados por los cardiólogos, aunque resultan incluso más lógicos los obtenidos de forma automática si se atiende a la forma de la función $d(t)$ entre los minutos 80 y 110 del registro. También puede apreciarse que el nivel de ruido o variabilidad en la función $d(t)$ es bastante uniforme (en las regiones donde no hay isquemia), así como el efecto de línea de base o deriva en $d(t)$, y por tanto, el umbral de detección final $(\eta + \xi)$ se mantiene prácticamente constante a lo largo de todo el registro.

<i>Registro</i>	Intervalo	TP_s	TP_p	FP	FN	S	$+P$	S_D	$+P_D$
e0118	onda T	5	5	1	0	100.00	83.33	95.20	88.68

Tabla 5.5: *Estadísticas de detección de episodios de onda T sobre el registro e0118.*

Finalmente, mostramos en la figura 5.13 un tercer ejemplo de aplicación del detector, correspondiente a la detección de episodios del segmento ST sobre el registro *e0147*. En la figura hay, aparentemente, una perfecta correspondencia entre episodios anotados y detectados; sin embargo, al analizar las estadísticas del registro mostradas en la tabla 5.6, puede verse que se ha producido un falso negativo (el primero de los episodios anotados no resulta correctamente detectado dado que el episodio detectado no incluye al pico del episodio de isquemia definido por el cardiólogo, y además, no contiene un 50% de la duración del episodio). Esto pone de manifiesto que el criterio para asociar episodios anotados y detectados descrito en la sección anterior puede resultar excesivamente estricto en la evaluación del detector, y quizá sea conveniente provocar una relajación del mismo.

<i>Registro</i>	Intervalo	TP_s	TP_p	FP	FN	S	$+P$	S_D	$+P_D$
e0147	segmento ST	3	4	0	1	75.00	100.00	53.93	89.64

Tabla 5.6: *Estadísticas de detección de episodios del segmento ST sobre el registro e0147.*

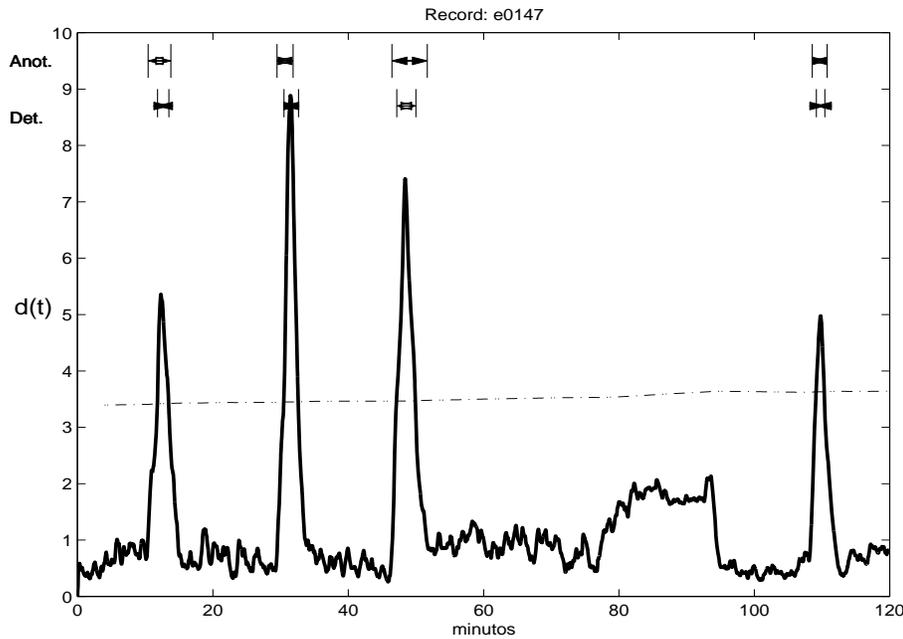


Figura 5.13: *Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0147 en detección de episodios del segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.*

Recordamos que se consideraba la asociación de un episodio detectado a uno anotado, o viceversa, cuando el periodo temporal de solapamiento entre los episodios, o bien incluía el instante de máxima desviación o era superior al 50% de la longitud del episodio con que se comparaba. Puede reducirse, por ejemplo, el intervalo de tiempo de solapamiento mínimo requerido entre episodio detectado y anotado a un 30% de la duración del anotado/detectado (dependiendo de que estudiemos S o $+P$, respectivamente) para considerar el emparejamiento entre episodios, y además, siempre dispondremos de la información adicional de las estadísticas de duración de isquemia para evaluar la corrección en la determinación de los límites de los intervalos isquémicos. En cualquier caso, esto no afectará al sistema de detección, sino meramente a la validación (el detector funciona a simple vista mejor de lo que predicen las estadísticas obtenidas siguiendo el criterio original). Los resultados que se obtienen permitiendo la relajación en el criterio de detección (cuando se reduce a un valor de un 30% el tiempo mínimo de solapamiento entre episodios), se muestran en la tabla 5.7. Puede apreciarse que suponen en torno a un 1-2% de mejora en la detección de episodios respecto a los resultados obtenidos con el criterio inicial (donde se requería 50% de solapamiento), y esto indica que, en

general, el tipo de errores de detección debidos a esta causa no es muy amplio. Lógicamente, y de acuerdo con su definición, las estadísticas de duración apenas sufren modificaciones. No obstante, mantendremos el criterio de validación inicial en lo que sigue de capítulo.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.85	3.05	79.20	77.01	71.70	68.84	83.05	80.23	68.69	70.49
T	2.05	2.25	73.77	59.88	69.21	42.51	74.21	56.22	64.00	44.12
ST-T	1.85	2.05	79.59	74.08	75.05	61.42	80.40	78.57	69.19	68.37

Tabla 5.7: *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database cuando se relaja el criterio de detección (considerando un tiempo de solapamiento mínimo requerido del 30% de la duración del episodio con el cual se compara) ($\beta = 0.0005$).*

En esta evaluación se han incluido los 90 registros que componen la base de datos, si bien dos de ellos (*e0509* y *e0611*) no contienen episodios isquémicos anotados. En estos dos registros hay anotaciones de cambios en el eje eléctrico del paciente provocados por movimientos del mismo que se traducen en variaciones en el ECG que el detector no diferencia de las isquémicas. Veremos al final del capítulo que éste es uno de los puntos en que el detector debería ser mejorado, para poder distinguir las variaciones isquémicas de las que no lo son. Si en la evaluación no se incluyen estos dos registros, que obviamente llevan a varios episodios incorrectamente detectados por el detector y por tanto a falsos positivos, las estadísticas se mejoran en cuanto a predictividad positiva en torno a un 1-2% como puede verse en la tabla 5.8. Además, el análisis en detalle de las series de coeficientes de KLT en otros registros de la misma base de datos, nos ha llevado a pensar que existen otros episodios no isquémicos (supuestamente debidos también a cambios posturales) presentes en diversos registros, que no fueron anotados por los cardiólogos y que llevan a falsas detecciones y de este modo a una reducción en la predictividad positiva.

5.3.2 Curvas ROC del detector

El detector de isquemia implementado consta de una serie de parámetros que pueden seleccionarse para lograr un determinado punto de funcionamiento del mismo. En concreto, se pueden variar los umbrales η_1 , η_2 de la función sigmoide que controla el umbral por encima del cual se considera la existencia de isquemia y, recordemos, tiene en cuenta la variabilidad

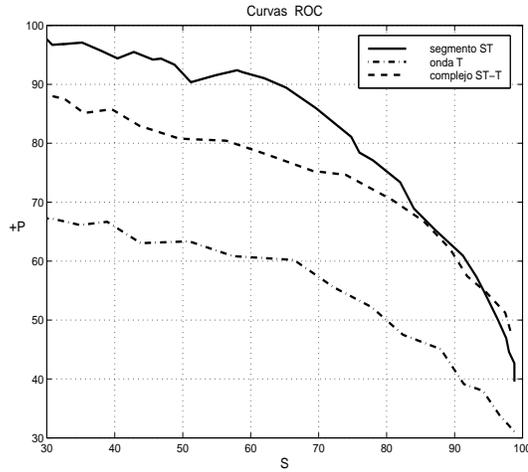
Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.85	3.05	77.20	77.86	71.70	73.49	81.11	82.10	68.69	72.13
T	2.05	2.25	71.60	58.13	69.09	44.62	71.85	55.88	63.93	45.21
ST-T	1.85	2.05	79.34	73.14	75.01	63.89	80.24	78.72	69.16	69.93

Tabla 5.8: *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database cuando se eliminan los dos registros que no contienen episodios de isquemia anotados, pero sí cambios en el eje eléctrico ($\beta = 0.0005$).*

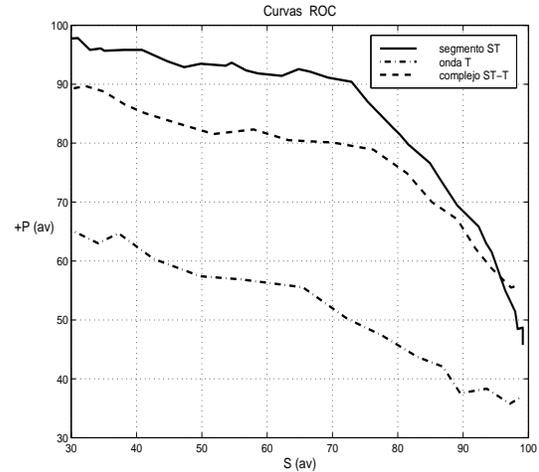
de las series de coeficientes de KLT. Dado que en general, en los registros de la base de datos estudiada, la variabilidad de las series es bastante uniforme para cada registro, el efecto de la función sigmoide tiene más relevancia al fijar el umbral entre diferentes pacientes que en la variación del umbral dentro de un mismo paciente (es decir, suele ser mayor la variabilidad entre pacientes que a lo largo de un registro). En cualquier caso, aunque el umbral η varíe poco, dentro de un mismo registro, su valor sí que tiene gran importancia dado que determina el compromiso entre sensibilidad y predictividad positiva, como veremos a continuación. Otro parámetro que también puede variarse es la constante β del promediado exponencial que controla las variaciones de deriva lentas del segmento ST no asociadas a efectos isquémicos. Los resultados que se han presentado en la tabla 5.3 corresponden a la mejor selección encontrada para los parámetros de funcionamiento del sistema (buscando valores de sensibilidad próximos al 80% en la medida posible), pero pueden seleccionarse tantos puntos de operación como se desee. Además, debe ser el cardiólogo el que, en definitiva, decida si da mayor peso a la sensibilidad o a la predictividad positiva, en función del tipo de estudio que desee realizar.

A continuación se presenta la evaluación del funcionamiento del detector en términos de sus curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC), es decir, en las representaciones de predictividad positiva ($+P$) frente a sensibilidad (S). Los resultados se muestran en las figuras 5.14 y 5.15, para detección de episodios de isquemia y duración de la misma, respectivamente. Cada punto en una curva ROC corresponde a un punto de operación del detector correspondiente a una pareja de valores (η_1, η_2) , variados (con η_i desde 0 hasta 4) con diferencia $\eta_2 - \eta_1$ constante (0.2), y la selección de los mismos podría dejarse a la elección del cardiólogo en función del estadístico (S o $+P$) que desee destacar. Las curvas más externas,

y por ello con mejores prestaciones de $(S, +P)$, corresponden a los episodios de segmento ST, si bien para valores de sensibilidad elevada las curvas de segmento ST y complejo ST-T se aproximan mucho.

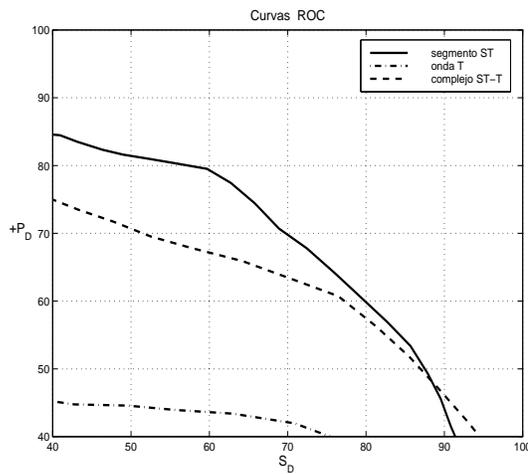


(a) Estadísticas groseras.

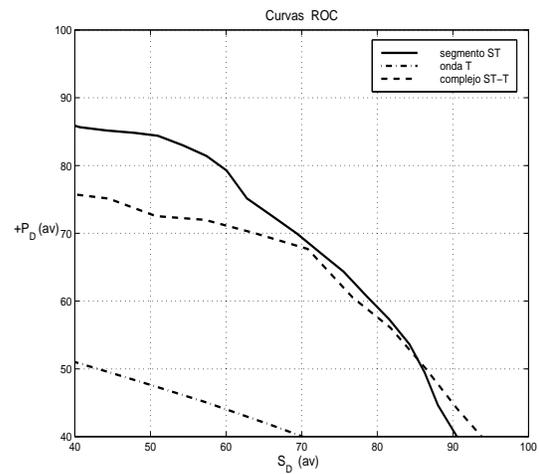


(b) Estadísticas promediadas.

Figura 5.14: *Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la detección de eventos isquémicos, cuando se varía el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante.*



(a) Estadísticas groseras.



(b) Estadísticas promediadas.

Figura 5.15: *Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la duración de eventos isquémicos, cuando se varía el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante.*

De forma análoga pueden obtenerse las curvas ROC para diferentes valores de la constante β del promediado exponencial que controla las variaciones lentas de deriva. Modificar este parámetro tiene un efecto que se observa fundamentalmente en cada registro a lo largo del tiempo. Si variar η (seleccionando η_1, η_2) suponía aumentar o disminuir el umbral final de forma casi constante a lo largo de todo el registro, el efecto de variar β lleva asociado un efecto de deformar el umbral final de forma variable en diferentes regiones de un mismo registro (especialmente en aquellas donde las variaciones en las series sean mayores). En el ejemplo de la figura 5.16 se representa la misma función distancia obtenida para el registro de la figura 5.9, pero en este caso se ha seleccionado un valor de $\beta = 0.02$ que proporciona un tiempo menor de respuesta a las variaciones (más de dos órdenes de magnitud más rápido). Puede observarse en la figura, no obstante, que la detección de episodios se ha degradado al modificar β .

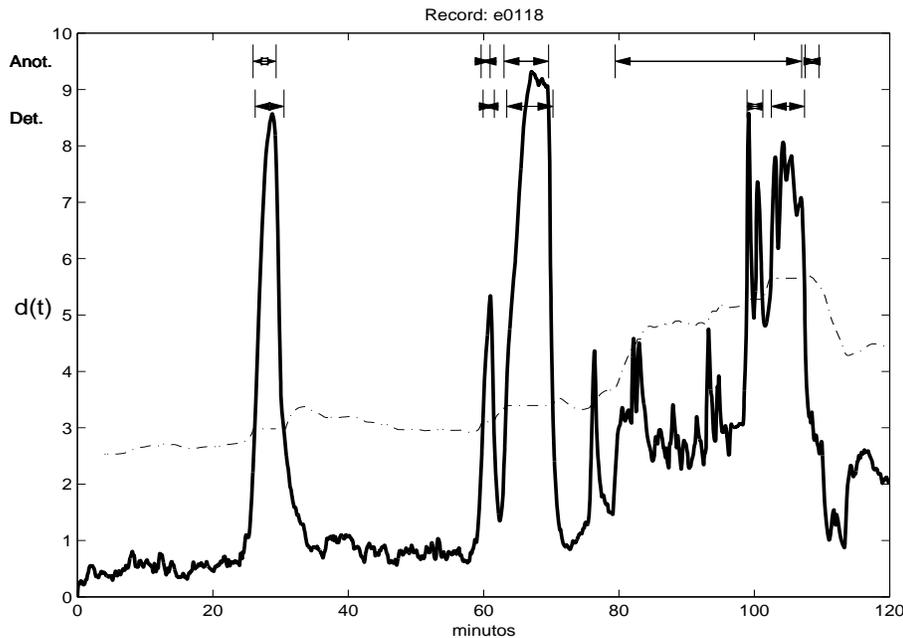


Figura 5.16: Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0118 en detección de episodios de onda T, cuando se considera un valor de β correspondiente a un seguimiento de variaciones más rápido ($\beta = 0.02$). Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.

A continuación representamos diferentes curvas ROC obtenidas de forma análoga a cómo se ha descrito previamente (variando η_1, η_2 , con diferencia $\eta_2 - \eta_1$ constante) para diversos valores de β . En las figuras 5.17(a) y 5.17(b), donde se muestran los resultados para el complejo

ST-T, puede apreciarse un comportamiento muy similar para las curvas ROC correspondientes a diferentes valores de β , si bien un análisis detallado de los puntos de operación muestra valores de S y $+P$ ligeramente superiores para el valor de β seleccionado inicialmente (0.0005), correspondiente a la curva representada en trazo más grueso. Para los otros dos intervalos (segmento ST y onda T) los resultados son similares.

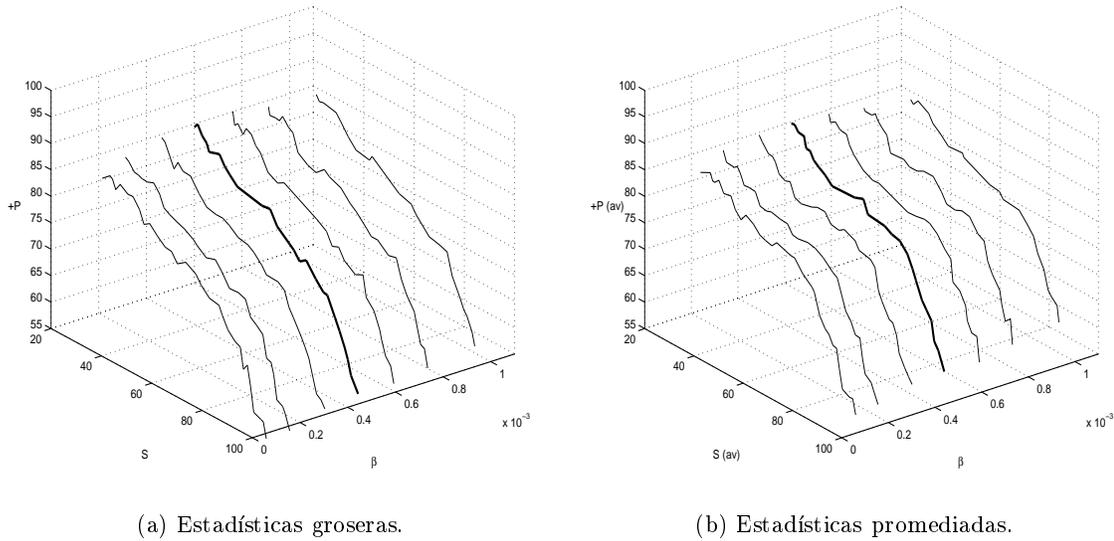


Figura 5.17: Curvas ROC del detector obtenidas en la evaluación de la detección de episodios isquémicos del complejo ST-T para diferentes valores de β (en cada curva se modifica el umbral η con $\eta_2 - \eta_1$ constante).

5.3.3 Estudio de la linealidad del detector

Otro aspecto importante del comportamiento de un detector es su linealidad, es decir, la propiedad de que episodios de mayor magnitud o desviación se reflejen en el detector como episodios mayores, y por tanto, sean más fácilmente detectables. Además, aquellos episodios que se manifiesten en más de una derivación, también deberían resultar más fáciles de detectar. En una primera aproximación y para simplificar el problema, podemos estudiar cómo se reflejan los episodios anotados originalmente en la base de datos, derivación a derivación, sobre la componente de la función $d_j(t)$ correspondiente (función distancia $d(t)$ obtenida utilizando sólo la derivación j , $j = 1, 2$).

En la figura 5.18 se representan los 368 episodios de segmento ST anotados en la base de

datos frente a los valores de la componente de la función de distancia $d(t)$ correspondiente a la derivación en que fue anotado cada uno de ellos ($d_j(t)$, $j = 1, 2$, representados mediante \star y \square , respectivamente). En la representación se ha asignado el signo de la desviación al del valor correspondiente de $d_j(t)$ para tener una mejor visualización de los episodios. Esta información puede obtenerse del signo de las variaciones de las series de coeficientes, como se describió en las simulaciones del capítulo 3, donde se relacionaban los cambios en las series de coeficientes y las variaciones de la señal mediante la morfología de las funciones base. Aquellos episodios que se representan en la figura muy próximos a cero en el eje de abscisas (es decir, con $d_j(t) \approx 0$) obviamente no habrán sido detectados y constituirán los falsos negativos del detector. La región que queda sin episodios en torno al cero del eje de ordenadas y que parece dividir el plano en dos grupos es debida a que en la base de datos los episodios anotados corresponden a desviaciones de al menos $100\mu\text{V}$. En la figura también se representa la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación obtenido ($r=0.953$), que indica una elevada linealidad en el comportamiento del sistema en detección de episodios de segmento ST.

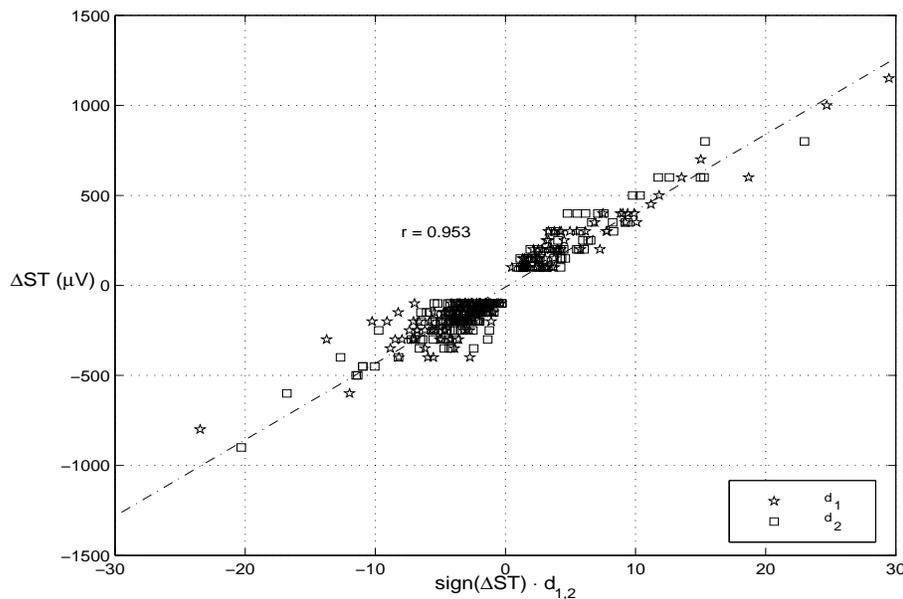


Figura 5.18: *Estudio de la linealidad del detector en la detección de episodios anotados del segmento ST, derivación a derivación. Se indica la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación lineal r .*

El mismo tipo de representación se muestra para los 401 episodios anotados de onda T en la figura 5.19, donde también se aprecia una elevada correlación lineal, pero con un valor menor

en el coeficiente de correlación ($r=0.925$).

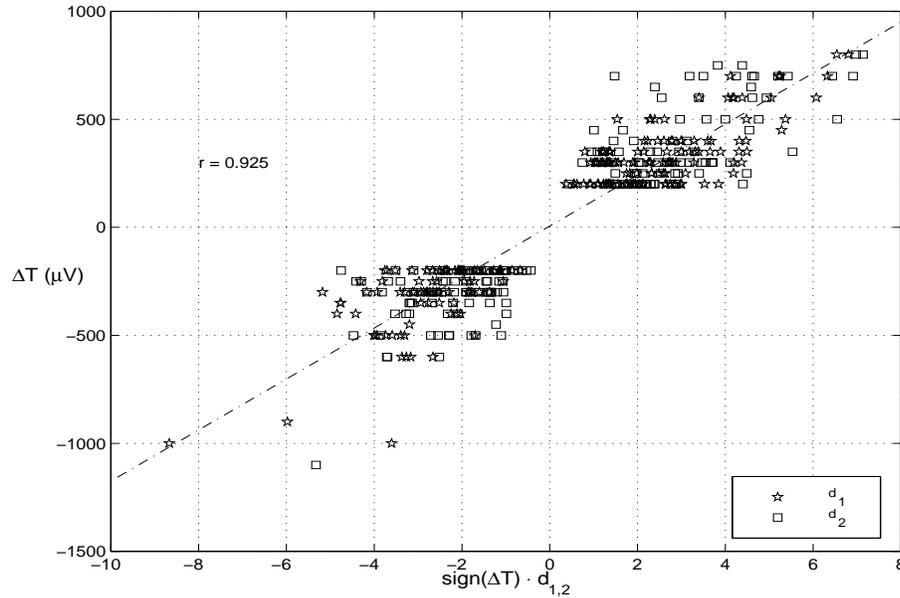


Figura 5.19: Estudio de la linealidad del detector en la detección de episodios anotados de la onda T, derivación a derivación. Se indica la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación lineal r .

5.3.4 Estudio de la robustez del detector

Un aspecto importante del funcionamiento de un detector lo constituye, sin duda, su robustez o estabilidad. Esta propiedad puede ser estudiada desde diversos puntos de vista: estabilidad frente a pequeñas variaciones en la implementación del mismo (es decir, frente a cambios en sus parámetros de operación), estabilidad frente a la calidad de las señales de entrada (de modo que permita un funcionamiento razonable aún para señales con relación señal a ruido baja), robustez frente a diferentes tipos de registro (sin mostrar una dependencia de los resultados respecto a la base de datos estudiada), etc.

Dadas las características del sistema de detección, los dos últimos aspectos ya han sido considerados en cierta medida en su implementación: en cuanto al ruido de las señales de entrada, debemos recordar que el detector está basado en el procesamiento de los primeros coeficientes de la KLT y la proyección del ruido sobre los mismos será mínima. Además, se ha utilizado un filtro adaptativo para reducir el ruido incorrelado con la señal, por lo que el control del ruido ha sido decididamente tenido en cuenta. En lo que se refiere a la dependencia con los tipos de

registros, debemos recordar que las funciones base de la transformada fueron desarrolladas a partir de una base de datos diferente a la que se ha utilizado en la evaluación del detector, a diferencia de otros trabajos en los que se utilizó la misma para diseño y evaluación (Jager et al., 1992; Silipo et al., 1994). No obstante, cuando las características del equipo electrocardiógrafo de registro sean distintas a las del utilizado en las señales consideradas para evaluar el detector, puede darse el caso de que sea necesario variar los parámetros del detector para lograr el punto de operación óptimo.

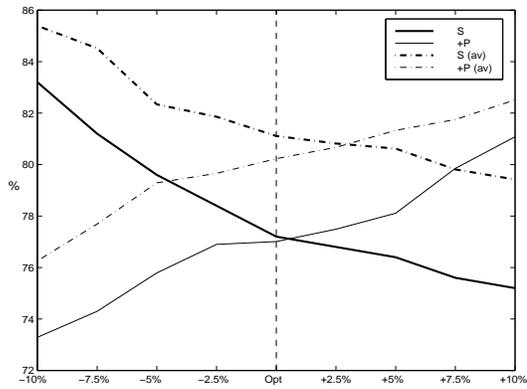
Analizaremos ahora la estabilidad del detector de isquemia diseñado frente a pequeñas modificaciones en los parámetros de funcionamiento del mismo (consideraremos variaciones de η , variando η_1 y η_2 con $\eta_2 - \eta_1$ constante). Para ello se han simulado variaciones en estos valores en un rango de error de -10% a $+10\%$. Las estadísticas de funcionamiento para los diferentes valores se muestran en la figura 5.20, para los tres casos de detección estudiados: segmento ST, onda T y complejo ST-T. Las máximas variaciones de los diferentes parámetros de evaluación (ΔS , $\Delta + P$) al provocar variaciones de $\pm 10\%$ en el umbral de detección se muestran en la tabla 5.9. En ella puede apreciarse la estabilidad del detector frente a pequeñas modificaciones del umbral de detección ($\pm 10\%$), dado que las máximas variaciones siempre fueron menores del 10% . Puede apreciarse que las medidas más estables son las correspondientes al segmento ST, y a continuación se encuentran las del complejo ST-T.

Intervalo	Groseras				Promediadas			
	ΔS	$\Delta + P$	ΔS_D	$\Delta + P_D$	ΔS	$\Delta + P$	ΔS_D	$\Delta + P_D$
ST	6.00	4.07	5.06	5.18	4.28	3.97	5.00	4.09
T	7.09	4.92	8.10	2.59	7.49	6.57	8.29	4.04
ST-T	6.38	3.99	5.63	3.34	5.78	6.12	6.37	5.49

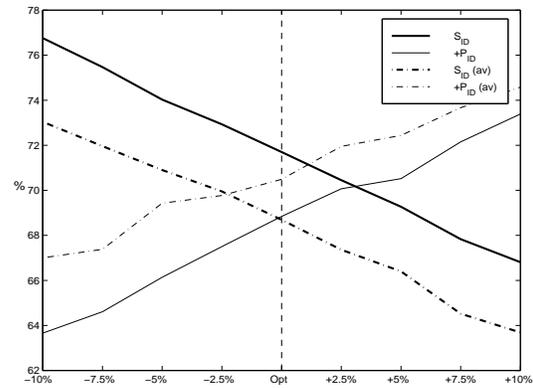
Tabla 5.9: Máximas variaciones de los diferentes parámetros de evaluación al provocar variaciones de $\pm 10\%$ en el umbral de detección.

5.3.5 Estudio de la correlación entre episodios

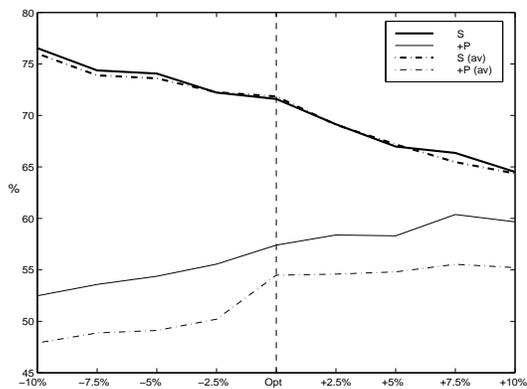
A continuación analizaremos en mayor detalle una característica hallada en algunos de los registros de la base de datos *European ST-T database*: nos referimos a la presencia en un mismo registro de eventos isquémicos con morfología similar y repetitiva. Este fenómeno



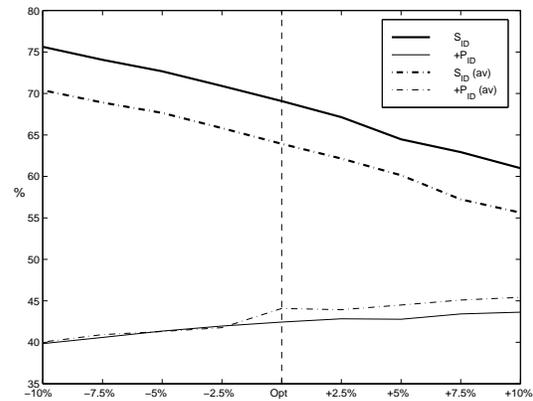
(a) Detección de isquemia en segmento ST.



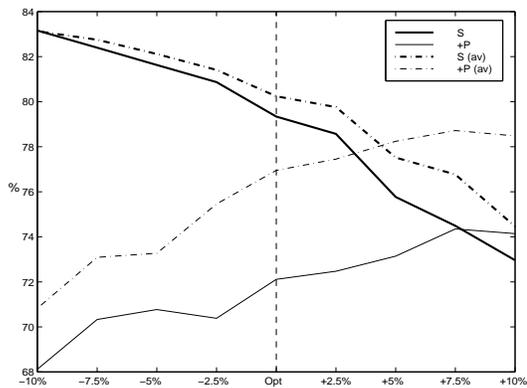
(b) Duración de isquemia en segmento ST.



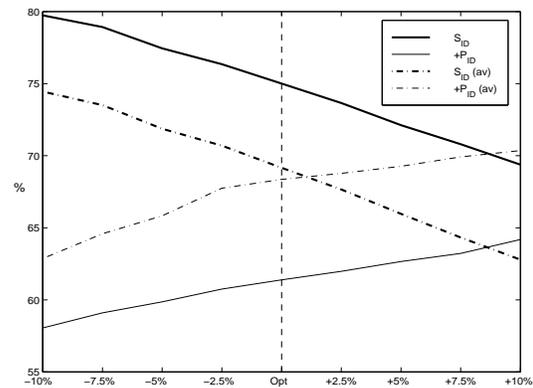
(c) Detección de isquemia en onda T.



(d) Duración de isquemia en onda T.



(e) Detección de isquemia en complejo ST-T.



(f) Duración de isquemia en complejo ST-T.

Figura 5.20: Estabilidad en la detección de episodios y en la medida de la duración de los mismos, frente a variaciones de los parámetros de funcionamiento del detector cuando se aplica a episodios de segmento ST (a,b), onda T (c,d) y complejo ST-T (e,f).

ya fue observado en la descripción de otros esquemas más básicos de detección, como puede verse en la figura 5.3. En el detector finalmente implementado también se refleja este tipo de comportamiento, que parece tener una clara representación en el dominio de la KLT. Dado que en ciertas ocasiones, algunas de las repeticiones de los episodios isquémicos no se encuentran anotadas en la base de datos, vamos a hacer un estudio de la correlación en los episodios de los registros que presentan este comportamiento. Después se generarán unas nuevas anotaciones (extensión de las anotaciones de los cardiólogos) que incorporen aquellos episodios que estén altamente correlados con los episodios anotados. Estos nuevos episodios anotados, aún a pesar de ser de menor magnitud en sus desviaciones, pueden tener gran importancia en la detección de isquemia, puesto que pueden aparecer tanto antes como después de los episodios principales, y en el caso de que los precedan, su observación supondría un adelanto en el tiempo de detección de isquemia.

En la figura 5.21 podemos ver el funcionamiento del detector para uno de los registros en el que aparece claramente una secuencia de episodios isquémicos (en el segmento ST) con morfología similar y repetitiva. En la tabla 5.10 se muestran las estadísticas de detección y

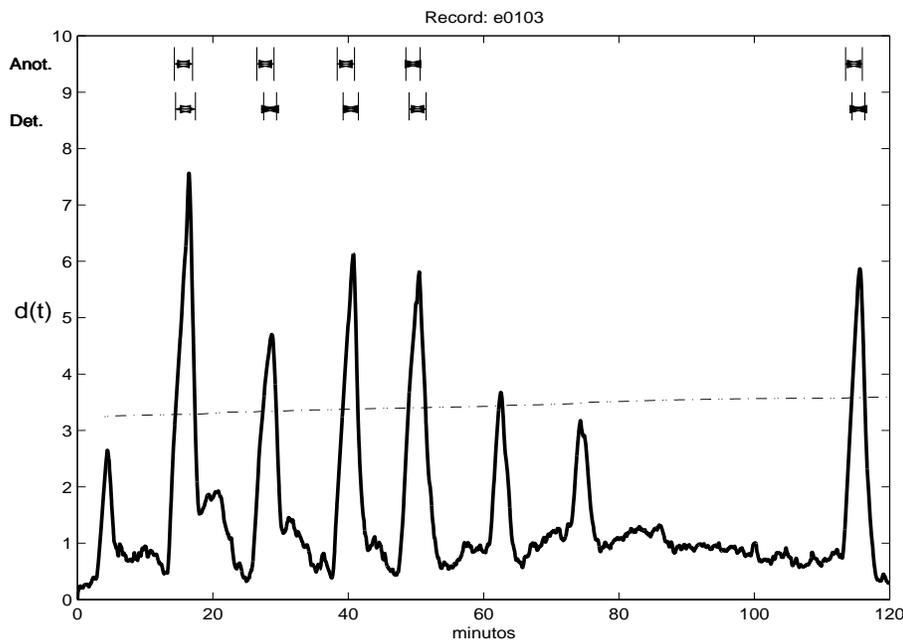


Figura 5.21: *Ejemplo de funcionamiento del detector en el registro e0103 en detección de episodios de segmento ST. Los intervalos temporales de isquemia anotados y detectados se muestran en la parte superior de la figura.*

duración de isquemia correspondientes a este registro, para episodios en el segmento ST. Puede verse que, en este caso, las estadísticas de detección son perfectas y no hay falsos positivos ni negativos. No obstante, resulta obvio que si se hubiese seleccionado un umbral de detección un poco más bajo, se habrían producido al menos dos falsas detecciones, o incluso tres (con los valores prefijados del detector, una de las repeticiones o supuesto episodio ya rebasa el umbral, pero no lo hace con la suficiente duración como para ser considerado por el detector un episodio isquémico).

<i>Registro</i>	Intervalo	TP_s	TP_p	FP	FN	S	$+P$	S_D	$+P_D$
e0118	onda T	5	5	0	0	100.00	100.00	71.67	76.85

Tabla 5.10: *Estadísticas de detección de episodios de segmento ST sobre el registro e0103.*

Aunque teóricamente, al reducir el umbral, las estadísticas empeorarían (debido al aumento de falsos positivos), el examen visual de la salida del detector sugiere que las falsas detecciones parecen corresponder a verdaderos episodios de isquemia de menor magnitud, y por tanto, su detección sí podría tener interés clínico. Con el objetivo de que este tipo de episodios no escapasen al detector, aunque se redujesen teóricamente sus prestaciones, se hizo el siguiente estudio, basado en la medida de correlación entre episodios en el dominio de la KLT, de forma que se generasen anotaciones para dichos episodios y pudieran ser considerados como episodios isquémicos.

Para generar las nuevas anotaciones de los supuestos episodios no anotados en la base de datos, se procedió para cada uno de los tres intervalos de análisis (segmento ST, onda T y complejo ST-T) como se describe a continuación. En cada registro se sigue la siguiente secuencia:

- En cada una de las derivaciones, se busca el episodio isquémico anotado de mayor desviación, y sus límites temporales. Se toma el intervalo temporal correspondiente sobre las series de coeficientes de KLT de primer orden, previamente remuestreadas. Dicho fragmento de la serie de KLT, en cada derivación, se considera como patrón de isquemia en el dominio de KLT, con el que estudiar la correlación entre episodios.
- En cada derivación, se calcula el coeficiente de correlación normalizado, ρ_{xy} , entre el

episodio patrón, \mathbf{x} , y la serie de coeficientes de KLT, \mathbf{y} , según

$$\rho_{xy}(n) = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} x(k) y(k+n)}{\left[\sum_{k=0}^{N-1} x^2(k) \sum_{k=0}^{N-1} y^2(k+n) \right]^{\frac{1}{2}}} \quad (5.10)$$

donde N es la longitud del episodio patrón, \mathbf{x} .

- Una vez calculado ρ_{xy} a lo largo de toda la serie, se toma un umbral $\rho_{xy} \geq 0.8$ para la selección de los nuevos episodios.
- Finalmente, y para evitar considerar anotaciones de supuestos episodios con morfología similar a la del episodio patrón, pero de muy poca amplitud, se descartaron aquellos episodios cuyas amplitudes en el dominio de la KLT eran menores que un 30% de las mostradas en el episodio patrón.

El proceso podría haberse repetido para órdenes mayores en las series de coeficientes de KLT, pero no fue necesario, puesto que la primera serie representó con suficiente claridad este tipo de comportamiento periódico de los episodios.

Un ejemplo del estudio de la correlación entre episodios para el registro *e0103* se muestra en la figura 5.22. En el panel superior se representa la serie $\alpha_0^{ST}(n)$ de la segunda derivación del registro, y los intervalos temporales correspondientes a los cinco episodios isquémicos anotados en la base de datos. En el panel inferior se representa el coeficiente de correlación ρ_{xy} obtenido tomando como patrón isquémico el primer episodio anotado (el de mayor desviación, en torno al minuto 15) y puede verse cómo tres nuevos episodios resultan anotados (minutos 4, 62 y 74, respectivamente).

Con el procedimiento descrito, se obtuvieron nuevas anotaciones para aquellos registros que presentaron episodios repetitivos no anotados, de forma que finalmente se generó la distribución de episodios isquémicos que se representa en la tabla 5.11. En la misma se indica además el número de registros en los que se añadieron episodios para cada intervalo.

Si ahora se evalúa el funcionamiento del detector, con los parámetros de funcionamiento utilizados previamente, en la nueva distribución de episodios generada, obviamente los resultados serán algo peores, especialmente en sensibilidad (S), dado que la mayoría de los nuevos episodios

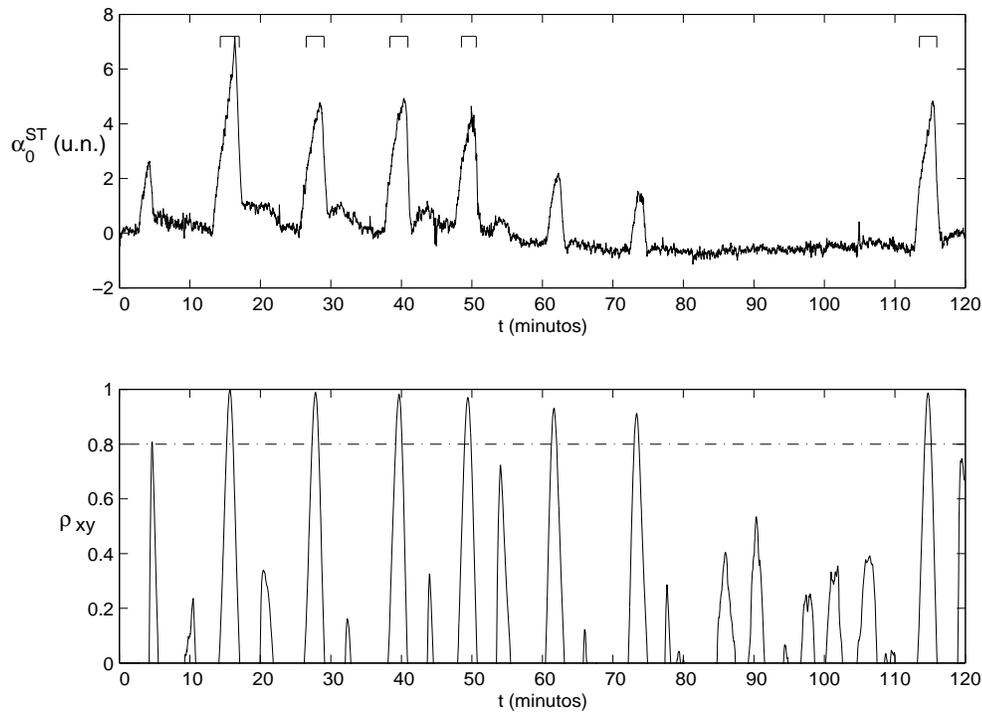


Figura 5.22: Ejemplo de anotación de nuevos episodios en el registro e0103, a partir de la correlación entre episodios repetitivos. Arriba: serie $\alpha_0^{ST}(n)$ correspondiente a la primera derivación. Abajo: coeficiente de correlación ρ_{xy} entre la serie y el episodio patrón.

	segmento ST	onda T	complejo ST-T
original (comb. OR)	250	324	392
episodios añadidos	35	17	38
total episodios	285	341	430
registros con nuevos episodios	18	6	22

Tabla 5.11: Distribución de episodios de referencia anotados en cada intervalo originalmente (según combinación OR), y con los nuevos episodios añadidos según el criterio de la correlación.

incluidos son de menor magnitud que los que fueron anotados por los cardiólogos en la base de datos, y éstos nuevos episodios constituirán falsos negativos del detector. Las estadísticas de detección con la nueva distribución de episodios se muestran en la tabla 5.12, donde se aprecia básicamente una reducción en la sensibilidad, especialmente en episodios de segmento ST y complejo ST-T, donde se ha pasado de 81% a 76%, y de 80% a 76%, respectivamente. De estos resultados puede inferirse que la mayoría de los nuevos episodios constituyen falsos negativos, puesto que si considerásemos todos los nuevos episodios como tales, las estadísticas groseras de

sensibilidad que se obtendrían serían de 67.72%, 68.03% y 72.32%, muy próximas a las obtenidas en la práctica de 68.07%, 69.79% y 74.65%, respectivamente. Las pequeñas diferencias se deberán a alguna detección correcta que antes era un falso positivo.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.85	3.05	68.07	77.74	69.00	69.32	76.35	80.51	65.32	71.01
T	2.05	2.25	69.79	58.95	68.09	42.94	71.44	55.37	64.30	45.05
ST-T	1.85	2.05	74.65	70.99	71.86	59.69	76.54	75.91	66.03	68.21

Tabla 5.12: *Estadísticas de detección de episodios de isquemia sobre la base de datos European ST-T database considerando la nueva distribución de episodios obtenida a partir del estudio de correlación entre episodios.*

Sin embargo, la información que estos resultados nos ofrecen es muy importante, y sugiere el uso de valores menores en los parámetros de funcionamiento del detector (umbrales η_1 , η_2) para evitar que estos supuestos episodios pasen desapercibidos. Puede decirse que los valores inicialmente considerados de η_1 y η_2 están excesivamente ajustados o adaptados a las anotaciones de la base de datos, y por tanto no permiten detectar episodios un poco menores de los anotados, dado que fueron seleccionados para optimizar las estadísticas del detector. No obstante, consideramos que resulta interesante y útil detectar episodios de isquemia de menor magnitud que pueden preceder a otros de mayor desviación e implican un cierto riesgo para el paciente. Una vez calculadas las prestaciones del detector en la nueva distribución de episodios, reducimos los umbrales hasta conseguir un valor de sensibilidad similar al obtenido en la distribución original. Así, consideraremos tales umbrales como nuevos parámetros de funcionamiento. Las estadísticas que se obtienen al aplicar el detector con los nuevos umbrales considerando la distribución de episodios original y la que contiene episodios añadidos por el estudio de correlación se muestran en las tablas 5.13 y 5.14, respectivamente. Al comparar los resultados obtenidos en la evaluación sobre la distribución de episodios original, con los diferentes valores de los umbrales (tablas 5.3 y 5.13) se aprecia que, a pesar de que en la nueva distribución de episodios se obtiene peor predictividad positiva, también tiene asociada mayor sensibilidad, y se garantiza que no se perderán episodios en el límite de detección de los cardiólogos. Por tanto, estos resultados sugirieron el uso de los nuevos parámetros de funcionamiento.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.30	2.50	85.60	67.50	81.08	58.85	86.97	71.70	77.18	62.67
T	2.00	2.20	72.22	55.56	70.89	41.96	72.26	50.21	65.80	41.77
ST-T	1.65	1.85	83.67	67.85	80.17	57.72	83.39	70.44	74.90	62.47

Tabla 5.13: *Estadísticas de detección utilizando los nuevos umbrales y considerando la distribución original de episodios sobre la base de datos European ST-T database.*

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.30	2.50	76.49	69.38	78.21	59.40	82.44	72.79	73.61	63.46
T	2.00	2.20	70.67	57.10	70.00	42.55	72.10	51.03	66.29	42.81
ST-T	1.65	1.85	79.07	67.57	77.28	56.46	80.14	69.91	72.07	62.61

Tabla 5.14: *Estadísticas de detección utilizando los nuevos umbrales y considerando la nueva distribución de episodios sobre la base de datos European ST-T database.*

5.3.6 Aplicación sobre la base de datos *STAFF III*

A continuación se muestra un ejemplo de aplicación del sistema de detección en pacientes de otra base de datos ya estudiada en capítulos anteriores: *STAFF III*. Los resultados que se muestran no constituyen una validación comparable a la efectuada en la base de datos *European ST-T database* puesto que las características de *STAFF III* no la harían apropiada para tales efectos (el número de posibles episodios es mucho menor, y además no se dispone de anotaciones de cardiólogos sobre las señales ECG). En cualquier caso, puede servir como ejemplo de aplicación, y para describir algunos problemas que pueden surgir en la detección.

La base de datos *STAFF III*, tal y como se ha descrito previamente, está formada por registros de pacientes sometidos a una intervención de angioplastia en una de las arterias coronarias. Durante la intervención, una de las arterias permanece ocluida durante unos minutos y por tanto es de esperar que la falta de oxígeno se manifieste en el ECG en un elevado número de pacientes. No obstante, no todos los pacientes desarrollan isquemia de miocardio durante la angioplastia debido a fenómenos de colateralidad, aunque puede considerarse que, al menos, entre un 80 y 90% experimentarán cambios importantes en el ECG (como vimos en el capítulo 3), puesto que la oclusión fue de duración prolongada (en torno a 4-5 minutos en media). Con estas consideraciones, y para evaluar el funcionamiento del detector diseñado en este grupo de

pacientes, podemos considerar en principio que en todos ellos se provocó la aparición de un episodio de isquemia durante la oclusión coronaria. Por tanto, no deberá sorprender que en la evaluación del detector los niveles de sensibilidad y especificidad sean en torno a un 10-20% peores de lo esperado. Además, debe tenerse en cuenta que en la evaluación de la duración de la isquemia, se ha considerado como intervalo de referencia isquémico el correspondiente al periodo de oclusión; pero, lógicamente, la isquemia se manifestará en un intervalo de tiempo retrasado respecto al periodo de oclusión, tanto en el inicio (debido al tiempo de reacción a la oclusión por parte de las células del miocardio) como en su final (debido al tiempo de recuperación de las mismas). Estas diferencias entre los intervalos de tiempo de oclusión y de la manifestación de la isquemia pueden suponer en ocasiones en torno a un minuto o más, que respecto al promedio de algo más de 4 minutos de oclusión, constituye más de un 25%. Por tanto, si no se contempla este retraso de los intervalos temporales los resultados de evaluación de la duración de la isquemia no serán aparentemente satisfactorios. Además, debemos tener presente que estamos suponiendo que al practicar la angioplastia se está induciendo isquemia en todo el periodo de repolarización, es decir, que hay episodios de isquemia de segmento ST, onda T y complejo ST-T, lo cual no siempre es cierto. Este hecho, sumado a los anteriores, hace que la validez de las estadísticas sea muy limitada y sólo sea posible considerar estos resultados de forma orientativa. En la figura 5.23 se muestra un ejemplo de aplicación del detector sobre un registro de la base de datos *STAFF III* donde se han producido desviaciones del nivel de ST durante el intervalo de inflado. En esta figura se representa la función distancia estimada por el detector a lo largo de toda la intervención, $d(t)$, y puede apreciarse el retraso entre las variaciones provocadas (y por tanto en la detección) y el periodo de oclusión.

En la tabla 5.15 se presentan los resultados de detección sobre toda la base de datos, y en la tabla 5.16 los mismos resultados pero tras considerar el retraso discutido. En este caso los resultados son considerablemente mejores, si bien todavía no contemplan el hecho de que no todas las oclusiones llevan asociados episodios significativos de isquemia (ni siempre en los tres intervalos analizados), ni el efecto de la inyección de contraste tras la oclusión (que provoca variaciones morfológicas importantes en algunos pacientes y lleva a falsos positivos).

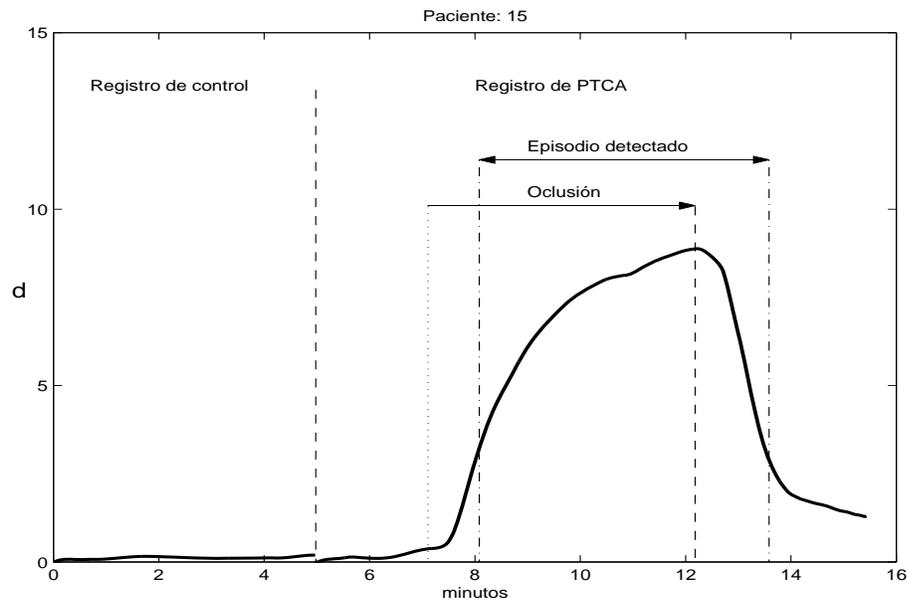


Figura 5.23: Ejemplo de detección de un episodio de isquemia en el segmento ST sobre un registro de la base de datos STAFF III.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.30	2.50	56.63	73.77	40.71	56.97	56.63	75.00	38.86	55.48
T	2.00	2.20	44.58	56.45	31.72	43.36	44.58	61.11	30.07	43.10
ST-T	1.65	1.85	57.83	57.89	44.63	43.40	57.83	60.87	43.08	41.24

Tabla 5.15: Estadísticas de detección sobre la base de datos STAFF III.

Intervalo	Umbrales		Est. Groseras				Est. Promediadas			
	η_1	η_2	S	$+P$	S_D	$+P_D$	S	$+P$	S_D	$+P_D$
ST	2.30	2.50	62.65	88.52	50.28	78.32	62.65	90.52	49.41	79.98
T	2.00	2.20	53.01	69.35	41.04	62.46	53.01	74.07	39.27	65.14
ST-T	1.65	1.85	67.47	73.68	57.25	61.98	67.47	77.54	56.12	62.14

Tabla 5.16: Estadísticas de detección sobre la base de datos STAFF III tras considerar el retraso existente entre la oclusión y el efecto de la misma.

5.3.7 Aplicación sobre la base de datos BPC

Finalmente, vamos a estudiar la aplicación del detector de isquemia sobre los registros ECG de una base de datos en los que supuestamente no hay evidencia de isquemia, pero sí variaciones morfológicas debidas a cambios posturales.

La base de datos BPC está compuesta por 20 sujetos normales sin afecciones cardiacas. Por

tanto, no se espera encontrar episodios isquémicos en ninguno de los registros. Sin embargo, los cambios en la posición realizados durante el registro de esta base de datos, llevan asociadas variaciones importantes de morfología en las diferentes ondas que componen el ECG. Como veremos en un primer análisis de las variaciones morfológicas inducidas por los cambios en la posición, en ocasiones se produjeron desviaciones en el nivel de ST y variaciones en la amplitud de la onda T significativas y comparables a las encontradas durante episodios isquémicos (de incluso más de $100\mu\text{V}$ y $500\mu\text{V}$, respectivamente). También en la región del QRS se hallaron variaciones significativas al producirse un cambio de posición.

Dado que el detector implementado no es capaz de distinguir variaciones isquémicas de las que no lo son, estos cambios sufridos debido a las modificaciones de posición, cuando sean de cierta consideración, serán detectados, aunque realmente constituyan falsos positivos. El estudio del funcionamiento del detector sobre esta base de datos nos permitirá pensar en posibles mejoras del mismo para que, en el futuro, sea capaz de discernir los cambios posturales de los intrínsecamente isquémicos.

En cada paciente puede considerarse que hay diez intervalos de tiempo con variaciones respecto a los valores normales (medidos en posición tendido supino), de los cuales 5 corresponden a la posición sobre el costado derecho y 5 a sobre el costado izquierdo. Por tanto, en el peor de los casos, si todos los cambios posturales hubiesen llevado asociados cambios de morfología significativos, se detectarían 200 episodios en el total de los 20 pacientes de la base de datos (con una duración de 200 minutos, dado que el sujeto permanecía en cada posición durante un minuto).

El número de falsos positivos (*FP*) o cambios de posición detectados por el detector de isquemia cuando fue aplicado al complejo ST-T, segmento ST y onda T, se recogen en la tabla 5.17. En ella se indica además con qué posición están asociadas dichas detecciones (puede

	ST-T	ST	T
FP	20	1	11
Posición	20L	1L	11L
I_D (min.)	44.35	0.83	22.6

Tabla 5.17: *Falsas detecciones en la base de datos BPC.*

verse que en todos los casos corresponde a una transición hacia el costado izquierdo) y el tiempo total de detección incorrecta, I_D . Por tanto, vemos que el detector no es capaz de distinguir las variaciones morfológicas debidas a cambios posturales, de las variaciones isquémicas.

Un ejemplo de cómo actúa el detector sobre un registro de esta base de datos se muestra en la figura 5.24 donde el detector notificó 4 falsos positivos debidos a cambios posturales (todos ellos al pasar a la posición tendido sobre costado izquierdo).

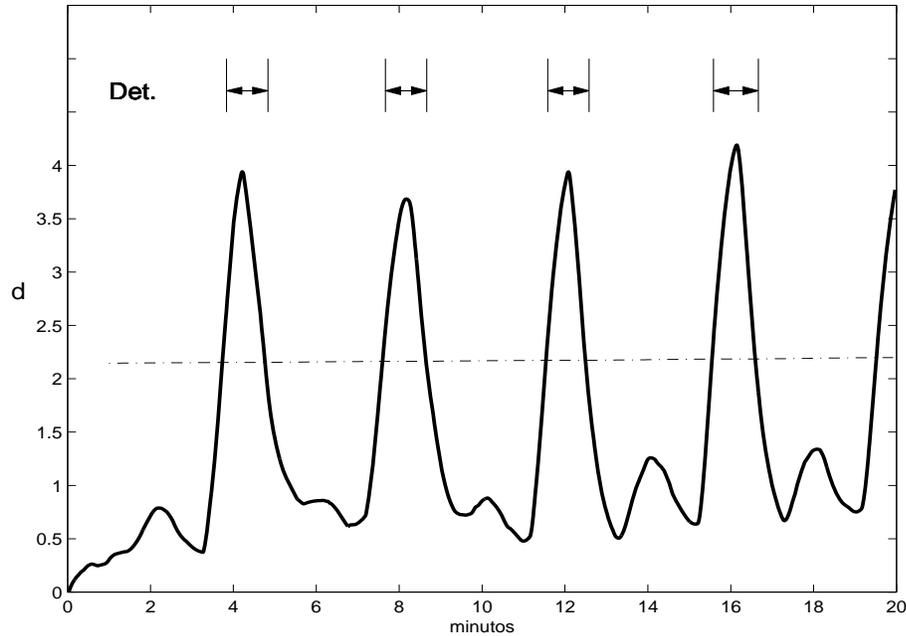


Figura 5.24: Ejemplo de detección de falsos positivos asociados a cambios posturales en el complejo ST-T correspondientes a un registro de la base de datos BPC.

5.4 Discusión

En este capítulo se ha descrito la implementación y evaluación de un detector automático de isquemia. Como comentario general al respecto, debe decirse que el detector automático implementado debe ser utilizado como una herramienta de ayuda y apoyo al cardiólogo, que es quien deberá tomar una determinación final y emitir un diagnóstico clínico, basándose quizá en pruebas suplementarias. Sin embargo, el disponer de un sistema capaz de monitorizar de forma automática la señal y así poder seguir sus evoluciones a lo largo del tiempo, o de analizar

registros de larga duración (varias horas) de la misma, sin duda supondrá una reducción en el tiempo que el cardiólogo puede necesitar para emitir su informe sobre el paciente. También puede considerarse su utilización como sistema de alarma en unidades coronarias.

El sistema descrito ha mostrado unas características de funcionamiento de elevada sensibilidad y especificidad al ser evaluado en una base de datos anotada por expertos cardiólogos. En su capacidad de detección de episodios de segmento ST ha logrado estadísticas ligeramente inferiores a las de sistemas más complicados como el descrito en (Jager et al., 1992) donde se obtuvieron prestaciones de $S = 87\%$, $+P = 88\%$. Sin embargo, nuestro sistema es capaz de detectar variaciones tanto en el segmento ST como en la onda T, o hacer una detección conjunta en todo el complejo ST-T. Debe tenerse en cuenta la dificultad que puede entrañar el detectar variaciones de morfología en el complejo ST-T al ser medidas manualmente, puesto que las variaciones deben medirse de forma relativa. La única medida que puede revelar información fiable al ser estimada de forma absoluta es el nivel del segmento ST, dado que, en general, un valor cero o isoelectrico corresponde a una situación normal. Sin embargo, pueden encontrarse valores muy diversos, por ejemplo, de la amplitud de onda T correspondiendo a pacientes sanos.

El sistema descrito ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad en su funcionamiento. No obstante, la detección de episodios de onda T ha sido significativamente peor. Las estadísticas pueden haber empeorado por dos causas: debido a mayores errores en el sistema de detección, y debido, quizás, a una anotación menos rigurosa por parte de los cardiólogos. No debe menospreciarse la dificultad de detectar variaciones de la onda T, debido a la mayor diversidad de cambios posibles en una región que es más amplia que el segmento ST.

Otra característica esperada que se desprende del hecho de utilizar las series de la KLT es un buen comportamiento del sistema frente al ruido, dado que éste tiene poca proyección en los primeros coeficientes. Además las series se han estimado de forma adaptativa para reducir el ruido incorrelado con la señal, tal y como se describió en el capítulo 2.

Un aspecto que debería considerarse en el futuro es la incidencia de los cambios posturales en la detección. Hemos visto que el detector implementado no es capaz de distinguir las variaciones morfológicas debidas a cambios en la posición de registro del ECG, de las variaciones isquémicas, debido a que no se ha implementado ninguna protección para ello. Por tanto, en algunos casos

el sistema ha detectado como falsos episodios isquémicos meros movimientos del paciente, que no obstante, han provocado variaciones importantes en las ondas del ECG. Deberán ser las características que distingan a los episodios isquémicos de las simples variaciones de morfología, las que permitan mejorar o proteger el método de detección. Podemos anticipar que el estudio de ambos tipos de variaciones ha reflejado ciertas diferencias que podrán usarse con este objetivo: la primera de las diferencias estriba en el tiempo de variación, es decir, en lo rápidas que se producen las variaciones en uno y otro caso, con una respuesta mucho más rápida en el caso de cambios posturales que en el fenómeno isquémico; por otro lado, las variaciones isquémicas tienen presencia fundamentalmente en el periodo de repolarización (complejo ST-T) salvo cuando se llega a las etapas más avanzadas de la isquemia, mientras que las variaciones morfológicas inducidas por cambios en la posición se traducen sobre todas las ondas del ECG, incluyendo el QRS de forma significativa.

5.5 Conclusiones

En este capítulo hemos abordado el problema del diseño y la evaluación de un detector automático de isquemia de miocardio. El sistema está basado en la estimación y procesado de las series de coeficientes de KLT obtenidas para diferentes segmentos dentro del periodo de repolarización ventricular (segmento ST, onda T y complejo ST-T), y la detección posterior de las variaciones de las mismas. En capítulos anteriores ha quedado suficientemente probada la capacidad de las series de coeficientes de KLT para caracterizar diferentes patrones de isquemia así como para efectuar un seguimiento dinámico de la señal ECG y sus variaciones asociadas con la isquemia de miocardio. En éste, se ha hecho uso de esa propiedad y se ha implementado un sistema para tratar de detectar episodios isquémicos.

En primer lugar se han estudiado esquemas básicos de detección para detectar las variaciones en las series de coeficientes de KLT. Se han probado sistemas basados en el filtro adaptado, y en una etapa derivadora paso-bajo, pero ninguna de las dos alternativas ha mostrado un comportamiento adecuado por diversas causas que han sido previamente expuestas. Finalmente se ha optado por un sistema que basa la detección de las variaciones en el cálculo de la distancia de los coeficientes estimados a lo largo del registro, respecto a unos valores de referencia.

El detector diseñado es capaz de identificar variaciones morfológicas en segmentos de señal y no únicamente en puntos concretos como hacen otros detectores de isquemia comunes. Además se ha implementado de forma que es capaz de analizar cambios en el segmento ST, en la onda T, o de forma conjunta, en el complejo ST-T.

Para efectuar la validación del sistema hemos utilizado fundamentalmente la base de datos *European ST-T database*, que contiene episodios isquémicos anotados por cardiólogos. Se han comparado las anotaciones de los mismos con las suministradas por el detector automático. Los resultados han proporcionado valores de sensibilidad y predictividad positiva elevados: para episodios de segmento ST, de 81% y 80%, respectivamente; para episodios de onda T, de 72% y 54%, respectivamente; y para episodios del complejo ST-T, de 80% y 77%, respectivamente. El detector ha sido evaluado tanto en número de episodios como en su duración, y por tanto, correcta definición de los límites de los mismos. Además se ha estudiado la linealidad del sistema, se han obtenido las curvas ROC para describir su comportamiento en diversos puntos de funcionamiento, y se ha estudiado su estabilidad o robustez frente a pequeñas modificaciones de algunos de sus parámetros de definición. En general, el detector siempre ha mostrado un comportamiento suficientemente robusto como se ha descrito.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio de la correlación de la morfología de los episodios isquémicos en el dominio de la KLT. La motivación para hacerlo fue el detectar la presencia, en un mismo registro, de eventos isquémicos con morfología similar y repetitiva (algunos de ellos no se encontraban anotados en la base de datos por haber pasado desapercibidos a los cardiólogos). Estos nuevos episodios, aún a pesar de ser de menor magnitud, pueden tener gran importancia en la detección de isquemia, puesto que pueden aparecer tanto antes como después de los episodios principales, y en el caso de que los precedan, su observación supondría una reducción en el tiempo de detección de isquemia. Los resultados obtenidos en este análisis recomendaban reducir los umbrales de detección para mejorar la sensibilidad, aún a expensas de empeorar la predictividad positiva.

Finalmente, se aplicó el detector sobre los registros de la base de datos *STAFF III* como ejemplo de aplicación, y sobre los de la base de datos *BPC*, para estudiar la influencia de cambios no isquémicos en su funcionamiento. Aunque el número de falsos positivos no fue muy elevado, el

sistema no fue capaz de discernir entre variaciones morfológicas debidas a, por ejemplo, cambios posturales, y variaciones morfológicas realmente isquémicas, por lo que se propone la mejora del sistema en este aspecto.

Como conclusión final de este capítulo podemos decir que, aunque finalmente debe ser el cardiólogo quien emita un diagnóstico clínico, el sistema de detección implementado puede constituir una útil herramienta de apoyo.

Capítulo 6

Conclusiones y extensiones futuras

A continuación se resumen las conclusiones y aportaciones más relevantes que se derivan de la presente tesis, así como algunas posibles extensiones futuras en relación a diferentes aspectos de la misma. Al final de cada capítulo ya hemos descrito las conclusiones parciales que ahora trataremos de recopilar siguiendo la estructura de los capítulos de la tesis.

6.1 Conclusiones

6.1.1 Necesidad de la búsqueda de nuevos índices de isquemia

Actualmente no se dispone de medidas individuales no invasivas que permitan detectar y monitorizar la isquemia de miocardio con elevada especificidad y sensibilidad, así como definir su localización, extensión y severidad. Es necesaria, por tanto, una revisión de las técnicas habitualmente utilizadas en la caracterización de los eventos isquémicos y una búsqueda de índices que permitan mejorar su monitorización y detección.

Además, resulta obvia la importancia de establecer líneas de investigación que determinen los indicadores más sensibles de los estados iniciales de las enfermedades cardíacas que tanto afectan a la sociedad moderna, para poder posteriormente aplicar los tratamientos médicos necesarios en prevención de un posible infarto de miocardio.

Los estudios publicados previamente están basados en medidas locales, sobre un único punto del ECG (o como máximo derivados a partir de dos puntos, en el caso de medidas de duración

de intervalos). No se han descrito trabajos en los que se contemple la información global de todo el proceso de repolarización ventricular (complejo ST-T) a pesar de que en estudios médicos previos la isquemia se ha manifestado en el ECG como variaciones en la onda T, desviaciones del segmento ST e incluso cambios en el tramo final del complejo QRS (Birnbaum y Sclarovsky, 1997; Birnbaum et al., 1993), es decir, variaciones morfológicas extendidas a lo largo de todo el proceso de repolarización ventricular. De este modo se generó la motivación para desarrollar medidas que describiesen segmentos del ECG de forma conjunta y que fueran capaces de caracterizar diversos patrones de variaciones isquémicas no medibles mediante los índices comúnmente utilizados. Esto supone una innovación frente a las medidas convencionales que tan sólo utilizan la información de puntos aislados del ECG.

6.1.2 La transformada de Karhunen-Loève

Para derivar los índices globales que describan la información contenida en segmentos de la señal ECG, así como sus variaciones se ha hecho uso de la transformada de Karhunen-Loève (KLT). En primer lugar, se ha argumentado el porqué de la selección de esta transformada: se ha propuesto su utilización dado que se trata de la transformada óptima, en el sentido que permite concentrar la energía de la señal en el menor número de coeficientes. También hemos descrito que es una transformada dependiente de la señal y por tanto se precisa construir un conjunto de aprendizaje para derivar sus funciones base. Se ha presentado la KLT de forma general, y posteriormente se ha abordado su estudio y análisis sobre las señales ECG.

En el capítulo segundo, fundamentalmente se ha definido la metodología de aplicación de la KLT seguida en el estudio de las variaciones isquémicas reflejadas en el ECG. Hemos descrito el pre-procesado de las señales aplicado tanto en la derivación de las funciones base de los intervalos analizados (complejo QRS, segmento ST, onda T y complejo ST-T) como en la estimación posterior de las correspondientes series de coeficientes. Dicho pre-procesado incluye la detección de QRS y selección de latidos, compensación de la línea de base, corrección de Bazett del periodo de repolarización y determinación de los límites de los latidos e intervalos en función del intervalo RR.

Se ha visto que las series de coeficientes de KLT reflejan las variaciones que experimenta la

señal y permiten hacer un seguimiento dinámico de la misma (García et al., 1995; Laguna et al., 1998a). Por tanto, es destacable la posibilidad de su aplicación en monitorización: en una sola gráfica se pueden describir horas en la evolución de la señal, y así permitir seleccionar, de forma rápida y clara, los intervalos temporales que puedan tener mayor interés para el cardiólogo, por reflejar determinadas variaciones morfológicas. Hemos descrito diferentes modos de obtener las series de coeficientes de KLT: mediante producto directo y estimación adaptativa. El cálculo mediante producto directo presentaba la ventaja de sencillez de cálculo, pero el inconveniente de que podía dar lugar a series muy ruidosas. La estimación adaptativa utilizando un filtro transversal cuyas entradas de referencia son las funciones base de la KLT y la entrada primaria es la concatenación de los segmentos de ECG, permite obtener una mejora en la relación señal a ruido de los coeficientes, debido a la eliminación de ruido incorrelado con la señal; sin embargo, este método precisa un tiempo de convergencia, que debe ser considerado para poder seguir las variaciones dinámicas propias de la señal (García et al., 1996c).

Se ha evaluado el funcionamiento de los algoritmos LMS y RLS en el cálculo adaptativo de las series de coeficientes para comparar sus prestaciones. Se ha comprobado que para un mismo valor deseado de mejora en la relación señal-ruido, se obtiene aproximadamente el mismo tiempo de convergencia en ambos algoritmos debido a la diagonalidad (en promedio en un latido) de la matriz de correlación para la KLT, aunque el RLS se muestra superior en el ritmo de convergencia inicial, es decir, en el análisis de los instantes iniciales de los registros. No obstante, el algoritmo RLS ha evidenciado un comportamiento menos robusto a la hora de seleccionar el parámetro de funcionamiento debido a los errores de redondeo que hacen inestable el algoritmo. Para mejorar la deficiencia de la convergencia inicial en el LMS, se ha propuesto una inicialización específica para el algoritmo LMS, de forma que se logra aproximadamente el mismo ritmo de convergencia inicial, el mismo desajuste e igual tiempo de convergencia que mediante el algoritmo RLS. Por tanto, éste es el método que se ha decidido utilizar en la estimación de los coeficientes de KLT (García et al., 1996b).

Además, se ha presentado el interfaz de usuario para el cálculo de las series de coeficientes de KLT, que ha sido incluido en el *toolbox* de procesado de señal ECG desarrollado en el *Grupo de Procesado de Señal del Instituto de Tecnología de Lund* (Suecia). De este modo se hace

fácilmente accesible la información suministrada por la técnica de KLT en el entorno clínico.

6.1.3 Estudio de sensibilidad y análisis temporal de los índices de isquemia

El capítulo tercero se ha centrado básicamente en la comparación de los índices locales tradicionalmente utilizados y los índices globales derivados de la KLT desarrollados en esta tesis. Dicha comparación ha abordado fundamentalmente los aspectos de sensibilidad en la determinación de las variaciones isquémicas inducidas por angioplastia (medidas en los registros de la base de datos de *STAFF III*), el análisis temporal de los cambios morfológicos durante la oclusión coronaria, y el estudio de la incidencia de la isquemia sobre los diferentes segmentos del ECG.

En primer lugar se han descrito los índices locales tradicionales, y cómo se estimaron de forma automática. Después hemos analizado en mayor detalle los índices globales definidos a partir de las series de coeficientes de KLT, cuya metodología de cálculo fue presentada en el capítulo anterior. Hemos descrito su elevada capacidad de representación y de seguimiento dinámico de los cambios en diversas simulaciones de isquemia presentadas. Para tener un criterio de comparación entre los diferentes índices se ha definido un parámetro *Sensor de Cambios Isquémicos (ICS)* que refleja la capacidad de un determinado índice para describir las variaciones isquémicas, y se ha estimado a lo largo de la oclusión coronaria provocada durante la angioplastia para medir la sensibilidad de los índices y describir su evolución temporal en la respuesta a la isquemia inducida (García et al., 1997a, 1998a).

Los resultados han puesto de manifiesto que los índices globales derivados de la KLT se mostraron más sensibles a los cambios morfológicos isquémicos que los correspondientes a los índices locales (presentando mayores valores en sus parámetros *ICS* al final de la oclusión). El índice global más sensible fue el correspondiente al complejo ST-T (α^{STT} , con el que se observaron cambios en el 89% de los pacientes) y en el grupo de índices locales fue el nivel del segmento ST (*ST*, con cambios en el 61%). Los índices *QT* y *QRS_d* no mostraron cambios importantes, mientras que en los índices relacionados con la onda T sí fueron significativos (García et al., 1996a). El fenómeno de isquemia inducida se ha reflejado de forma notable en los diferentes índices y se han descrito también cambios extremos (inversiones de

onda T, cambios de polaridad, etc.) en la morfología del complejo ST-T durante PTCA (38.5% de los casos).

En el estudio de la evolución temporal de los parámetros ICS , se encontró que desde los primeros instantes de oclusión los parámetros ICS correspondientes a los índices globales mostraron mayores valores, correspondiendo a una respuesta más rápida frente a la isquemia inducida.

Las variaciones en los parámetros ICS relacionados con el complejo ST-T (repolarización ventricular) precedieron a aquellos relacionados con el complejo QRS (depolarización ventricular). Durante el primer minuto más del 60% de los cambios tiene lugar, mientras que en minutos posteriores se siguieron incrementando las variaciones pero con un ritmo menor. En el QRS los cambios isquémicos aparecieron retrasados con una distribución del cambio total de 44%, 35% y 17%, durante los tres primeros minutos de oclusión, repectivamente, frente a 59%, 20% y 6%, encontrados para el complejo ST-T (García et al., 1998e,b). Los cambios en el periodo de repolarización ventricular generalmente aparecieron antes (77% de los pacientes) que en el periodo de activación (23%). Aproximadamente el mismo número de pacientes mostró los primeros cambios en la onda T ($ICS_{\alpha T}$ en 41%) y en el segmento ST ($ICS_{\alpha ST}$ en 36%), poniendo de manifiesto que, aproximadamente, es igual de probable esperar variaciones en la onda T y en el segmento ST.

6.1.4 Análisis espacial de los índices de isquemia

En este capítulo se han estudiado las propiedades espaciales de los cambios isquémicos inducidos por la oclusión prolongada de una arteria coronaria, con el objeto de identificar la arteria ocluida mediante la información obtenida de las diferentes medidas realizadas sobre el ECG. Para ello, se han considerado índices convencionalmente utilizados en la práctica clínica, y los índices globales derivados de la KLT (García et al., 1998d,c).

Se ha analizado la capacidad de separación de los tres grupos de pacientes atendiendo a la arteria ocluida durante angioplastia (LAD, RCA y LCX). En primer lugar se estudiaron los índices de forma individual (univariada) para estimar las diferencias entre los grupos, pero los resultados mostraron la necesidad de llevar a cabo un análisis discriminante multivariado

tomando como variables diferentes medidas de índices de isquemia, en diferentes derivaciones.

Se ha demostrado que el uso de diferentes medidas efectuadas sobre el ECG (correspondientes a diferentes intervalos de un mismo latido, incluyendo información de la depolarización y la repolarización) y en derivaciones *cuasi-ortogonales*, ha permitido obtener elevadas tasas de clasificación correcta de la arteria ocluida en pacientes sometidos a PTCA. Por tanto, los índices basados en medidas sobre el ECG han mostrado su utilidad para la correcta identificación de la arteria en el caso estudiado.

Se han considerado tanto los parámetros *ICS* como las variaciones, $\Delta index$, de los índices de isquemia, estimados al final de la oclusión, y los mejores resultados de clasificación se han obtenido para las variaciones de los índices (en general, más de un 5% de mejora respecto al uso de los parámetros *ICS*). Además, los índices globales de KLT son los que mejor poder discriminante han mostrado: con tres índices locales (ΔST en *V3*, ΔT_a en *I* y ΔST en *III*) se logró clasificar correctamente el 76% de las oclusiones, mientras que con el mismo número de índices globales ($\Delta\alpha_0^{STT}$ en *I*, $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *V3* y $\Delta\alpha_0^{QRS}$ en *I*) se alcanzó el 83%. Incrementando a seis el número de variables incluidas en el análisis discriminante se consiguieron valores de 85% y 90% de clasificación correcta para los índices locales y globales, respectivamente.

Las oclusiones de la arteria LCX fueron las más difíciles de identificar. La mayoría de los errores de clasificación provinieron de oclusiones en la arteria LCX incorrectamente clasificadas como RCA y oclusiones en la LAD clasificadas como LCX. Este hecho pone de manifiesto la variabilidad natural de la anatomía de la arteria LCX.

El hecho de que diferentes segmentos del ECG (complejo QRS, segmento ST y onda T) se hayan visto involucrados en las funciones discriminantes sugiere la necesidad de incluir más medidas que la clásicamente utilizada del segmento ST para una mejor caracterización de los cambios isquémicos.

En resumen, parece claro el interés en la utilización de los índices derivados de la KLT dado que representan la información de una forma global y permiten tener una caracterización de las variaciones isquémicas mucho más amplia que la suministrada por los índices clásicos que se limitan a extraer la información de un punto del ECG.

6.1.5 Detector de isquemia

En el capítulo quinto hemos abordado el problema del diseño y la evaluación de un detector automático de isquemia de miocardio. El sistema está basado en la estimación y procesado de las series de coeficientes de KLT obtenidas para diferentes segmentos dentro del periodo de repolarización ventricular (segmento ST, onda T y complejo ST-T), y la detección posterior de las variaciones de las mismas.

En primer lugar se han estudiado esquemas básicos de detección para detectar las variaciones en las series de coeficientes de KLT. Se han probado sistemas basados en el filtro adaptado, y en una etapa derivadora paso-bajo, pero ninguna de las dos alternativas ha mostrado un comportamiento adecuado por diversas causas que han sido previamente expuestas (García et al., 1997b). Finalmente se ha optado por un sistema que basa la detección de las variaciones en el cálculo de la distancia de los coeficientes estimados a lo largo del registro, respecto a unos valores de referencia.

El detector diseñado es capaz de identificar variaciones morfológicas en segmentos de señal y no únicamente en puntos concretos como hacen otros detectores de isquemia comunes. Además se ha implementado de forma que es capaz de analizar cambios en el segmento ST, en la onda T, o de forma conjunta, en el complejo ST-T.

Para efectuar la validación del sistema hemos utilizado fundamentalmente la base de datos *European ST-T database*, que contiene episodios isquémicos anotados por cardiólogos. Se han comparado las anotaciones de los mismos con las suministradas por el detector automático. Los resultados han proporcionado valores de sensibilidad y predictividad positiva elevados: para episodios de segmento ST, de 81% y 80%, respectivamente; para episodios de onda T, de 72% y 54%, respectivamente; y para episodios del complejo ST-T, de 80% y 77%, respectivamente. El detector ha sido evaluado tanto en número de episodios como en su duración, y por tanto, correcta definición de los límites de los mismos. Además se ha estudiado la linealidad del sistema, se han obtenido las curvas ROC para describir su comportamiento en diversos puntos de funcionamiento, y se ha estudiado su estabilidad o robustez frente a pequeñas modificaciones de algunos de sus parámetros de definición. En general, el detector siempre ha mostrado un comportamiento satisfactorio como se ha descrito (García y Laguna, 1998).

Posteriormente se llevó a cabo un estudio de la correlación de la morfología de los episodios isquémicos en el dominio de la KLT con objeto de detectar la presencia, en un mismo registro, de eventos isquémicos con morfología similar y repetitiva (algunos de ellos no se encontraban anotados en la base de datos por haber pasado desapercibidos a los cardiólogos). Estos nuevos episodios, aún a pesar de ser de menor magnitud, pueden tener gran importancia en la detección de isquemia, puesto que pueden aparecer tanto antes como después de los episodios principales, y en el caso de que los precedan, su observación supondría un adelanto en la detección de isquemia. Los resultados obtenidos en este análisis recomendaban reducir los umbrales de detección para mejorar la sensibilidad, aún a expensas de empeorar la predictividad positiva (para episodios de segmento ST, de 87% y 72%; para onda T, de 72% y 50%; y para complejo ST-T, de 83% y 70%, respectivamente).

Finalmente, se aplicó el detector sobre los registros de la base de datos *STAFF III* (cuyos ECG fueron registrados durante angioplastia) como ejemplo de aplicación, y sobre los de la base de datos *BPC* (cuyos ECG de sujetos sanos presentan variaciones no isquémicas del eje eléctrico inducidas por cambios posturales), para estudiar la influencia de cambios no isquémicos en su funcionamiento. Aunque el número de falsos positivos no fue muy elevado, el sistema no fue capaz de discernir entre variaciones morfológicas no isquémicas (debidas a cambios posturales), y variaciones morfológicas realmente isquémicas por lo que se propone la posible mejora del sistema en esta línea.

Como conclusión final podemos decir que, aunque finalmente debe ser el cardiólogo quien emita un diagnóstico clínico, el sistema de detección implementado puede constituir una útil herramienta de apoyo.

6.2 Extensiones futuras

A lo largo de la tesis se han encontrado áreas de interés que no han podido ser estudiadas con la amplitud que el tema requería, por alejarse de los objetivos propuestos o por limitaciones de tiempo. A continuación describimos algunas de las posibles extensiones futuras de este trabajo.

- En el estudio de la isquemia inducida por angioplastia sobre la señal ECG no se ha profundizado en los efectos que se producen en el ritmo cardiaco y especialmente en su

variabilidad. Únicamente nos hemos limitado a describir las variaciones (incrementos o disminuciones de ritmo) que se provocan durante la oclusión, y no se ha hecho ningún análisis más detallado. Sin embargo, vimos en un ejemplo que la variabilidad del ritmo podría, quizás, suministrar más información, y para averiguar esto se requiere un estudio en esta dirección.

- En el análisis espacial del fenómeno de isquemia con el objeto de localizar las regiones afectadas por la misma o identificar la arteria ocluida, se podría tratar de abordar el problema de la clasificación desde el punto de vista no lineal. Sería interesante estudiar si clasificadores como los cuadráticos, o los basados en redes neuronales son capaces de extraer más información de los índices de isquemia evaluados y mejorar los resultados obtenidos con los clasificadores lineales.
- En cuanto al sistema de detección de episodios isquémicos descrito en el capítulo 5 se refiere, se ha apuntado al final del mismo la necesidad de evitar falsas detecciones debidas a variaciones morfológicas de carácter no isquémico, sino producidas por variaciones en el eje eléctrico, debidas por ejemplo a cambios posturales, etc. Este aspecto constituye un estudio importante que actualmente está en fase de realización de forma coordinada con el *Grupo de Procesado de Señal del Instituto de Tecnología de Lund* (Suecia).
- Una vez perfeccionado el sistema de detección, resultaría de gran interés tratar de estudiar su comportamiento en un conjunto de señales que tienen gran importancia en la rutina clínica: señales registradas durante “prueba de esfuerzo”. Aunque en principio este estudio puede ir más dirigido a la mera aplicación del sistema implementado que a la búsqueda o diseño de otros sistemas utilizando otras herramientas de procesado de señal, la dificultad intrínseca de las señales (al estar inmersas en fuentes de ruido, incluyendo ruido muscular, respiratorio, de interferencias, etc.) puede sugerir o hacer que sea necesario hacer modificaciones al detector de isquemia.

Bibliografía

- S. Abboud, R.J. Cohen, A. Selwyn, P. Ganz, D. Sadeh and P.L. Friedman** (1987). Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high-frequency electrocardiograms in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 76(3):585.
- S. Abboud, J.M. Smith, B. Shargorodsky, S. Laniado, D. Sadeh and R.J. Cohen** (1989). High frequency electrocardiography of three orthogonal leads in dogs during a coronary artery occlusion. *PACE*, 12(4):521.
- D.R. Adam, S. Akselrod and R.J. Cohen** (1981). Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. In *Computers in Cardiology*, pages 307–310. IEEE Computer Society Press.
- N. Ahmed and K. R. Rao** (1975). *Orthogonal Transforms for Digital Signal Processing*. Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York.
- S. Ahnve, E. Gilpin, E. B. Madsen, V. Froelicherand, H. Henning and J. Ross** (1984). Prognostic importance of QT_c interval at discharge after acute myocardial infarction: A multicenter study of 865 patients. *American Heart Journal*, pages 108–395.
- S. Ahnve, T. Lundman and M. Shoaleh-Var** (1978). The relationship between QT interval and primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand*, 204:17–19.
- S. Akselrod, M. Norymberg and others** (1987). Computerized analysis of ST segment changes in ambulatory electrocardiograms. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 25:513–519.

- American Heart Associations on Electrocardiography** (1975). Recommendations for standardization of leads and specifications for instruments in ECG/VCG. *Circulation*, 52:11–25.
- C.M. Anderson, D.A. Bragg-Remschel and D.C. Harrison** (1981). An algorithm to analyze ST segment changes during ambulatory monitoring. In *Computers in Cardiology*, pages 225–228. IEEE Computer Society Press.
- T.W. Anderson** (1984). *An introduction to Multivariate Statistical Analysis*. J. Wiley & Sons.
- B.F. Badir, A.R. LeBlanc, J.B. Nasmith, D. Palisaitis, B. Dube and R. Nadeau** (1997). Continuous ST-segment monitoring during coronary angioplasty using orthogonal ECG leads. *Journal of Electrocardiology*, 30(3):175–187.
- A. Bayés** (1992). *Tratado de Electrocardiografía Clínica*. Ed. Científico-Técnica, Barcelona, Spain.
- A. Bayés and J. Guindo** (1989). *Sudden Cardiac Death*. MCR, Spain.
- H. C. Bazett** (1920). An analysis of the time relation of electrocardiograms. *Heart*, 7:353–370.
- J.M. Beattie, G.B. Seibert, N. Wilson, H.A. Pipberger and C.G. Blomqvist** (1984). Determinants of the normal maximal ST/heart rate slope in a computerized orthogonal lead system. In *Computers in Cardiology*, pages 357–360. IEEE Computer Society Press.
- E. Berbari and P. Lander** (1992). The state of the art in high resolution electrocardiography. In *Proc. 14th Ann. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pages 488–492. IEEE-EMBS.
- E.J. Berbari and R. Lazzara** (1988). An introduction to high-resolution ECG recordings of cardiac late potentials. *Arch. Intern. Med.*, 148:1859–1863.
- R. M. Berne and M.N. Levy** (1992). *Cardiovascular Physiology*. Mosby-Year Book, St Louis.
- Y. Birnbaum and S. Sclarovsky** (1997). The initial electrocardiographic pattern in acute myocardial infarction: Correlation with the underlying coronary anatomy and prognosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2(3):279–91.

- Y. Birnbaum, S. Sclarovsky, A. Blum, A. Mager and U. Cabbay** (1993). Prognostic significance of the initial electrocardiographic pattern in a first acute anterior wall myocardial infarction. *Chest*, 103:1681–87.
- J. D. Bronzino** (1995). *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida.
- G. S. Butrous** (1986). The QT interval: its clinical implication. *Current Opinion in Cardiology*, pages 1–29.
- T.F. Christian, R.J. Gibbons, I.P. Clements, et al.** (1995). Estimates of myocardium at risk and collateral flow in acute myocardial infarction using electrocardiographic indexes with comparison to radionuclide and angiographic measures. *J. Am. Coll. Cardiology*, 26:388–93.
- K.W. Clark, P.W. Mclear, R.G. Kortas, C.N. Mead and L.J. Thomas** (1980). Argus/2h detection of ST-segment changes in ambulatory ECG recordings. In *Computers in Cardiology*, pages 27–31. IEEE Computer Society Press.
- P. M. Clarkson** (1993). *Optimal and Adaptive Signal Processing*. CRC Press.
- A. Cohen** (1986). *Biomedical Signal Processing*, volume I and II. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida.
- C.M. Cuadras** (1981). *Métodos de análisis multivariante*. Ed. Universitaria Barcelona, Barcelona.
- G.E. Dower, H.B. Machado and J.A. Osborne** (1980). On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads. *Clin. Cardiol.*, 3:87–95.
- L. Edenbrandt and O. Pahlm** (1988). Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J. Electrocardiol.*, 21:361–367.
- E. Eleftheriou and D. Falconer** (1986). Tracking properties and steady-state performance of RLS adaptive filter algorithms. *IEEE Trans. Acous. Sig. Proc.*, 34(5):1097–1109.
- J. Fayn, P. Rubel and N. Mohsen** (1991). An improved method for the precise measurement of serial ECG changes in QRS duration and QT interval. *J. of Electrocardiol.*, 24:123–127.

- A. Feuer and E. Weinstein** (1985). Convergence analysis of LMS filters with uncorrelated Gaussian data. *IEEE Trans. Acoust., Speech, Signal Processing*, 33:222–230.
- M. Fujiwara, M. Horimoto, T. Shiokoshi, T. Takenaka and K. Igarashi** (1993). Electrocardiographic ST-segment deviation in acute inferoposterior myocardial infarction caused by obstruction of the left circumflex coronary artery. *J. Cardiol.*, 23(3):249–256.
- A. Gallino, S. Chierchia, S. Smith, M. Croom and others** (1984). Computer system for analysis of ST segment changes on 24 hour Holter monitor tapes: Comparison with other available systems. *JACC*, 4(2):245–252.
- J. García and P. Laguna** (1998). Diseño y evaluación de un detector de isquemia basado en la transformada de Karhunen-Loève. In *XVI Congreso de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pages 123-126. SEIB.
- J. García, P. Lander, L. Sörnmo, S. Olmos, G. Wagner and P. Laguna** (1998a). Comparative study of local and Karhunen-Loève based ST-T indexes in recordings from human subjects with induced myocardial ischemia. *Computers and Biomedical Research*, 31(4):271–292.
- J. García, P. Lander, L. Sörnmo, S. Olmos, G. Wagner and P. Laguna** (1998b). Study of the temporal evolution of ECG-based indexes in patients with induced myocardial ischemia by prolonged balloon occlusion. *American Journal of Cardiology*. Submitted.
- J. García, P. Lander, G. Wagner and P. Laguna** (1995). Análisis de la repolarización cardiaca en el ECG, registrado durante angioplastia, mediante la transformada de KL. In *XIII Congreso de la Agrupación Española de Bioingeniería*, pages 41–42. AEB.
- J. García, P. Lander, G. Wagner, S. Olmos and P. Laguna** (1996a). Análisis de la onda T como indicador sensible de isquemia cardiaca. In *XIV Congreso de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pages 95–96. SEIB.
- J. García, S. Olmos and P. Laguna** (1996b). Performance of RLS and LMS algorithms in KL estimation of ischemic ECG records. In *IEEE Eng. in Med. and Biol. Society*, page CDROM. IEEE Computer Society Press.

- J. García, S. Olmos, G.B. Moody, R.G. Mark and P. Laguna** (1996c). Adaptive estimation of Karhunen-Loève series applied to the study of ischemic ECG records. In *Computers in Cardiology*, pages 249–252. IEEE Computer Society Press.
- J. García, S. Olmos, L. Sörnmo, M. Ringborn, P. Lander, G. Wagner and P. Laguna** (1997a). Estudio comparativo de índices clásicos y basados en la KLT en monitorización y detección de isquemia de miocardio. In *Libro de actas del XII Symposium Nacional de la URSI*, pages II:339–342. Unión Científica Internacional de Radio.
- J. García, I. Roncal and P. Laguna** (1997b). Myocardial ischemia detector based on Karhunen-Loève transform. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, page 527. Medical & Biological Engineering and Computing.
- J. García, G. Wagner, L. Sörnmo, P. Lander and P. Laguna** (1998c). Identification of the occluded artery in patients with myocardial ischemia induced by prolonged PTCA. *American Journal of Cardiology*. Submitted.
- J. García, G. Wagner, L. Sörnmo, P. Lander and P. Laguna** (1998d). Multivariate discriminant analysis of ECG-based indexes to identify the occluded artery in patients undergoing PTCA. In *IEEE Eng. in Med. and Biol. Society*, page CDROM. IEEE Computer Society Press.
- J. García, G. Wagner, L. Sörnmo, S. Olmos, P. Lander and P. Laguna** (1998e). Temporal evolution of ECG-based indexes in patients with myocardial ischemia induced by prolonged balloon occlusion. In *Computers in Cardiology*, page In press. IEEE Computer Society Press.
- P. Gomis** (1996). *Caracterización de potenciales anormales intra-QRS en el ECG de alta resolución: aplicación en la evaluación de cardiopatías*. PhD thesis, Instituto de Cibernética, Universidad Politécnica de Cataluña.
- V. Gressin, A. Gorgels, Y. Louvard and P. Maison-Blanche** (1994). Reconsidering arrhythmias as markers of reperfusion: Combined arrhythmia and ST-segment analysis during myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*, 26:262–269.

- D.J. Hand and C.C. Taylor** (1987). *Multivariate Analysis of Variance and Repeated Measures*. Chapman & Hall.
- S. Haykin** (1990). *Modern filters*. Maxwell-MacMillan, New York.
- S. Haykin** (1991). *Adaptive Filter Theory*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 2nd edition.
- L. Horan, N. Flowers and D. Brody** (1964). Principal factor waveforms of the thoracic QRS complex. *Circ. Res.*, 15:131–145.
- C.J. Horne, K.J. Zhang, J. Propst, V.K. Murthy and L.J. Haywood** (1984). ST segment evaluation by discrete cosine and fourier transforms. In *Computers in Cardiology*, pages 265–268. IEEE Computer Society Press.
- H. Hotelling** (1933). Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *J. Educ. Psych*, 24(417-441, 498-520).
- P.W. Hsia, J.M. Jenkins, Y. Shimoni, K.P. Gage, J.T. Santinga and B. Pitt** (1986). An automated system for ST segment and arrhythmia analysis in exercise radionuclide ventriculography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 33(6):585–593.
- M. Hubelbank, C.L. Feldman, S.P. Glasser, P.I. Clark and B.A. Polan** (1984). ST analysis of holter tapes. In *Computers in Cardiology*, pages 269–272. IEEE Computer Society Press.
- F. J. Jager, R. G. Mark and G. B. Moody** (1991a). Analysis of transient ST segment changes during ambulatory monitoring. In *Computers in Cardiology*, pages 453–456. IEEE Computer Society Press.
- F. J. Jager, R. G. Mark, G. B. Moody and S. Divjak** (1992). Analysis of transient ST segment changes during ambulatory monitoring using the Karhunen-Loève transform. In *Computers in Cardiology*, pages 691 – 694. IEEE Computer Society Press.

- F. J. Jager, G. B. Moody, S. Divjak and R. G. Mark** (1994). Assessing the robustness of algorithms for detecting transient ischemic ST segment changes. In *Computers in Cardiology*, pages 229–232. IEEE Computer Society Press.
- F. J. Jager, G. B. Moody, A. Taddei and R. G. Mark** (1991b). Performance measures for algorithms to detect transient ischemic ST segment changes. In *Computers in Cardiology*, pages 369–372. IEEE Computer Society Press.
- R. Jané, A. Blasi, J. García and P. Laguna** (1997). Evaluation of an automatic detector of waveforms limits in Holter ECG with the QT database. In *Computers in Cardiology*. IEEE Computer Society Press.
- J. Jenkins, P.W. Hsia, J. Santinga, Y. Shimoni and K. Gage** (1984). Automated arrhythmia analysis combined with ST analysis for exercise monitoring. In *Computers in Cardiology*, pages 229–232. IEEE Computer Society Press.
- K. Karhunen** (1947). Uber linearen methoden in der wahrscheinlinchkeitsrechnung. *Ann, Acad. Sci. Fennical Series A*, 1(2). English translation by I. Selin, "On linear methods in probability theory", The Rand Corp., Doc. T-131, Aug, 1960.
- D. Kilpatrick and P. R. Johnston** (1994). Origin of the electrocardiogram. *IEEE MBE Magazine*, pages 479–486.
- F. Kornreich, R.S. Macleod, V. Dzavik and others** (1994). QRST changes during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of Electrocardiology*, 27:113–117.
- P. Laguna, P. Caminal, N. V. Thakor and R. Jané** (1991). Automatic QT interval analysis in postmyocardial infarction patients. *Journal of Ambulatory Monitoring*, 4(2):91–111.
- P. Laguna, J. García, I. Roncal, G. Wagner, P. Lander and R. Mark** (1998a). Model-based estimation of cardiovascular repolarization features: ischaemia detection and PTCA monitoring. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 22(2):64–72.

- P. Laguna, R. Jané and P. Caminal** (1994a). Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with the CSE database. *Comput. Biomed. Resear.*, 27(1):45–60.
- P. Laguna, R. Jané, S. Olmos, N. V. Thakor, H. Rix and P. Caminal** (1996). Adaptive estimation of QRS complex by the Hermite model for classification and ectopic beat detection. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 34:58–68.
- P. Laguna, R.G. Mark, A. Goldberger and G.B. Moody** (1997). A database for evaluation of algorithms for measurement of QT and other waveform intervals in the ECG. In *Computers in Cardiology*, pages 673–676. IEEE Computer Society Press.
- P. Laguna, G.B. Moody, J. García, A.L. Goldberger and R.G. Mark** (1998b). Analysis of the ST-T complex using the KL transform: adaptative monitoring and alternans detection. *Medical & Biological Engineering & Computing*. Accepted for publication.
- P. Laguna, G. B. Moody and R. G. Mark** (1994b). Analysis of the cardiac repolarization period using the KL transform: Applications on the ST-T database. In *Computers in Cardiology*, pages 233–236. IEEE Computer Society Press.
- P. Laguna, N. V. Thakor, P. Caminal, R. Jané and Y. Hyung-Ro** (1990). New algorithm for QT interval analysis in 24 hour Holter ECG: Performance and applications. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 28:67–73.
- P. Lander, E. J. Berbari, R. Lazzara, P. Gomis and J. S. Steinberg** (1995). Analysis of intra-QRS late potentials improves the predictive value for arrhythmic events of the signal-averaged ECG. *Pace*, 18.
- M. Loeve** (1945). Sur les fonctions aléatoires stationnaires de second order. *Rev. Sci.*, 83:297–310.
- The Mathworks** (1996). *MATLAB 5 Documentation*. The Mathworks Inc.

- C. R. Meyer and H. N. Keiser** (1977). Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic splines and state-space computation techniques. *Computers and Biomedical Research*, 10:459–470.
- G. B. Moody and R. G. Mark** (1982). Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. In *Computers in Cardiology*, pages 39–44. IEEE Computer Society Press.
- G. B. Moody and R. G. Mark** (1990). The MIT-BIH arrhythmia database on CD-ROM and software for use with it. In *Computers in Cardiology*, pages 185–188. IEEE Computer Society Press.
- M.E. Nygard, I. Ringqvist, T. Ahren, K. Johansson, T. Jonason, L. Lundin, G. Nilsson and A. Walker** (1983). Automated analysis of ST segment changes in ambulatory ECG recordings. In *Computers in Cardiology*, pages 89–92. IEEE Computer Society Press.
- M.E. Nygard and L. Sörnmo** (1983). Delineation of the QRS complex using the envelope of the ECG. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 21(5):538–547.
- S. Olmos** (1998). *Aportaciones a la compresión de datos de la señal electrocardiográfica mediante transformadas ortogonales*. PhD thesis, Centro Politécnico Superior, Zaragoza.
- S. Olmos, J. García, R. Jané and P. Laguna** (1998). Truncated orthogonal expansions of recurrent signals: equivalence to a periodic time-variant filter. In *International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, page in CDROM. IEEE Signal Processing Society.
- S. Olmos, M. Millán, J. García and P. Laguna** (1996). ECG data compression with the Karhunen-Loève transform. In *Computers in Cardiology 1996*, pages 253–256. IEEE Computer Society Press.
- A. V. Oppenheim and R. W. Schaffer** (1989). *Digital Signal Processing*. Prentice-Hall, New York.
- O. Pahlm and L. Sörnmo** (1987). Data processing of exercise ECGs. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-34:158–165.

- D.J. Pennell, J. Keegan, D.N. Firmin, P.D. Gatehouse, S.R. Underwood and D.B. Longmore** (1993). Magnetic resonance imaging of coronary arteries: technique and preliminary results. *Br. Heart J.*, 70(4):315–326.
- J. Pettersson, S. Warren, N. Mehta, P. Lander, E. Berbari, K. Gates, L. Sörnmo, O. Pahlm, R.H. Selvester and G.S. Wagner** (1995). Changes in high-frequency QRS components during prolonged coronary artery occlusion in humans. *Journal of Electrocardiology*, 28:225–227.
- P. E. Puddu and M. G. Bourassa** (1986). Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic disease. *J. Electrocardiology*, 19(3):203–212.
- C.R. Rao** (1964). The use and interpretation of principal component analysis in applied research. *Shankhya*, 26:329–358.
- P.M. Rautaharju** (1987). A hundred years of progress in electrocardiography 1: Early contributions from waller to wilson. *The Canadian Journal of Cardiology*, 3(8):362–374.
- D. S. Rosenbaum, M. D. Lange and others** (1994). Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *The New England Journal of Medicine*, 330(4):235–241.
- A. Sagie, S. Sclarovsky, B. Strasberg et al.** (1989). Acute anterior wall myocardial infarction presenting with positive T waves and without ST segment shift. Electrocardiographic features and angiographic correlation. *Chest*, 95:1211–15.
- A. Scher, A. Young and W. Meredith** (1960). Factor analysis of the electrocardiogram. *Circ. Res.*, 8:519–525.
- P. J. Schwartz and S. Wolf** (1978). QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*, 57:1074–1077.
- S. Sclarovsky, A. Mager, J. Kusniec, E. Rechavja, A. Sagie, R. Bassevich and B. Strasberg** (1990). Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia. *Israel Journal of Medical Sciences*, 26:525–33.
- J. Shao and D. Tu** (1995). *The Jackknife and Bootstrap*. Springer, New York.

- T.L. Shook, V. Valvo, M. Hubelbank, C.L. Feldman and P.H. Stone** (1987). Validation of a new algorithm for detection and quantification of ischemic ST segment changes during ambulatory electrocardiography. In *Computers in Cardiology*, pages 57–62. IEEE Computer Society Press.
- R. Silipo, P. Laguna, C. Marchesi and R. G. Mark** (1995). ST-T segment change recognition using artificial neural networks and principal component analysis. In *Computers in Cardiology*, pages 213–216. IEEE Computer Society Press.
- R. Silipo, A. Taddei and C. Marchesi** (1994). Continuous monitoring and detection of ST-T changes in ischemic patients. In *Computers in Cardiology*. IEEE Computer Society Press.
- J.M. Smith, B. Blue, E. Clancy, C.R. Valeri and R.J. Cohen** (1984). Subtle alternating electrocardiographic morphology as an indicator of decreased cardiac electrical stability. In *Computers in Cardiology*, pages 109–112. IEEE Computer Society Press.
- SPSS-Inc.** (1997). *SPSS Professional Statistics 7.5*. Prentice Hall Publishers.
- Y. Suzuki and K. Ono** (1992). Personal computer system for ECG ST-segment recognition based on neural networks. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 30:2–8.
- A. Taddei, G. Distanto, M. Emdin, P. Pisani, G. B. Moody, C. Zeelenberg and C. Marchesi** (1992). The European ST-T database: standars for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography. *European Heart Journal*, 13:1164–1172.
- N. V. Thakor, J. G. Webster and W. J. Tompkins** (1984). Estimation of QRS complex power spectrum for design of a QRS filter. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 31(11):702–706.
- C. W. Therrien** (1992). *Discrete random signals and statistical signal processing*. Prentice-Hall.
- R. von Essen, R. Hinsén, W. Merx, J. Silny, G. Rau and S. Effert** (1981). Computerized precordial mapping and stress testing - value of R-wave amplitude changes during exercise

- compared with ST-segment changes. In *Computers in Cardiology*, pages 233–235. IEEE Computer Society Press.
- N.B. Wagner, D.C. Sevilla, M.W. Krucoff, K.L. Lee, K.S. Pieper, K.K. Kent, R.K. Bottner, R.H. Selvester and G.S. Wagner** (1988). Transient alterations of the QRS complex and ST segment during percutaneous transluminal balloon angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *The American Journal of Cardiology*, 62:1038–1042.
- J. G. Webster** (1988). *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, New York.
- J. G. Webster** (1992). *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin, Boston.
- S.J. Weisner, W.J. Tompkins and B.M. Tompkins** (1982). A compact, microprocessor-based ECG ST-segment analyzer for the operating room. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 29(9):642–649.
- J. B. West** (1991). *Physiological Basis of Medical Practice*. Williams & Wilkins, Baltimore · Hong Kong · London · Sydney.
- P. Widimsky, P. Kopsa, V. Cervenka, P. Gregor and V. Visek** (1986). The possibility of non-invasive identification of occluded coronary artery in acute myocardial infarction. A comparison of ECG and echocardiography with coronary arteriography or autopsy. *Cor. Vasa*, 28(6):428–437.
- B. Widrow and S. D. Stearns** (1985). *Adaptive Signal Processing*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- J. L. Willems** (1988). *Common Standards for Quantitative Electrocardiography. CSE Multilead Atlas*. ACCO Publ., Leuven.
- J. L. Willems, P. Arnaud, J.H. van Bommel, R. Degani, P.W. Macfarlane and C. Zywiets** (1991). Comparison of diagnostic results of ECG computer programs and cardiologists. In *Computers in Cardiology*, pages 93–96. IEEE Computer Society Press.

- J. L. Willems and others** (1985). Assessment of the performance of electrocardiographic computer programs with the use of a reference database. *Circulation*, 71:523–534.
- J. L. Willems and others** (1987). A reference data base for multilead electrocardiographic computer measurement programs. *Journal of American College of Cardiology*, 10(6):1313–1321.
- S. Wong, D. Almeida, F. Mora, G. Passariello and G. Bevilacqua** (1995). Computerized analysis of ST vs HR for assessing myocardial ischaemia in the stress ECG. In *IEEE Eng. in Med. and Biol. Society*. IEEE Computer Society Press.
- W. Zareba** (1997). Ventricular repolarization measures: QT interval, RTm interval or T wave loop morphology? *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2(2):101–3.
- C. Zywietz and D. Celikag** (1992). Testing results and derivation of minimum performance criteria for computerized ECG-analysis. In *Computers in Cardiology*, pages 97–100. IEEE Computer Society Press.