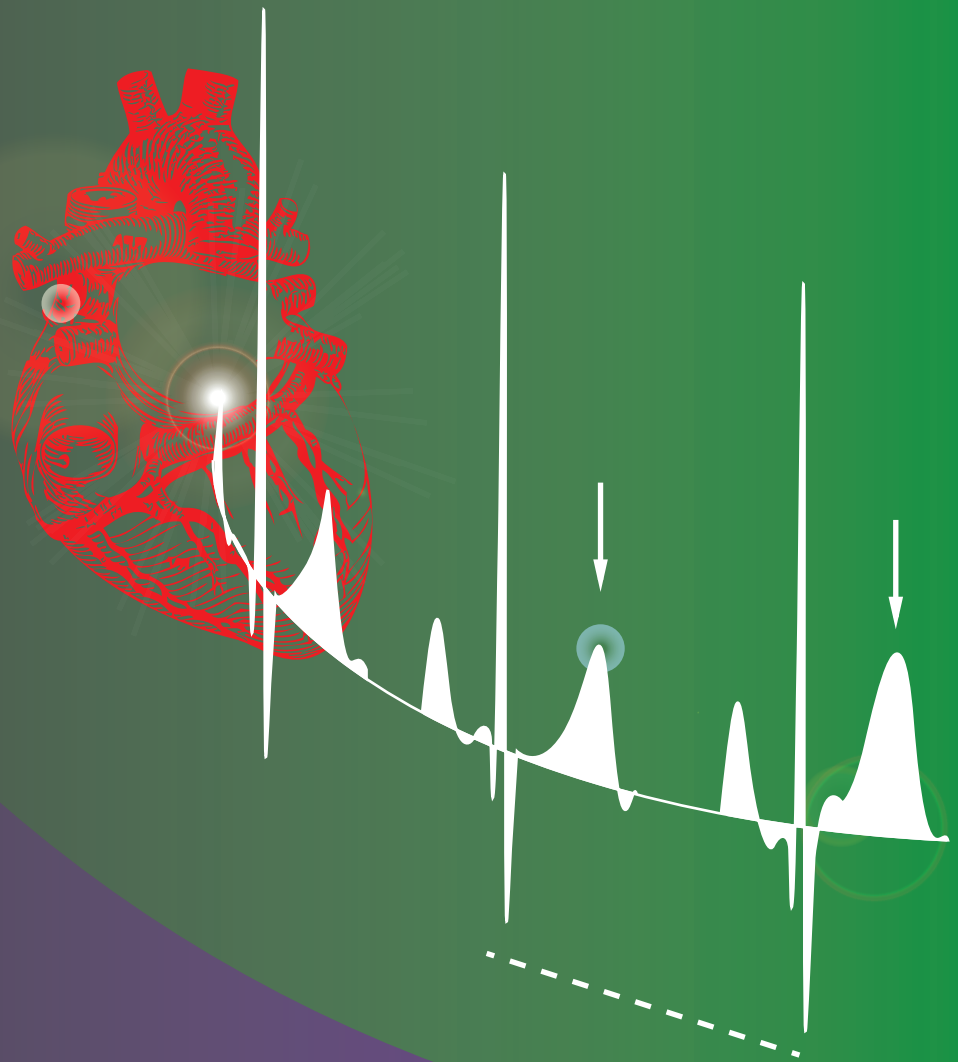


# PROCESAMIENTO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CARDÍACA BASADO EN MODELOS BIOLÓGICOS Y MATEMÁTICOS.

## DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RIESGO CARDÍACO

PABLO DANIEL CRUCES



**FACULTAD  
DE INGENIERIA**  
Universidad de Buenos Aires



INSTITUTO DE INGENIERIA  
**BIOMEDICA**  
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
50 AÑOS

I A M  
Alberto P. Calderón  
  
CONICET

**CRG**  
CARDIOSIGNALS RESEARCH GROUP



*Dedicado a Spock  
y a Marínés*



# Agradecimientos

No podría adjudicarle el desarrollo de este trabajo a mi esfuerzo personal, que sin duda hizo su parte, ya que realmente resulta del fruto de la confianza, las oportunidades y el apoyo que tanta gente me ha dado desde el inicio de mi ser. No existen suficientes palabras para retribuir todo ese aporte oculto y no querría dejar pasar este momento para agradecer a cada una de las personas con y sin nombre que sin interés me han ayudado a crecer como persona.

Asimismo quiero agradecer muy especialmente al Dr. Pedro David Arini, tanto por sus aportes invaluable como Director como así también por ser una gran persona.

Dedico también esta tesis al Grupo de Investigación en Cardioseñales, prometedor equipo de trabajo que se forjó en estos años, con excelentes personalidades. Un agradecimiento a Anderson, Carolina, Santiago, Paula, Sergio y Esteban.

Una mención muy especial al CONICET y a la UBA, dos grandes instituciones que me han dado el privilegio de formar parte de su equipo y colaborar con su crecimiento.

Finalmente, un abrazo muy grande para cada amigo y amiga que me ha acompañado. Para mis hermanos, mi madre y mi padre. Para Trini, mi corazón.

Muchas gracias a todxs y espero poder retribuir a cada unx como lo merece.

Pablo Daniel Cruces.



# Resumen

Los cambios globales que se han dado a fines del siglo XX, han transformado los hábitos de vida de las sociedades. La mala alimentación basada en lípidos, la continua exposición al estrés, las extensas jornadas laborales, el tabaquismo, la drogadicción, el consumo de fármacos y el sedentarismo, han conducido a la elevación progresiva y desmedida de la tasa de mortalidad por enfermedades del corazón. Argentina no queda al margen de estos cambios sufriendo hoy en día una tasa mayor al 30% de defunciones provocadas por patologías cardiovasculares. Dentro de estos números, el síndrome coronario agudo (daño → isquemia → infarto) juega sin duda un papel central.

El infarto es una de las condiciones cardíacas con más probabilidades de desatar arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita cardíaca. Los medios de diagnóstico actuales se basan inicialmente en la búsqueda de alteraciones enzimáticas en el flujo sanguíneo, principalmente Troponina. Sin embargo, los valores predictivos más altos sólo se alcanzan dentro de una ventana de horas posteriores al daño en el miocardio, y aún así no superan el 90%. Asimismo, muchas condiciones de isquemia, etapa previa al infarto, se dan de forma espontánea e imprevista y su diagnóstico tardío conduce inevitablemente al daño permanente. Los métodos más avanzados involucran equipamiento cuyo costo resulta inaccesible para la mayoría de la población.

En este contexto, las técnicas electrocardiográficas modernas se presentan como un recurso económicamente alcanzable y a la vez no invasivo. Desafortunadamente, la eficacia de estas técnicas tampoco alcanza un valor suficiente para el diagnóstico temprano y completo, obligando a los especialistas a tomar decisiones sobre un conjunto de estudios, algunos de ellos invasivos. Es por esto, que la correcta evaluación del riesgo cardíaco permanece siendo al día de hoy una búsqueda con desmedidos esfuerzos de investigación científica. El diagnóstico temprano de una patología cardíaca permitiría el desarrollo de un tratamiento adecuado y evitaría a la vez, la medicación innecesaria por falsos positivos.

En esta memoria de tesis, una serie de algoritmos novedosos se presentan como una propuesta superadora que busca alcanzar valores de eficacia de diagnóstico suficientemente altos para aportar al no requerimiento de estudios invasivos. En una primera instancia, se recorren diferentes formas para caracterizar la dinámica de la dispersión del vector eléctrico cardíaco, entendida como la proyección de toda la ola de potenciales que se desarrollan en el corazón durante la actividad principalmente ventricular. La dinámica se estudia frente a cambios de la frecuencia del corazón inducidos por una maniobra de inclinación de camilla. Se desarrollan cuantificadores *temporales*, asociados a intervalos electrocardiográficos, *espaciales*, basados en transformaciones de componentes principales, y *morfológicos*, incluyendo áreas, pendientes y amplitudes de la onda de repolarización (onda T). Con estos índices se demuestra que las principales variaciones temporales de la dispersión causadas por el cambio abrupto del ritmo cardíaco (de  $1050 \pm 150$  mseg hasta  $810 \pm 140$  mseg), función recíproca de la frecuencia cardíaca, se observan en la primera mitad de la onda T con reducciones relativas del tiempo de inicio al pico ( $28 \pm 10$  mseg) y que el resto de las alteraciones de duración en los intervalos de depolarización y repolarización se deben a la misma. En las energías totales y las áreas, se observan cambios equitativos en ambas mitades, quedando constante la relación que guardan con un 62 % de área en la primera mitad, asociada a la repolarización del epicardio. La caracterización se pondera asimismo en jóvenes y adultos para definir las dimensiones normales en cada grupo etario, fuera de las cuales se sugiere un estudio de riesgo cardíaco.

Posteriormente, se desarrolla un modelo matemático novedoso que cuantifica la dinámica de la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco mediante el procesamiento digital del vectorcardiograma en el cuerpo de los *cuaterniones*. Dicha velocidad está directamente relacionada a los caminos de conducción eléctrica del miocardio. A lo largo del trabajo, se combina con las velocidades lineales clásicas permitiendo el hallazgo de índices de muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del síndrome coronario agudo. La eficiencia y robustez del método permiten su simple aplicación tanto en *infarto*, logrando un par sensibilidad/especificidad del 98 %/100 %, como en *isquemia*, alcanzando el par 98 %/100 %. La comparación se realiza contra sujetos sanos. La sensibilidad se mantiene muy alta, sin pérdida de especificidad: 95 %/100 % cuando se introducen patologías no isquémicas que suelen provocar muchos falsos positivos en los métodos del estado del arte. Además, se propone una mejora al algoritmo de velocidad angular, introduciendo el concepto de red neuronal cuaterniónica con realimentación temporal. Esta red representa un algoritmo que simplifica



una parte importante del modelo y permite alcanzar la sensibilidad más alta reduciendo la cantidad de parámetros necesarios para la elaboración de los cardiomarcadores de síndrome coronario agudo.

Finalmente, si una arritmia se dispara, esta puede conducir a la muerte súbita cardíaca. Dado que se conocen las características fisiológicas de los mecanismos arritmogénicos, en las últimas décadas se han desarrollado tratamientos basados en agentes farmacológicos que interfieren en la actividad normal de los canales iónicos del tejido muscular del corazón, denominados “drogas antiarrítmicas”. Lamentablemente, si bien muchos experimentos han mostrado la eficacia de estos fármacos en laboratorios, es usual que dicha eficacia no se traslade a la clínica. Esto se debe a que el suministro de estos agentes puede producir efectos secundarios proarrítmicos que complican la condición del paciente. El *gold standard* actual de medición de riesgo es una metodología basada en el electrocardiograma (ECG) que presenta gran cantidad de falsos positivos. En esta tesis se mostrará un estudio alternativo de la dinámica de la heterogeneidad ventricular bajo los efectos de drogas antiarrítmicas. En un modelo de corazón animal aislado, se mide sobre un tórax artificial una señal similar ECG con treinta electrodos. Con la información provista se construye un modelo espacial y se determinan las alteraciones provocadas por el suministro de la droga. Con este estudio se logra mejorar el análisis de la cardiotoxicidad desarrollando cardiomarcadores que podrían llevarse al vectorcardiograma (VCG) y que complementan eficientemente y de forma descorrelacionada a los índices existentes en el estado del arte. Este resultado podría favorecer el desarrollo de estudios tendientes a alcanzar terapias farmacológicas seguras de control de arritmias que no desaten efectos proarrítmicos, evitando el peligro de muerte súbita cardíaca.

Se concluye que la determinación de los rangos de actividad normal, los índices de detección de síndrome coronario agudo y el estudio de la cardiotoxicidad de fármacos, representan un aporte significativo al estado del arte. Dado los valores extremadamente altos de eficacia, se convierten en logros prometedores para la aplicación a registradores de larga duración los cuales pueden ser adquiridos en hospitales de bajos recursos y de esta forma, poder acceder a estudios de rutina que permitan determinar el riesgo cardíaco de forma temprana y eficiente.

**Palabras clave:** Cuaterniones, análisis discriminante lineal, riesgo cardíaco, dispersión ventricular, síndrome coronario agudo, velocidad del vector cardíaco, isquemia, infarto, morfología de la onda T.



# Abstract

The global changes that have taken place at the end of the 20th century have transformed the habits of life of societies. Diets that are highly based on fat, sustained exposure to long-term stress, long working hours, smoking, drug misuse, consumption of pharmaceuticals and sedentary lifestyle have led to the progressive and excessive rise in the death rate from heart disease. Argentina is not left out of these changes suffering today a rate higher than 30 % of deaths caused by cardiovascular diseases. Within these numbers, the acute coronary syndrome (damage → ischaemia → infarct) plays undoubtedly a central role.

Myocardial infarction is one of the cardiac conditions most likely to trigger malignant ventricular arrhythmias and/or sudden cardiac death. The current diagnostic methods are mainly based on the search for enzymatic alterations in the blood flow, mostly Troponin. However, the highest predictive values are only reached within a window of hours after the infarct to the myocardium, and even then they do not exceed 90 %. Also, many conditions of ischaemia, stage prior to infarction, occur spontaneously and unexpectedly and its late diagnosis unavoidably leads to permanent damage. The most advanced methods involve equipment whose cost is inaccessible to the majority of the population.

In this context, modern electrocardiographic techniques are presented as an economically reachable and non-invasive resource. Unfortunately, the accuracy of these techniques does not reach a sufficient value for early and complete diagnosis, forcing specialists to make decisions about a set of studies, including some invasive ones. This is why the correct evaluation of cardiac risk remains today a search with excessive efforts of scientific research. The early diagnosis of a heart pathology would allow the development of an adequate treatment and avoid, at the same time, unnecessary medication provoked by false positives.

In this thesis, a series of novel algorithms are presented as an groundbreaking proposal that seeks to achieve high enough diagnostic efficacy values to contribute to the non-requirement of invasive studies. In a first

instance, different forms are traversed to characterize the dynamics of the dispersion of the cardiac electrical vector, which is understood as the projection of the whole wave of potentials that develop in the heart during mainly ventricular activity. The dynamics is studied in response to changes in the heart rate induced by a tilt test maneuver. *Temporal indices* are developed in terms of electrocardiographic intervals, *spatial indices*, based on transformations of main components, and *morphological indices*, including areas, slopes and magnitudes of the repolarization wave (T-wave). With these indices it is shown that the main temporal variations of the ventricular repolarization dispersion caused by the abrupt change of the cardiac rhythm (from  $1050 \pm 150$  msec to  $810 \pm 140$  msec), reciprocal function of the heart rate, are observed in the first half of the T-wave with relative reductions in the onset-to-peak interval ( $28 \pm 10$  msec) and that the rest of the duration alterations in the depolarization and repolarization intervals are due to it. In the total energies and the areas, equitable changes are observed in both halves of T-wave, being constant the relation that they keep with a 62 % of area in the first half, associated with the repolarization of the epicardium. The characterization is also evaluated in young people and middle-aged to define the normal dimensions in each age group, out of which a study of cardiac risk is suggested.

Subsequently, a novel mathematical model is developed in order to quantify the dynamics of the angular velocity of the tip of cardiac electrical vector through the digital processing of the vectorcardiogram in the field of the *quaternions*. This velocity is directly related to the myocardial conduction pathways. Throughout the work, it is combined with classical linear velocities allowing the finding of very high sensitivity and specificity indexes for the diagnosis of acute coronary syndrome. The efficiency and robustness of the method allow its simple application both in *myocardial infarction*, achieving a sensitivity/specificity pair of 98%/100%, and in *myocardial ischaemia*, reaching the pair 98%/100%. The comparison is made with healthy subjects. Sensitivity remains high without loss of specificity: 95%/100% when are including non-ischaemic pathologies that usually cause many false positives in the state-of-the-art methods. Furthermore, an improvement to the angular velocity algorithm is proposed, introducing the concept of quaternionic neural network with temporal feedback. This network represents an algorithm that simplifies an important part of the model and allows reaching the highest sensitivity by reducing the amount of parameters needed for the design of the biomarkers of acute coronary syndrome.

Finally, if a pathology triggers an arrhythmia, it can lead to sudden

cardiac death. Since the physiological features of the arrhythmogenic mechanisms are well known, in the last decades treatments based on pharmacological agents, called “antiarrhythmic drugs”, have been developed that interfere in the normal activity of the ion channels of the heart muscle. Unfortunately, although many experiments have shown the efficacy of these drugs in laboratories, it is usual that such efficacy is not observed in the clinic. This is because the supply of these agents can induce proarrhythmic side effects that make the condition worse. The current *gold standard* for cardiotoxicity risk measurement is an electrocardiogram (ECG)-based methodology that presents a large number of false positives. This thesis will show an alternative study of the dynamics of ventricular heterogeneity under the effects of antiarrhythmic drugs. In an isolated animal heart model, an ECG-like signal with thirty electrodes is measured on an artificial thorax. With the information provided, a spatial model is constructed and the alterations caused by the drug supply are determined. With this study, it is possible to improve the assessing of cardiotoxicity by developing cardiomarkers that could be extracted from a vectorcardiogram (VCG) signal and that complement efficiently and in an uncorrelated way the existing indexes in the *state-of-the-art*. This result could favor the development of studies tending to reach safe pharmacological therapies of arrhythmia control that do not trigger proarrhythmic side effects, avoiding the risk of sudden cardiac death.

It is concluded that the determination of normal dispersion ranges, the detection biomarkers of acute coronary syndrome and the cardiotoxicity study represent a significant contribution to the *state-of-the-art*. Given the extremely high values of accuracy, they become very promising achievements for the application to long-term electrocardiogram (Holter) which can be acquired even in low-income hospitals and thus, provide the entire population with access to routine studies to determine cardiac risk in an early and very efficient way.

**Keywords:** *Quaternion, linear discriminant analysis, cardiac risk, ventricular dispersion, acute coronary syndrome, cardiac vector velocity, ischaemia, myocardial infarction, T-wave morphology.*



# Organización de la memoria

En el **Capítulo 1** de esta tesis se desarrollan los conceptos básicos necesarios para la comprensión de la metodología propuesta. Esto incluye los aspectos fisiológicos principales del corazón y sus vasos, la actividad eléctrica, la medición no invasiva y las definiciones de riesgo cardíaco. Se especifican además los objetivos de la presente tesis y el *estado del arte* asociado.

A lo largo del **Capítulo 2** se especifica el origen de los datos experimentales empleados tanto para el desarrollo como para la validación de las hipótesis propuestas. Aquí se encuentran las bases de datos tanto animales (de corazones *in-vitro*) como humanas (procedimientos de angioplastía, tilt-test y Holters). Se detalla la información específica relevante así como los procedimientos y protocolos de adquisición.

En el **Capítulo 3**, se describe la primera parte de la metodología matemática donde se estudian las características de la señal electrocardiográfica y su respuesta dinámica frente a cambios abruptos de la frecuencia cardíaca. Aquí se analizan los parámetros más usados de dispersión ventricular y se proponen otros más robustos. Se estudia asimismo la influencia significativa de la edad. Se determinan las medidas fundamentales de la dispersión, con su respectiva incertidumbre, fuera de las cuales se sugiere un estudio exhaustivo para evaluar riesgo coronario.

En el **Capítulo 4** se desarrolla la metodología cuaterniónica para la determinación de la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco. Se explica además el cómputo de cardiomarcadores de velocidad de conducción que se construyen en conjunto con la velocidad lineal. Finalmente, se muestra una aplicación de medida en pacientes con infarto de miocardio.

Con la idea de prevenir el surgimiento de infartos, se estudia en el **Capítulo 5**, la dinámica del vector eléctrico en condiciones de isquemia cardíaca, fase previa a la muerte celular. Se analizan las velocidades obtenidas del vectorcardiograma y se hipotetiza sobre su relación con la conductividad en tejidos hipóxicos o con insuficiencia de metabolitos. Se desarrolla de forma exhaustiva un estudio preliminar con dos bases de datos y se

contrasta con otras tres más, en las que se incluyen pacientes con enfermedades cardíacas y no cardíacas, las cuales enmascaran los diagnósticos habituales de la práctica médica provocando falsos negativos y positivos.

En el **Capítulo 6** se explican algunas mejoras propuestas a los algoritmos desarrollados que sirven para aumentar la eficiencia de los marcadores de riesgo. Se presenta una novedosa red neuronal capaz de codificar información espacial del vector eléctrico cardíaco tanto presente como pasada. De esta forma, se superan limitaciones asociadas a los promedios y aparece un resultado prometedor para futuras herramientas computacionales dedicadas al diagnóstico temprano de enfermedades cardíacas.

En el **Capítulo 7**, se analiza la dinámica de la dispersión ventricular bajo los efectos de drogas antiarrítmicas y su correlato pro-arritmico. En un modelo de corazón animal aislado, se mide sobre un tórax artificial una señal símil ECG con treinta electrodos. Con la información provista se construye un modelo espacial y se determinan las alteraciones provocadas por el suministro de la droga. Se logra mejorar el estudio de la cardiotoxicidad desarrollando cardiomarcadores de ECG más avanzados que los existentes en el estado del arte.

Finalmente, en el **Capítulo 8**, se integran conclusiones generales de los trabajos desarrollados, las líneas futuras, las publicaciones desprendidas de esta tesis y las abreviaturas usadas a lo largo del texto.



# Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	V
Abstract	IX
Organización de la memoria	XIII
Índice general	XV
Índice de figuras	XVII
Índice de tablas	XXIII
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos de investigación . . . . .	1
1.1.1. Objetivo general . . . . .	1
1.1.2. Objetivos específicos . . . . .	1
1.2. El corazón y su actividad eléctrica . . . . .	2
1.2.1. Potencial de acción y conductividad eléctrica . . . . .	5
1.3. Registros cardíacos no invasivos . . . . .	8
1.3.1. El electrocardiograma . . . . .	8
1.3.2. El vectorcardiograma . . . . .	11
1.4. Riesgo cardíaco . . . . .	13
1.4.1. Dispersión de la repolarización ventricular . . . . .	15
<b>2. Materiales y poblaciones de estudio</b>	<b>17</b>
2.1. Registros de respuesta del sistema nervioso autónomo . . . . .	17
2.1.1. Prueba de inclinación ANS-UZ . . . . .	17
2.1.2. Prueba de inclinación Hospital San Camilo . . . . .	19
2.2. Población de sujetos con infarto de miocardio . . . . .	19
2.3. Modelo de isquemia cardíaca . . . . .	21

2.4.	Holter THEW . . . . .	22
2.4.1.	Presentaciones por dolor de pecho . . . . .	22
2.4.2.	Base de datos IDEAL . . . . .	23
2.5.	Registros experimentales In-vitro . . . . .	24
<b>3.</b>	<b>Dispersión y frecuencia cardíaca</b>	<b>27</b>
3.1.	Introducción . . . . .	27
3.2.	Materiales y métodos . . . . .	30
3.2.1.	Poblaciones . . . . .	30
3.2.2.	Preprocesado del ECG . . . . .	30
3.2.3.	Índices temporales: T-DRV . . . . .	32
3.2.4.	Índices espaciales: E-DRV . . . . .	33
3.2.5.	Índices morfológicos: M-DRV . . . . .	35
3.2.6.	Series de los índices T-DRV, E-DRV y M-DRV . . . . .	36
3.2.7.	Análisis estadístico . . . . .	42
3.3.	Resultados . . . . .	44
3.3.1.	Rangos normales de dispersión . . . . .	44
3.3.2.	Respuesta temporal . . . . .	48
3.3.3.	Efectos de envejecimiento . . . . .	49
3.4.	Discusión . . . . .	50
3.4.1.	Respuesta de las series temporales a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca . . . . .	50
3.4.2.	Respuesta de las series espaciales a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca . . . . .	52
3.4.3.	Respuesta de las series morfológicas a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca . . . . .	53
3.4.4.	Evaluación de los cambios en la DRV . . . . .	54
3.4.5.	Evolución temporal . . . . .	55
3.4.6.	Efectos de la edad sobre la DRV . . . . .	55
3.5.	Conclusiones . . . . .	56
<b>4.</b>	<b>Cuatriones y dinámica en infartos</b>	<b>59</b>
4.1.	Introducción . . . . .	60
4.2.	Materiales y métodos . . . . .	61
4.2.1.	Población . . . . .	61
4.2.2.	Base teórica . . . . .	61
4.2.3.	Algoritmo . . . . .	67
4.2.4.	Análisis estadístico . . . . .	69
4.3.	Resultados . . . . .	69
4.4.	Discusión . . . . .	71
4.5.	Conclusiones . . . . .	72

<b>5. Dinámica en condiciones isquémicas</b>	<b>75</b>
5.1. Introducción . . . . .	76
5.2. Materiales y métodos . . . . .	77
5.2.1. Poblaciones . . . . .	77
5.2.2. Metodología . . . . .	78
5.2.3. Análisis estadístico . . . . .	83
5.3. Resultados . . . . .	84
5.4. Discusión . . . . .	89
5.4.1. Detección de isquemia . . . . .	89
5.4.2. Localización del área dañada de miocardio . . . . .	90
5.5. Conclusiones . . . . .	91
<b>6. Red neuronal cuaterniónica</b>	<b>93</b>
6.1. Introducción . . . . .	94
6.2. Materiales y métodos . . . . .	95
6.2.1. Población de estudio . . . . .	95
6.2.2. Red neuronal cuaterniónica con realimentación tem- poral (RNCT) . . . . .	95
6.2.3. Aplicación a los bucles del dipolo cardíaco . . . . .	97
6.2.4. Análisis estadístico . . . . .	97
6.3. Resultados . . . . .	98
6.4. Discusión . . . . .	99
6.5. Conclusiones . . . . .	100
<b>7. Dispersión por antiarrítmicos</b>	<b>101</b>
7.1. Introducción . . . . .	102
7.2. Materiales y métodos . . . . .	103
7.2.1. Población de estudio . . . . .	103
7.2.2. Representación espacial . . . . .	103
7.2.3. Características dinámicas . . . . .	105
7.2.4. Análisis poblacional . . . . .	107
7.3. Resultados . . . . .	108
7.3.1. Atributos y clasificación . . . . .	110
7.4. Discusión . . . . .	111
7.5. Conclusiones . . . . .	112
<b>8. Conclusiones generales</b>	<b>113</b>
8.1. Aportes a la definición de dispersión ventricular . . . . .	113
8.2. Aportes a la dinámica cardíaca . . . . .	115
8.3. Líneas futuras . . . . .	117
8.4. Publicaciones derivadas de esta tesis . . . . .	119

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XV
8.4.1. Artículos en revistas . . . . .	119
8.4.2. Artículos en congresos internacionales . . . . .	119
8.4.3. Artículos en congresos nacionales . . . . .	120
8.4.4. Partes de libro . . . . .	120
8.5. Abreviaturas . . . . .	121
<b>Bibliografía</b>	<b>123</b>





# Índice de figuras

1.1. Estructura del corazón, corte anterior o frontal. (a) Composición de cavidades y válvulas; (b) Sistema especializado de conducción eléctrica. . . . .	3
1.2. Potencial de acción típico y sus cuatro fases. Se muestran las funciones de permeabilidad de los iones participantes de la actividad electroquímica. Modificada de [106]. . . . .	6
1.3. Potenciales de acción de diferentes células miocárdicas o <i>miocitos</i> , según su localización. Puede verse que los potenciales de los nodos son de crecimiento lento debido a su grado de automatismo. También es de destacar la diferencia de duración entre la fase 2 de una célula epicárdica y una endocárdica. En la parte inferior, se muestra una suma representativa de la ola de potenciales la cual reconstruye un electrocardiograma. . . . .	7
1.4. Ubicación de los electrodos específicos para el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Se emplean un total de 10 electrodos: 6 ubicados sobre el toráx (derivaciones precordiales) y 4 ubicados en las extremidades (Derivaciones frontales y referencia). . . . .	9
1.5. Electrocardiograma de superficie (DII). Se muestran las ondas y los puntos fiduciales principales. La onda P representa la despolarización de las aurículas, el complejo QRS la despolarización de los ventrículos (que enmascara la repolarización auricular de menor magnitud) y la onda T es el resultado de la repolarización ventricular. . . . .	10

1.6.	Vectorcardiograma y ubicación de electrodos. Las derivaciones X, Y, Z, a veces también llamadas derivaciones de Frank, constituyen una señal tridimensional que puede observarse en un sistema de ejes coordenados. Se muestra a modo de ejemplo, el bucle característico de una onda T en un sujeto sano. Asimismo, se muestran los módulos de las velocidades lineal $\ v\ _2$ y angular $\ \omega\ _2$ del vector. . . . .	11
1.7.	Principales causas de muerte en Argentina y el mundo. Género y edad indistintos. . . . .	14
2.1.	Señal RR en respuesta al protocolo de inclinación de camilla. La respuesta pseudo-escalonada aproximada se muestra en rojo. . . . .	18
2.2.	Procedimiento angioplastia coronaria. (a) Inflado de balón para desbloquear aterosclerosis; (b) Arterias principales según bloqueo. . . . .	22
2.3.	Diagrama del dispositivo experimental. Construcción de la información espacial. Las diferencias entre los electrodos derechos e izquierdos constituyen la proyección de la actividad eléctrica sobre el eje x. Adicionalmente, los electrodos inferior-superior definen el eje y, mientras que los electrodos posterior-anterior definen el eje z. La cámara es de 10cm de alto x 10cm de diámetro. Los electrodos son de Ag-AgCl de 2mm de diámetro. . . . .	25
3.1.	Preprocesado de la señal electrocardiográfica. (a) Filtro de línea de base; (b) Filtro de alimentación; (c) Filtro de limitación en banda. . . . .	31
3.2.	Parámetros temporales de dispersión. 'a' refiere a la mitad ascendente de la onda T y 'd' a la mitad descendente. . . .	33
3.3.	Parámetros espaciales de dispersión. . . . .	35
3.4.	Parámetros morfológicos de dispersión. . . . .	36
3.5.	Ejemplo de filtro de mediana sobre una serie de $\lambda_{1ET}$ . . .	37
3.6.	Ejemplo del resultado del algoritmo para eliminar <i>outliers</i> en la serie del índice $T_{OP}$ . (a) Antes del filtro; (b) Luego del filtro. Se muestra una imagen aumentada en cada caso. Puede observarse que no se modifica la dinámica real. . . .	38
3.7.	Búsqueda de punto óptimo de maniobra. Ejemplo con serie $T_{OP}$ . <i>sse</i> (del inglés, suma del error cuadrático). . . . .	39



3.8. Caracterización de alteraciones de los índices. Ejemplo de respuesta de la serie  $T_{OP}$  frente a cambios en la frecuencia cardíaca (inversa del RR). . . . . 40

3.9. Ejemplo de ajuste y caracterización en el sujeto #01 de la base ANS-UZ: series del tiempo del inicio al pico de la onda T,  $T_{OP}$ ; área de la primera fracción de la onda T,  $A_{ET}$ ; energía de la primera mitad de la repolarización,  $E_{ET}$ . Las barras verticales muestran el paso de 5% de cambio en el índice. Las líneas punteadas indican el período de 18 segundos de inclinación de camilla. . . . . 41

3.10. Ejemplo del procedimiento de normalización de variaciones para el análisis estadístico. (a) Evolución de  $T_{OP}$  para algunos sujetos de la base de datos ANS-UZ; (b) Normalización; (c) Diagrama de cajas y bigotes. La línea punteada indica el valor nulo. . . . . 43

3.11. Diagrama de cajas y bigotes para todas las variaciones normalizadas de los índices de DRV. Los valores de significancia estadística se indican con 'x' para  $p < 0,05$ , con '||' para  $p < 0,005$  y con '†' para  $p < 0,0005$ . Una marca '+' hace referencia a un *outlier*. La línea punteada hace referencia al valor nulo. . . . . 46

3.12. Alteraciones en valor medio de la morfología de la onda T bajo cambios abruptos de la frecuencia cardíaca:  $\Delta T_{PEAK} = \Delta T_{END} = \Delta T_{OP} = 27ms$ ;  $\Delta T_A = 0,55mV$ ;  $\Delta S_{ET} = 0,005mV/seg$ ;  $\Delta S_{LT} = 0,008mV/seg$  . . . . . 47

3.13. Diagrama de cajas y bigotes de algunos índices de dispersión de cada serie T-DRV, E-DRV y M-DRV. (a) Sujetos jóvenes; (b) Sujetos adultos. La significancia estadística de cada índice se indica como 'x' para  $p < 0.05$  y como '#' para  $p < 0.005$ . Una marca '\*' indica la significancia cruzada entre las poblaciones de jóvenes y adultos. . . . . 49

3.14. Tiempo de respuesta  $t_r$  expresado en segundos, para algunos de los índices de cada serie (Media  $\pm$  SEM). . . . . 50

4.1. Rotación 3D de un punto  $P_1$  un ángulo  $\alpha$ . (a) Producto cuaterniónico compuesto para rotación; (b)  $q$  subyace en el espacio cuaterniónico  $\mathbf{H}$  mientras que  $P_1$  subyace en el espacio tridimensional; (c) Cada cuaternión posee una parte real asociada a la cantidad de rotación y una parte imaginaria asociada al eje de giro normal al plano  $\pi$  del movimiento. . . . . 65

- 4.2. Ejemplo de las velocidades lineal y angular de la punta del vector eléctrico cardíaco en un gráfico tridimensional (panel izquierdo) de un bucle de onda T. Usando la norma 2 (panel central) se obtienen los máximos de rapidez para ambas señales. A partir de cada velocidad en cada eje (panel derecho) se pueden obtener las energías totales aplicando la norma 1. . . . . 68
- 5.1. Diagrama de flujo del algoritmo para computar el detector de isquemia (*ID*) e identificar la zona dañada. . . . . 79
- 5.2. Efectos de la isquemia en la conductividad de los tejidos: (a) En sujetos sanos los bucles de ondas T (línea punteada) permanecen cada uno prácticamente en un plano (como así también los bucles de complejos QRS). La velocidad lineal ( $\vec{v}$ ) es obtenida directamente por diferenciación de muestras resultando en un vector tangencial al desplazamiento de la punta del vector cardíaco. La velocidad angular ( $\vec{\omega}$ ) es obtenida en un bucle normalizado usando el concepto de cuaternión, resultando en un vector ortogonal al desplazamiento; (b) Conducción anormal provocada por la isquemia induciendo patrones no-planares. Los vectores normales instantáneos ( $\vec{n}_i$ ) pueden cambiar en cada muestra. . . . . 81
- 5.3. Diagrama de cajas y bigotes de las velocidades lineal y angular para ambos procesos de despolarización y repolarización ventricular: (a) Comparación entre la población sana y la isquémica - proceso de aprendizaje; (b) Comparación entre sujetos sanos, isquémicos y no isquémicos - proceso de evaluación. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 10^{-5}$ ) se identifican con una marca †. El valor individual de cada sujeto se indica a un lado del diagrama. 85
- 5.4. Evolución temporal de *ID* en dos pacientes isquémicos por cada oclusión arterial. (a) Pacientes con cambios evidentes de ST en el ECG ( $\diamond$ ); (b) Pacientes sin cambios observables en el segmento ST ( $\bullet$ ). ‘<IB’ refiere a la situación de control antes del inflado del balón del procedimiento PTCA. Encima de cada gráfico, se muestra un único ECG extraído de la derivación donde se observó el cambio más grande del segmento ST. . . . . 88

6.1. (a) Red neuronal propuesta (RNCT). Para cada conexión se indica el número de pesos involucrados; (b) Modelo de neurona cuaterniónica con realimentación temporal.  $\bar{\mathbf{x}}_t =$  representa el punto del bucle en el espacio tridimensional en el instante  $t$ .  $q_{1-2} \in \mathbb{H}$ .  $f_1$  es la función de activación de tipo dividida (*split-type*) (Eq. 6.2).  $Z^{-1}$  implica un desplazamiento temporal. . . . . 96

6.2. Ejemplo de aprendizaje de un patrón de velocidad angular. Los cuadros de la izquierda muestran el ajuste logrado por las redes RNCT y TBP. El cuadro de la derecha muestra la media y el desvío estándar de la suma del error cuadrático (*SSE*) para cada iteración del algoritmo en ambas redes. El gráfico rojo se corresponde con la RNCT y muestra valores menores de error que los alcanzados por la red tradicional TBP (gráfico verde). Para obtener los resultados estadísticos se llevaron a cabo un total de 30 ensayos. . . . . 98

7.1. Diagrama del dispositivo experimental. (a) La cámara es de 10cm de alto x 10cm de diámetro. Los electrodos son de Ag-AgCl de 2mm de diámetro. La matriz L de 5x6 electrodos se numera hacia la derecha y hacia abajo, como se indica en la figura. REF es el electrodo de referencia; (b) La construcción de la información espacial se realiza a partir de la matriz L: Las diferencias entre los electrodos derechos e izquierdos constituyen la proyección de la actividad eléctrica sobre el eje x. Además, los electrodos inferior-superior definen el eje y, mientras que los electrodos posterior-anterior definen el eje z. . . . . 104

7.2. Determinación del intervalo QT (panel izquierdo) y el nuevo cardiomarcador  $QT_\omega$  (panel derecho) para el conejo # 01. En este último índice puede verse la simpleza en la determinación del fin de la repolarización a partir del último máximo. . . . . 107

7.3. Índices estadísticamente significativos de control (CTRL) y d-Sotalol (SOT). Se muestran los puntos individuales de cada conejo. El nivel de significancia se marca como \* si  $p < 0,05$  y † si  $p < 0,01$ . . . . . 109



# Índice de tablas

1.1. Obtención de las diferentes derivaciones a partir de sus electrodos. Del inglés, LA: brazo izquierdo; RA, brazo derecho; LL, pierna izquierda; RL, pierna derecha. . . . .	12
2.1. Cantidad de pacientes según zona de oclusión. . . . .	20
2.2. Datos generales de la base de datos IMMEDIATE AIM. . .	23
2.3. Datos generales de la base de datos IDEAL. . . . .	24
3.1. Valores de los índices (media $\pm \sigma$ ) antes de la normalización. Valores $\mathcal{R}_1 = \Delta/SD(t_0)$ . . . . .	45
3.2. Cuantificación de valores temporales (Media $\pm \sigma$ ) . . . . .	48
4.1. Valores medios y desvío estándar de los parámetros que arrojaron los mejores valores de significancia (menor $p$ de la prueba de Wilcoxon) entre Control y ambos grupos de pacientes infartados MI7 y MI45. (QRS) indica que el parámetro se extrajo del complejo QRS y (T) de la onda T. . . .	70
4.2. Evaluación del poder predictivo del descriptor ICVV. Sn y Ep se refieren a la sensibilidad y a la especificidad respectivamente. . . . .	70
5.1. Estadística de cada parámetro y del índice final que resulta de su combinación lineal. Los valores medios se muestran con un intervalo de confianza del 95 % obtenido por el método de <i>bootstrapping</i> (1000 pruebas). Se muestran asimismo, los valores de rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad para los parámetros individuales, el índice <i>ID</i> y el criterio convencional de referencia <i>ST</i> . . . . .	86
6.1. Precisión en el diagnóstico de infarto anterior del miocardio (sanos contra pacientes infartados) para ambas redes RNCT y TBP. . . . .	99

- 7.1. Rango de los mejores 7 atributos. Cada método de aprendizaje de máquina se evalúa de dos formas: como un grupo de entrenamiento completo y como un desdoblamiento de 10 con validación cruzada, resultando en 14 puntos de rango a asignar. . . . . 110
- 7.2. Rango de los mejores tres algoritmos de clasificación usando el mejor par de atributos:  $QT_\omega$  y  $\lambda 21_v^T$ . . . . . 111



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Objetivos de investigación

#### 1.1.1. Objetivo general

Los estudios reflejados en la presente memoria forman parte de un plan de trabajo cuyo objetivo fundamental radica en la investigación y desarrollo de cuantificadores de riesgo cardíaco mediante técnicas avanzadas de procesamiento digital de cardioseñales. Mediante un estudio minucioso de la dinámica en la dispersión ventricular, se pretende construir índices de utilidad para el diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares con el fin de generar un aporte a la prevención de arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita cardíaca. La importancia crítica del estudio aparece en el constante aumento del porcentaje de fatalidades asociadas al corazón a nivel nacional e internacional.

#### 1.1.2. Objetivos específicos

- 1- Elaboración de un modelo de dinámica de dispersión ventricular frente a cambios abruptos de la frecuencia cardíaca: Se hipotetiza que las medidas morfológicas de la repolarización observadas en la onda T del electrocardiograma, se alterarían cuando se produjesen cambios abruptos en la frecuencia del corazón como consecuencia de alteraciones diferenciales en la duración o en los períodos refractarios de los potenciales de acción de los miocitos. Este modelo permitiría de-



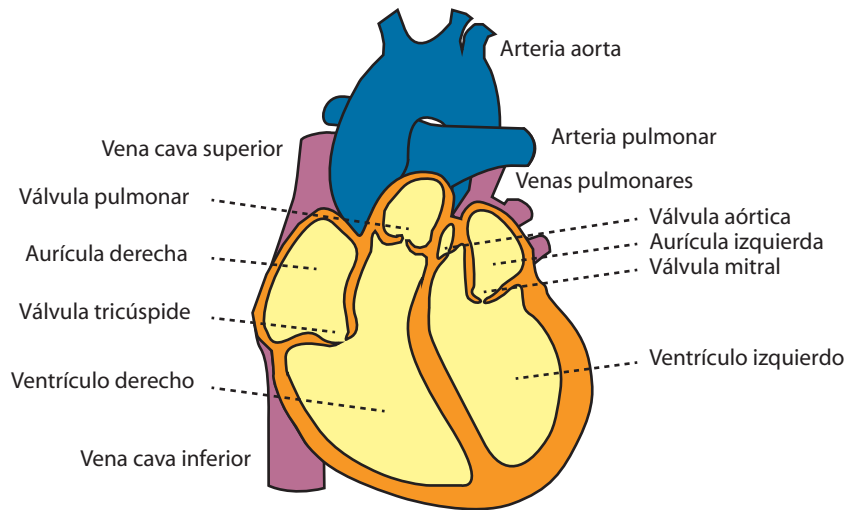
finir rangos de valores normales de dispersión fuera de los cuales se deberían realizar estudios exhaustivos de riesgo.

- 2- Desarrollar nuevas técnicas de procesamiento de señales que describan rotaciones del vector eléctrico cardíaco y cuantifiquen heterogeneidades locales y globales. En las patologías cardiovasculares, como el síndrome coronario agudo, el corazón presenta alteraciones de conducción. Se hipotetiza que dichas alteraciones podrían ser medidas de forma no invasiva en el vectorcardiograma por medio de la cuantificación de los cambios de rotación del vector eléctrico del corazón.
- 3- Estudiar los *cambios tempranos* de la distribución espacial de los gradientes de potenciales de acción en situaciones previas al surgimiento de complicaciones coronarias. Se hipotetiza que empleando el modelo de dinámica de dispersión -1- y los cuantificadores de rotación -2-, podrían descubrirse alteraciones diferenciales en los índices que servirían para detectar *condiciones de riesgo previas* a un daño permanente o arritmia maligna, permitiendo un tratamiento adecuado y a tiempo.
- 4- Desarrollar cardiomarcadores de velocidad basados en -2- con un modelo animal para el estudio de las alteraciones de dispersión eléctrica producida por el suministro de fármacos antiarrítmicos. Algunas drogas que se suministran, principalmente antiarrítmicas, provocan alteraciones en los canales iónicos que provocan colateralmente efectos proarrítmicos. Se hipotetiza que se puede mejorar el estudio de la cardiotoxicidad mejorando los marcadores electrocardiográficos actuales. Se busca optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar el diseño de estudios para el tratamiento seguro de drogas antiarrítmicas.

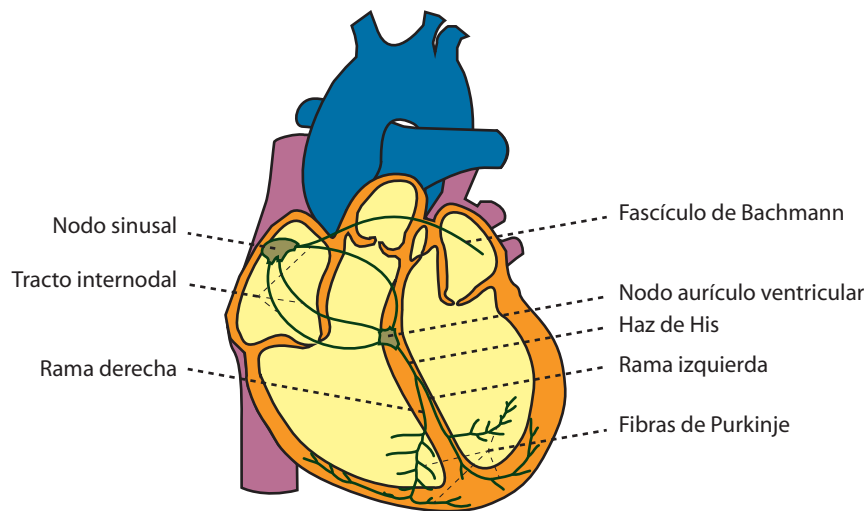
## 1.2. El corazón y su actividad eléctrica

El aparato circulatorio del ser humano es un sistema cerrado formado por el corazón y los vasos sanguíneos (venas, arterias y capilares). El corazón es una estructura muscular que se encuentra inervada y modulada por el sistema nervioso autónomo y asimismo, se encuentra afectado por estímulos hormonales; su función es la circulación de la sangre a través de todo el cuerpo permitiendo el transporte de oxígeno, metabolitos y demás sustancias requeridas por cada órgano. El funcionamiento de esta bomba

de excelencia exige una actividad coordinada específica de las contracciones musculares, las cuales son originadas por señales eléctricas denominadas “potenciales de acción”. Esta coordinación es controlada por el sistema especializado de conducción (Ver Fig. 1.1).



(a)



(b)

Figura 1.1: Estructura del corazón, corte anterior o frontal. (a) Composición de cavidades y válvulas; (b) Sistema especializado de conducción eléctrica.

Las células cardíacas o miocitos, que componen el tejido del corazón, se pueden clasificar en *contráctiles* y *conductivas* [106]. Las células contráctiles constituyen la mayor parte del tejido muscular de las aurículas y los ventrículos (Fig. 1.1a). Un potencial de acción en cualquiera de estas células provoca el desarrollo de una vigorosa fuerza de contracción mecánica. Por su parte, las células conductivas forman los músculos dedicados a la generación y propagación de los potenciales de acción. El conjunto de estas últimas conforma el denominado *sistema especializado de conducción* (Fig. 1.1b).

El latido del corazón se origina en el nodo sinusal, ubicado entre la vena cava superior y la aurícula derecha. Este conjunto de células, habitualmente llamado *marcapasos natural*, genera potenciales de acción espontáneos. La activación de este nodo estimula a las células vecinas a través de sus uniones gap y comienza a extenderse por todo el corazón. Dado que se encuentra en la aurícula derecha, ésta es la primera en contraerse al transmitirse el potencial a lo largo del tracto internodal, provocando el empuje de sangre proveniente de las venas cava superior e inferior hacia el ventrículo derecho. La propagación a través del Fascículo de Bachmann conlleva a la activación inmediatamente posterior de la aurícula izquierda. Ésta, completa de sangre oxigenada proveniente de las venas pulmonares, empuja su contenido al interior del ventrículo izquierdo; la válvula pulmonar evita el retorno al ventrículo derecho. Este proceso eléctrico es conocido como “despolarización auricular” mientras que el fenómeno mecánico que este mismo provoca, se denomina *sístole auricular*.

Los potenciales propagados alcanzan luego otra estructura conductiva denominada *nodo aurículo ventricular*, la cual se encuentra ubicada en el septum intraventricular. Este nodo es el encargado de transmitir la ola de potenciales hacia los ventrículos. Por otra parte, agrega una demora específica con el fin de permitir que los ventrículos se llenen de sangre antes de empezar a contraerse. La conducción eléctrica que da lugar a la “despolarización ventricular” se produce primero a través del Haz de His y luego por cada rama. Los potenciales desarrollados en las Fibras de Purkinje provocan la contracción mecánica de los ventrículos o *sístole ventricular*. La activación del ventrículo derecho empuja la sangre a los pulmones para oxigenarla; la válvula tricúspide evita el retorno sanguíneo. Por su parte, la contracción más importante la desarrolla el ventrículo izquierdo, el cual será el que envíe el flujo a todo el cuerpo con la sangre oxigenada a través de la aorta; la válvula mitral será la que evite el retorno a la aurícula izquierda. El proceso de despolarización ventricular se produce en simultáneo con

la “repolarización auricular”. Se entiende por repolarización al fenómeno de reestablecimiento de los niveles de potencial de los miocitos de cada cámara. La finalización de la repolarización auricular da lugar al comienzo de la diástole de las aurículas (relajación) mientras que la *repolarización ventricular* dará lugar a la posterior relajación de los ventrículos.

### 1.2.1. Potencial de acción y conductividad eléctrica

Cuando un miocito se somete a un estímulo eléctrico, químico o físico, se producen alteraciones en la conductividad de los canales proteicos que condicionan modificaciones del potencial transmembrana. El estímulo altera las concentraciones de cargas eléctricas (principalmente sodio, potasio y calcio) a ambos lados de la membrana celular. De esta forma, el potencial de reposo, ( $\sim -80mV$ ), se hace cada vez más positivo hasta que supera un umbral dado ( $\sim -60mV$ ) y se dispara como un alud una corriente de iones (despolarización). Luego, por mecanismos secuenciales se va reestableciendo lentamente el potencial (repolarización). A la señal resultante de este proceso se la llama “potencial de acción” y puede ser registrada insertando un microelectrodo en el citoplasma de la célula.

La Fig. 1.2 muestra un potencial de acción típico de un tejido ventricular. En el mismo puede observarse una división de 4 fases asociadas a los cambios en la permeabilidad de los iones específicos. La fase 0 es en la que ocurre la despolarización rápida; una corriente de sodio se genera de forma súbita hacia el interior de la célula por un incremento de la permeabilidad de los canales de  $Na^+$  (Fig. 1.2b). La concentración mayoritaria que se encontraba en el exterior durante el reposo, pasa ahora al interior provocando un potencial positivo. Alcanzado el límite de equilibrio del  $Na^+$ , los canales comienzan a cerrarse y, posteriormente, aumenta la conductividad de los canales de  $K^+$  induciendo una leve corriente transitoria de potasio, lo que da lugar a la fase 1.

La fase 2, denominada *plateau* o meseta, es un período más largo durante el cual la célula se mantiene despolarizada principalmente por el ingreso de corrientes de  $Ca^{2+}$  a través de los canales proteicos de calcio. En este tiempo de aproximadamente 200mseg, el potencial transmembrana resulta cercano a  $0mV$  y no es posible iniciar otro potencial de acción (período refractario) ya que los canales rápidos de  $Na^+$  se encuentran inactivos. Este mecanismo previene de la relajación del ventrículo antes de que toda la sangre sea eyectada.

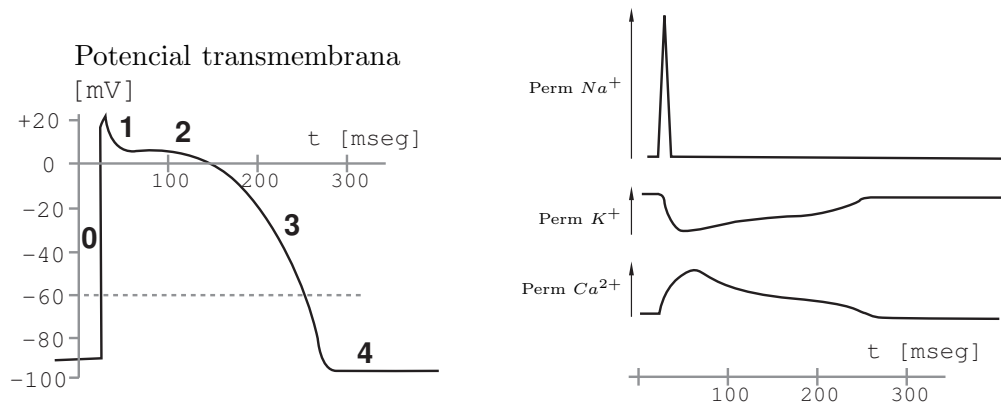


Figura 1.2: Potencial de acción típico y sus cuatro fases. Se muestran las funciones de permeabilidad de los iones participantes de la actividad electroquímica. Modificada de [106].

La etapa posterior, fase 3, es el proceso de repolarización, en el que los canales de potasio se reabren provocando una corriente de salida de  $K^+$  y haciendo que el potencial transmembrana retorne al nivel de reposo.

En la fase 4, finalmente las bombas proteicas reestablecen los niveles de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  hacia el medio exterior e ingresan  $K^+$  al citoplasma celular, alcanzando el potencial de equilibrio del potasio.

Naturalmente, la forma del potencial de acción dependerá de la zona del corazón en la que se encuentre la célula. En la Fig. 1.3 se muestran diferentes potenciales asociados a diferentes zonas del sistema especializado de conducción. El nodo sino auricular, marcapasos natural, posee un mecanismo automático para lograr alcanzar el potencial umbral de forma espontánea debido a la presencia de un canal de goteo de sodio. Es así que, como puede verse en la Fig. 1.3, no hay una pendiente abrupta en la fase 0. La acción de este nodo, siempre y cuando no existan patologías coronarias, definirá la **frecuencia cardíaca**.

Adicionalmente, puede verse en la Fig. 1.3, que existe una diferencia entre la extensión temporal de la fase 2 entre las células epicárdicas (exteriores) y endocárdicas (interiores) del corazón. Asimismo, algunos autores han mostrado en modelos animales la presencia aparente de células intermedias - que llamaron Células M - cuya duración de fase 2 excedía a las del resto; sin embargo, aún no está probada de forma concluyente su existencia [10, 9]. La distinción en la duración de estos potenciales ventriculares será fundamental en el estudio de la dinámica de la repolarización como se

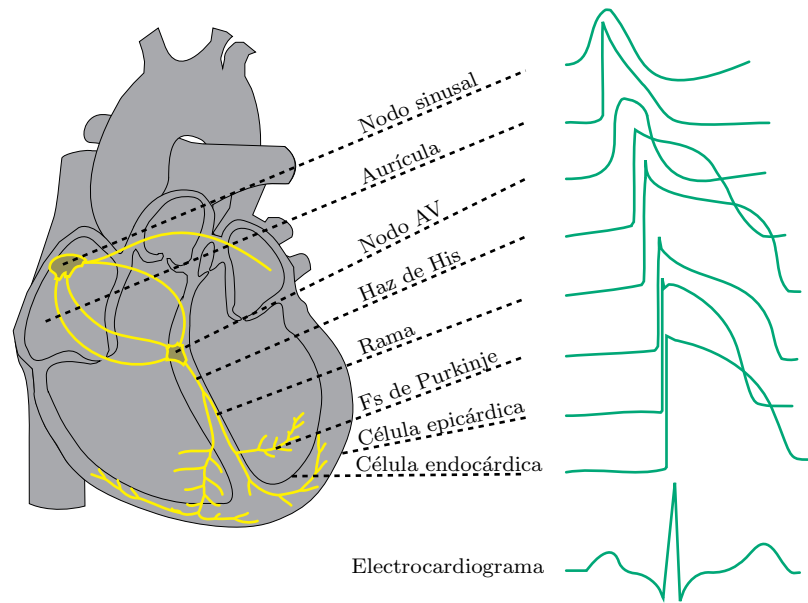


Figura 1.3: Potenciales de acción de diferentes células miocárdicas o *miocitos*, según su localización. Puede verse que los potenciales de los nodos son de crecimiento lento debido a su grado de automatismo. También es de destacar la diferencia de duración entre la fase 2 de una célula epicárdica y una endocárdica. En la parte inferior, se muestra una suma representativa de la ola de potenciales la cual reconstruye un electrocardiograma.

explicará más adelante en la Sección 3.

Finalmente, cabe aclarar que la interconexión entre los miocitos definirá la **velocidad** a la que se propagarán los potenciales espontáneos generados en el nodo marcapasos hacia el resto del corazón. Los miocitos se conectan a sus adyacentes por medio de uniones de baja resistividad denominadas *uniones gap*. Los pequeños poros que se encuentran en el centro de estas proteínas permiten la circulación electroquímica de iones definida por sus gradientes de concentración. De esta forma, en condiciones de normalidad, las células musculares del ventrículo admiten una velocidad de conducción del potencial de acción de aproximadamente 1m/seg. Todo esto indica, que un ión puede viajar desde el nodo marcapasos hasta cualquier parte del corazón sin pasar al medio exterior y en muy corto tiempo.

Por otra parte, cuando la ola de potenciales llegan a las fibras de Purkinje, éstas no sólo poseen una mayor densidad de uniones gap que las células contráctiles, sino que se benefician de su mayor tamaño para alcanzar una propagación rápida. La tasa de transmisión de un potencial de

acción se incrementa de forma proporcional a las dimensiones físicas de la célula. De esta forma, estas células conducen cuatro veces más rápido que el resto: 4m/seg. En contraste, las células de los nodos sino auricular y aurículo ventricular, poseen células de pequeño diámetro, alcanzando velocidades mucho más lentas, próximas a los 0,05m/seg [25]. Como se mostrará más adelante en la Sección 4, las velocidades de conducción serán de vital importancia en el estudio de la dinámica cardíaca. Su análisis en los distintos estadios de ciertas patologías podrán determinar el riesgo de arritmias como así la localización de daños.

## 1.3. Registros cardíacos no invasivos

### 1.3.1. El electrocardiograma

Los potenciales de acción que se desarrollan en cada célula cardíaca, cuyas características se describieron previamente (Sec. 1.2.1), sólo pueden ser registrados mediante la inserción de un microelectrodo en el citoplasma del miocito en cuestión. Esto carece de sentido si lo que se desea es evaluar el estado de un corazón humano vivo. Por eso, hace poco más de un siglo, Eithoven desarrolló una metodología para monitorear de forma no invasiva la actividad eléctrica cardíaca [38]. Con electrodos colocados sobre la superficie corporal, pueden observarse las proyecciones de la ola de potenciales desarrollada en cada momento de despolarización o repolarización. Este registro se denomina electrocardiograma (ECG) y su simpleza promovió la investigación del diagnóstico de enfermedades cardiovasculares hasta el día de hoy. Dado que los miocitos presentan diferentes morfologías y que su distancia a cada electrodo es distinta, y considerando que la activación de cada uno sucede en momentos diferentes, lo que el electrodo registra, como se mostró previamente en la Fig. 1.3, es una señal resultante de la suma instantánea de potenciales (donde podrán ocurrir cancelaciones o interferencias constructivas). Si bien en la Fig. 1.3 se representa una simplificación, con electrodos colocados en lugares específicos del corazón, puede obtenerse una señal similar de forma totalmente no invasiva midiendo desde la superficie del cuerpo.

En la Fig. 1.4 se muestra el posicionamiento de electrodos en la configuración más estudiada y empleada a nivel clínico, la de **12 derivaciones**. Las derivaciones frontales (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) miden la proyección de los potenciales sobre el plano frontal del corazón. La medición

en los brazos y piernas equivale a la medición sobre el tórax en sus puntos laterales e inferiores por la baja resistividad que presentan las extremidades. Las derivaciones DI, DII y DIII forman el denominado *triángulo de Einthoven*, y de ellas se calculan las derivaciones monopolares aumentadas aVR, aVL y aVF (del inglés, Vector Derecho, Vector Izquierdo y Vector Pie, respectivamente). También se calcula con el promedio de las tres primeras derivaciones un punto teórico de valor  $0V$  conocido como *central terminal de Wilson* [125].

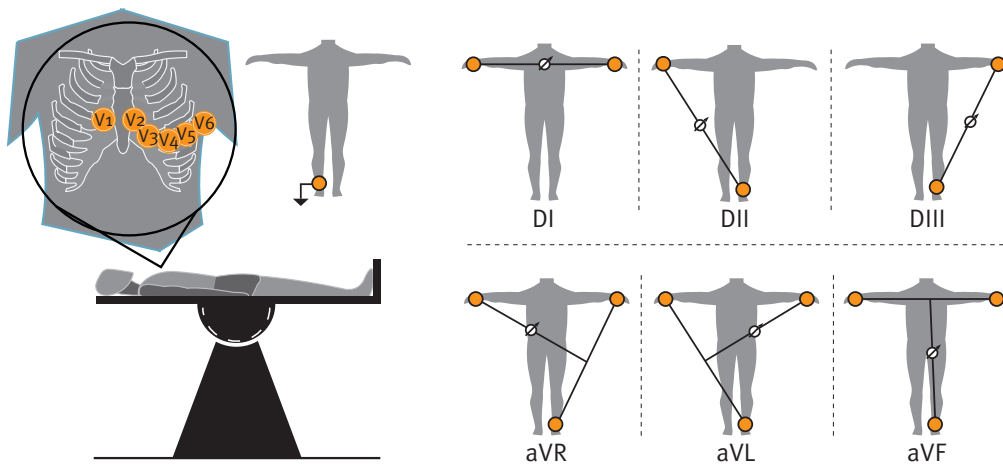


Figura 1.4: Ubicación de los electrodos específicos para el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Se emplean un total de 10 electrodos: 6 ubicados sobre el torác (derivaciones precordiales) y 4 ubicados en las extremidades (Derivaciones frontales y referencia).

Las derivaciones precordiales registran la actividad proyectada sobre el plano transversal al cuerpo. Éstas son registradas con electrodos unipolares referidos a la central terminal de Wilson. Su posicionamiento específico registra principalmente la actividad observada desde la parte anterior y lateral del corazón.

En cada una de las señales registradas pueden evaluarse las distintas ondas resultantes de la actividad eléctrica cardíaca. Como se observa en la Fig. 1.5, la división principal distingue cuatro subseñales importantes: La onda P, asociada a la despolarización auricular; el complejo QRS asociado a la despolarización ventricular y cuya magnitud es muy superior a la de la repolarización auricular, enmascarándola; el segmento ST, que representa el tiempo refractario general; y la onda T, asociada a la repolarización ventricular. Muchas veces de forma normal pueden observarse las denominadas ondas U, cuyo origen no está claramente determinado pero se asume



que representan fines de repolarización de las fibras de Purkinje [92].

Cuando se desarrolla un estudio sobre una patología coronaria, se buscan signos electrocardiográficos en cada onda en función de la localización del daño o alteración. Por ejemplo, pueden estudiarse los agrandamientos auriculares en la onda P [11], los bloqueos de ramas en el complejo QRS [110], la isquemia en el segmento ST [52] o el surgimiento de daños en el tejido ventricular en la onda T [14].

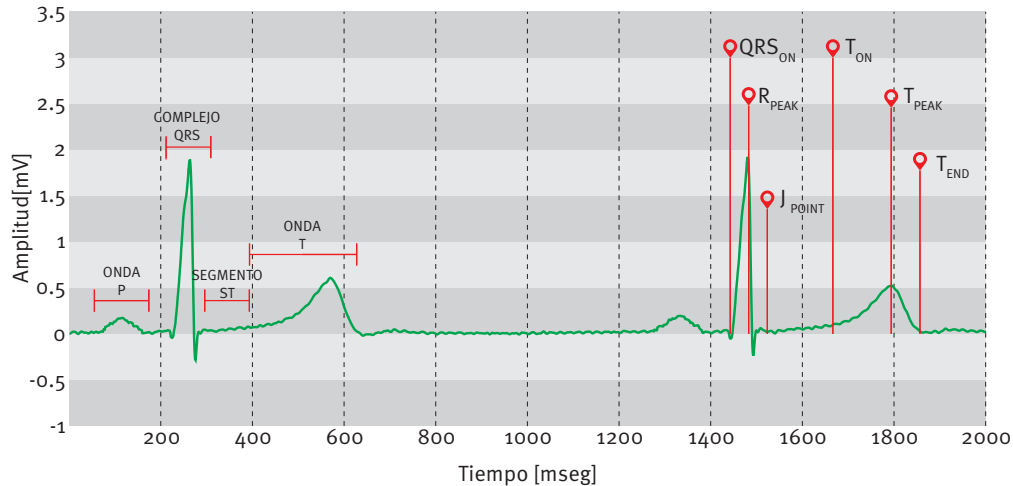


Figura 1.5: Electrocardiograma de superficie (DII). Se muestran las ondas y los puntos fiduciales principales. La onda P representa la despolarización de las aurículas, el complejo QRS la despolarización de los ventrículos (que enmascara la repolarización auricular de menor magnitud) y la onda T es el resultado de la repolarización ventricular.

Por otra parte, las marcas de inicio, pico y fin de cada onda o segmento, denominadas puntos fiduciales, resultan de vital importancia para el estudio automático llevado a cabo en computadoras (offline) o registradores portátiles (como por ejemplo, Holters de 24hs). Existen actualmente una gran cantidad de algoritmos capaces de definir con gran exactitud y precisión la localización de los puntos fiduciales, dentro de los cuales los métodos de Wavelets resultan los más empleados [77].

### 1.3.2. El vectorcardiograma

Existe una metodología alternativa al ECG que cobró gran significancia a mediados del siglo XX gracias al aporte de Frank [44]. La colocación oportuna de electrodos en la superficie corporal para lograr una configuración ortogonal de derivaciones dio lugar al denominado “vectorcardiograma” (VCG). En la Fig. 1.6, se muestra la ubicación de los electrodos pertinentes.

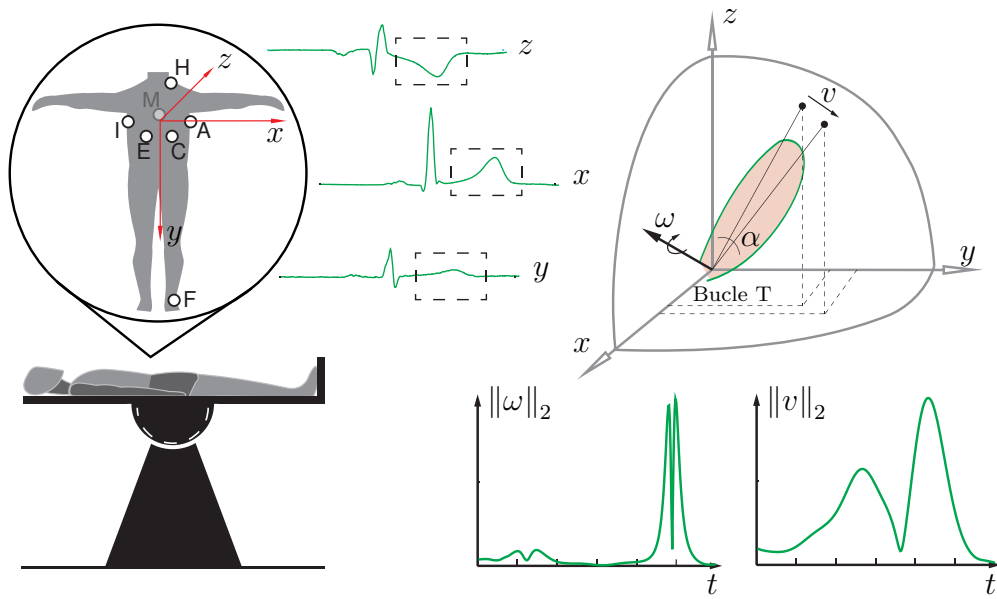


Figura 1.6: Vectorcardiograma y ubicación de electrodos. Las derivaciones X, Y, Z, a veces también llamadas derivaciones de Frank, constituyen una señal tridimensional que puede observarse en un sistema de ejes coordenados. Se muestra a modo de ejemplo, el bucle característico de una onda T en un sujeto sano. Asimismo, se muestran los módulos de las velocidades lineal  $\|v\|_2$  y angular  $\|\omega\|_2$  del vector.

La vectorcardiografía abrió la posibilidad de estudiar la actividad eléctrica desde un punto de vista espacial. La desmedida magnitud de importancia de este desarrollo se observa en las investigaciones actuales de marcadores de riesgo cardíaco que alcanzan valores de certeza mucho más elevados que en el ECG [93]. En el VCG puede observarse entonces el movimiento del vector resultante de la suma de potenciales instantáneos del corazón. El estudio de este vector es denominado en muchas bibliografías como *teoría del dipolo* [48].

Grupo	Electrodos	Derivaciones
Frontales	RL,LL,RA,LA	I = LA - RA
		II = LL - RA
		III = LL - LA
Aumentadas	RL,LL,RA,LA	aVR = RA - 0.5 (LA + LL)
		aVL = LA - 0.5 (LL + RA)
		aVF = LL - 0.5 (LA + RA)
Precordiales	$V_1 \dots V_6$	$V_1 = V_1 - (LA + RA + LL)/3$
		$V_2 = V_2 - (LA + RA + LL)/3$
		$V_3 = V_3 - (LA + RA + LL)/3$
		$V_4 = V_4 - (LA + RA + LL)/3$
		$V_5 = V_5 - (LA + RA + LL)/3$
		$V_6 = V_6 - (LA + RA + LL)/3$
Ortogonales	I,E,C,A,M,H,F	X = 0,610 A + 0,171 C - 0,781 I
		Y = 0,655 A + 0,345 C - 1,000 I
		Z = 0,133 A + 0,736 M - 0,264 I
		- 0,374 E - 0,231 C

Cuadro 1.1: Obtención de las diferentes derivaciones a partir de sus electrodos. Del inglés, LA: brazo izquierdo; RA, brazo derecho; LL, pierna izquierda; RL, pierna derecha.

Desde otro punto de vista, se ha puesto de manifiesto la utilidad del VCG en estudios de la dinámica del dipolo cardíaco. Recientemente hemos mostrado la utilidad del análisis de las velocidades involucradas en los bucles generados por este vector [28]. En la Fig. 1.6 también puede verse la forma típica de las velocidades lineal y angular. Más adelante, en la Sec. 4 se ahondará en esta nueva perspectiva.

Por otra parte, está claro que siendo la actividad eléctrica del corazón la que da origen tanto al ECG como al VCG, existe una relación entre dichas señales. Se han desarrollado diferentes métodos numéricos que vinculan estas señales entre sí, entre otros el método de Kors [63]. Si bien se ha probado que estos métodos no tienen una certeza absoluta, la incertidumbre al pasar de un método a otro es reducida. Esto abre la posibilidad de aplicar estudios cruzados entre una técnica y otra en el caso en que no estuvieran disponibles los electrodos de una o de otra al momento de realizar un análisis clínico.

Por último, se definen en la Tabla 1.1, las reglas para obtener las derivaciones correspondientes a cada método.

## 1.4. Riesgo cardíaco

Los objetivos centrales de esta tesis están vinculados en las técnicas no invasivas para la determinación temprana del **riesgo cardíaco**. Se entiende por este concepto a aquellas condiciones del corazón que dan lugar a posibles eventualidades o complicaciones que lleven a arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita cardíaca. La probabilidad de que un sujeto sufra alguna de estas consecuencias estará asociada por un lado a factores individuales normales: edad, género, raza, antecedentes genéticos, entre otros; pero también a factores externos: obesidad, tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo, diabetes, hipertensión, entre otros. Estos últimos son consecuencia del modo de vida de cada individuo y son la base de la mayoría de las presentaciones de riesgo cardíaco.

Las patologías del corazón se encuentran catalogadas dentro de las enfermedades cardiovasculares, las cuales representan el grupo de patologías no transmisibles que provoca la mayor cantidad de defunciones en Argentina y el mundo (Fig. 1.7). De todas las enfermedades cardiovasculares, la más común resulta ser el síndrome coronario agudo - daño, isquemia, infarto [87]. En la actualidad, los métodos convencionales de diagnóstico se basan en una combinación de estudios enzimáticos e índices computacionales. Los primeros buscan principalmente incrementos significativos de Troponina en flujo sanguíneo y alcanzan los mejores valores predictivos dentro de las 12 y las 24 horas (ventana enzimática) posteriores al daño en el miocardio. Por otra parte, los índices computacionales se preocupan por hallar alteraciones en la señal del ECG o del VCG - principalmente desviaciones del segmento ST y presencia de ondas Q. Lamentablemente, ambas metodologías presentan baja especificidad y sensibilidad de detección ya sea porque el paciente se encuentra fuera de la ventana enzimática o porque el ruido de medición, las incertidumbres de cómputo u otras patologías condicionan las señales medidas. Esto limita ampliamente la aplicación rápida del tratamiento correcto [52, 53, 133]. Métodos de mayor complejidad han sido propuestos por otros autores, como ser el mapeo superficial [53], los sistemas de ECG capacitivos o con mayor número de electrodos [124, 119] y las técnicas de imagen [2]. Sin embargo, estas técnicas que suelen mejorar la sensibilidad, por un lado no superan el balance con la especificidad y por otro lado, suelen involucrar equipamiento cuyo costo sólo es alcanzable por una minoría reducida de hospitales.

A lo largo de este trabajo dedicamos una gran cantidad de esfuerzo al desarrollo de una novedosa técnica para la determinación del riesgo

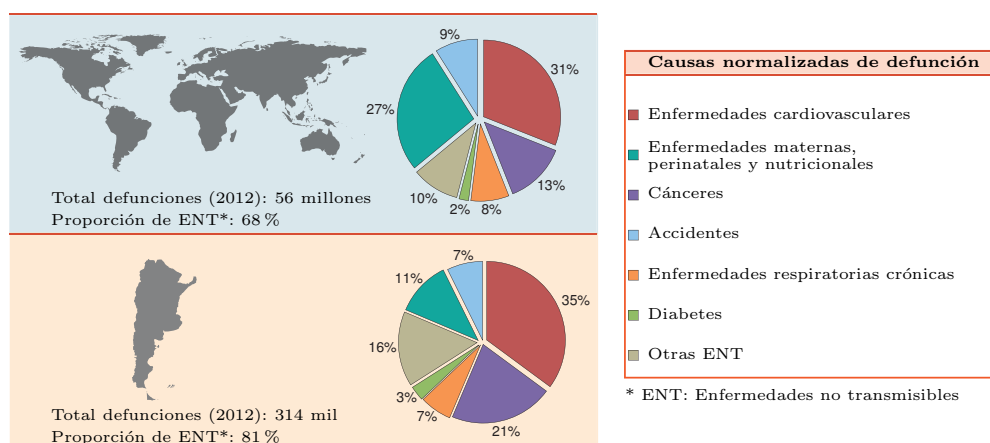


Figura 1.7: Principales causas de muerte en Argentina y el mundo. Género y edad indistintos.

cardíaco asociado al síndrome coronario agudo, que promete una utilidad de gran magnitud a la aplicación de registradores de larga duración: Holters. Esta técnica busca detectar los efectos que se producen desde la hipoxia hasta la fibrosis pos-infarto y que se traducen en el VCG como desvíos y reducciones de amplitud del vector eléctrico cardíaco a causa de los incrementos en la resistencia axial entre miocitos cercanos que provocan la reducción de la velocidad de conducción eléctrica [72].

Por otro lado, las arritmias, tales como la taquiarritmia ventricular sostenida y/o la fibrilación ventricular, representan las dos terceras partes de las muertes súbitas cardíacas [24]. Las drogas anti-arrítmicas son agentes farmacológicos que se suministran en estas condiciones y que actúan sobre la actividad de los canales iónicos. En esta tesis, se mostrará una aplicación fundamental de la técnica presentada sobre los agentes anti-arrítmicos clase III, los cuales bloquean la activación rápida de las corrientes de potasio. El suministro de estos agentes puede producir efectos pro-arrítmicos que complican la condición del paciente. La más común es la Torsada de Puntas (TdP), que ha sido asociada con las drogas que afectan dichas corrientes y asimismo, con medicamentos convencionales como diuréticos, analgésicos, antidepresivos, entre otros.

### 1.4.1. Dispersión de la repolarización ventricular

Uno de los enfoques sobre riesgo cardíaco más desarrollados en los últimos años ha sido el estudio de la **dispersión de la repolarización ventricular**. Ésta está referida al gradiente del vector eléctrico cardíaco que se genera en los ventrículos a partir de la fase 2 de los potenciales de acción [31]. Dado que cada potencial posee diferentes tiempos de activación y duración, la repolarización ventricular, que se observa en la onda T del electrocardiograma, va a estar completamente definida por estas diferencias. En condiciones normales, el corazón desarrolla un gradiente ventricular específico. Cuando los valores varían superando ciertos umbrales, surge un factor significativo de riesgo de arritmias [7].

En presencia de patologías cardíacas, como las mencionadas previamente, la dispersión se ve afectada y la morfología de la onda T se altera [12, 55]. Asimismo, el suministro de fármacos antiarrítmicos provoca variaciones significativas de la dispersión las cuales han sido asociadas al surgimiento de Torsada de Puntas [134]. A lo largo de la metodología que se presenta aquí, se estudiará la dinámica de la dispersión de la repolarización ventricular normal y también sus alteraciones en presencia de patologías coronarias o drogas antiarrítmicas.



## Capítulo 2

# Materiales y poblaciones de estudio

En la presente tesis se han empleado diversas bases de datos y mediciones que involucran registros de ECG y VCG en humanos, y una técnica experimental de matrices de electrodos para mapeos superficiales en corazones de animal in-vitro. A continuación se detalla el protocolo de adquisición, parámetros principales y registros de cada uno. En todos los casos se cumplen las consideraciones éticas necesarias.

### 2.1. Registros de respuesta del sistema nervioso autónomo

#### 2.1.1. Prueba de inclinación ANS-UZ

La base de datos de ECG de respuesta del sistema nervioso autónomo (ANS-UZ) fue adquirida en la Universidad de Zaragoza, España [80, 71]. La población está compuesta por 17 sujetos sanos sin registros previos de enfermedades cardiovasculares. La edad promedio es de 28,5 años con un desvío de 2,8 años (sujetos jóvenes). La adquisición del ECG se realiza durante un procedimiento de inclinación de camilla (*tilt-test*) a fin de introducir cambios abruptos de la frecuencia cardíaca. El protocolo seguido es el siguiente:



- 5 minutos de posición supina (recostado sobre la camilla boca arriba).
- 18 segundos de un proceso constante de inclinación.
- 5 minutos en postura pseudo-vertical a 70 grados cabeza arriba.
- 18 segundos de retroceso constante de inclinación.
- 5 minutos de posición supina.

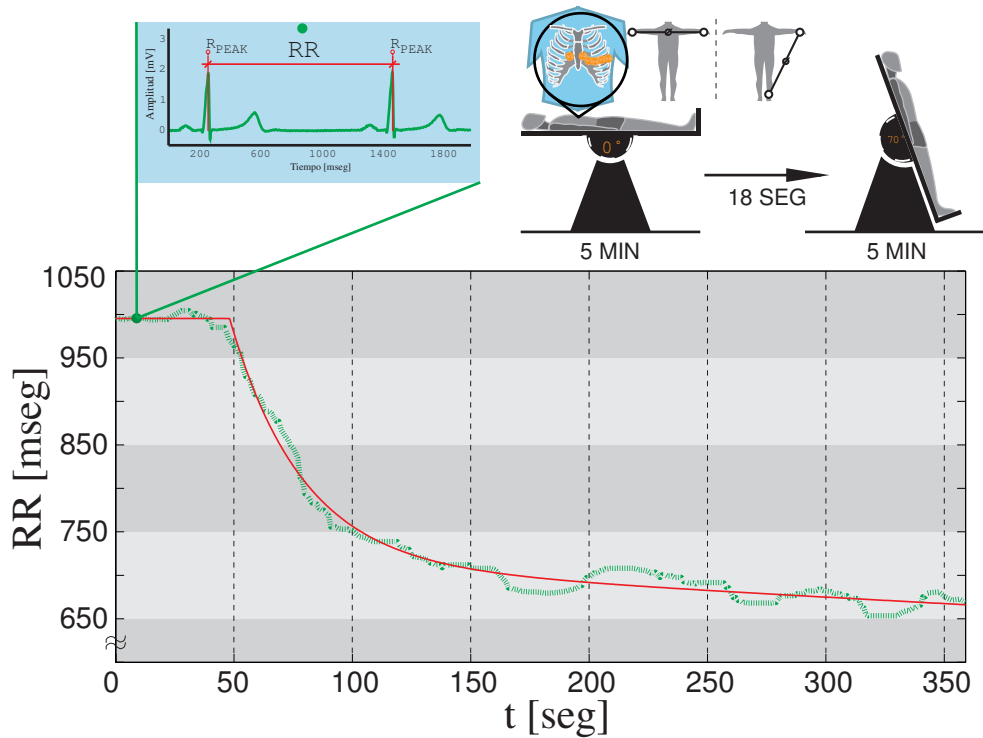


Figura 2.1: Señal RR en respuesta al protocolo de inclinación de camilla. La respuesta pseudo-escalonada aproximada se muestra en rojo.

El proceso de inclinación genera, como se muestra en la Fig. 2.1, reducciones estables de los intervalos RR (diferencia de tiempo entre dos ondas R de latidos consecutivos). La forma de la señal de respuesta se corresponde aproximadamente a la función escalón. Las señales adquiridas incluyen las derivaciones estándar  $DI$ ,  $DIII$  y las precordiales  $V1 \dots V6$  durante todo el protocolo. El equipamiento de adquisición es un Biopac ECG100C con frecuencia de muestreo 1000 Hz.

### 2.1.2. Prueba de inclinación Hospital San Camilo

La segunda población de registros *Tilt-test*, fue adquirida en la institución médica Clínica San Camilo de Buenos Aires, Argentina. Incluye 17 sujetos sin patologías cardiovasculares previas detectadas que se presentan a una prueba de inclinación con el mismo protocolo descrito en la sección previa (Sec. 2.1.1). En esta base se incorpora la división por grupos de edad:

- Sujetos jóvenes, N=8, edad  $26,5 \pm 7,5$  años.
- Sujetos adultos, N=9, edad  $65,8 \pm 11,2$  años.

El registro de las derivaciones del ECG se llevó a cabo con un equipamiento ECG View Eccosur de frecuencia de muestreo de 1000 Hz.

## 2.2. Población de sujetos con infarto de miocardio

La base de datos Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) ha sido adquirida en el Departamento de Cardiología de la Universidad Clínica Benjamín Franklin en Berlín, Alemania. A la misma se ofrece de forma pública a los usuarios de Physionet [49, 19].

La población consiste en 549 registros de 290 personas, incluyendo sujetos sanos y pacientes con diversas enfermedades coronarias. En la presente investigación se excluyeron aquellos cuya información clínica no estaba disponible, resultando en un total de 145 sujetos con edades desde los 17 hasta los 81, con una media de 40. El 25 % de la población es de género femenino. En estos registros se incluyen pacientes con infarto en diferentes ubicaciones, las cuales se detallan en la Tabla 2.1.

Con el fin de involucrar las dos localizaciones mayormente discutidas en el estado del arte y asimismo, separar las fases de origen y remodelado eléctrico, se seleccionaron los siguientes grupos:

- **GRUPO MI7:** Sujetos con infarto de miocardio temprano, N=93. En estos se realizó el estudio médico dentro de los primeros 7 días después de la lesión en el miocardio.

<b>Zona de infarto</b>	<b>N</b>
Infero-lateral	23
Anterior	17
Infero-postero-lateral	8
Antero-septal	27
Inferior	29
Antero-lateral	16
Lateral	1
Postero-lateral	2
Posterior	1
Infero-posterior	1
Antero-septo-lateral	1

Cuadro 2.1: Cantidad de pacientes según zona de oclusión.

- **GRUPO MI45:** Sujetos con infarto de miocardio tardío, N=46, subconjunto del grupo de pacientes MI7 con registros posteriores. En estos se realizó el estudio médico luego de pasados los 45 días después de la lesión en el miocardio.
- **CONTROL:** Voluntarios sin ningún antecedente registrado de enfermedades cardiovasculares, N=52.

Para los casos MI7 y MI45, se identificaron los subgrupos:

- **Anterior:** Conjunto de localizaciones que de forma parcial o total esté afectada la cara *anterior* del corazón: anterior, antero-septal, antero-lateral, antero-septo-lateral.
- **Inferior:** Conjunto de localizaciones que de forma parcial o total esté afectada la cara *inferior* del corazón: infero-lateral, infero-postero-lateral, inferior, infero-posterior.

En todas las grabaciones se registraron las 12 derivaciones estándar (ECG) y las derivaciones de Frank (VCG). El registrador resulta un equipamiento no comercial con una resolución de 16bit ( $0,5\mu V$  LSB) y una frecuencia de muestreo de 1kHz.

## 2.3. Modelo de isquemia cardíaca

La base de datos STAFF III ha sido recopilada por el Centro de Área Médica de Charleston, West Virginia, Estados Unidos [67]. Forma parte de los estudios STAFF e incorpora 92 pacientes que recibieron angiografía coronaria transluminal percutánea (del inglés, PTCA). El protocolo llevado a cabo implica la oclusión prolongada ( $4,5 \pm 1,3$  min) de alguna de las arterias coronarias principales: izquierda principal (del inglés, LM), N=2, izquierda anterior descendente (del inglés, LAD), N=28, arteria coronaria derecha (del inglés, RCA), N=44, izquierda circunfleja (del inglés, LCx), N=18.

En la Fig. 2.2a se muestra un esquema del procedimiento de angiografía. Resumidamente, un catéter es introducido por la arteria femoral de la pierna derecha y se guía la fibra hasta el corazón. Se ingresa a través de la arteria aorta y de ahí se orienta hacia la arteria que se desea observar. Cuando se detecta una obstrucción total o parcial provocada por lípidos, se atraviesa con un filamento guía la zona del bloqueo y se ubica un globo. En cada paso, se van observando los movimientos con Rayos X inyectando un tinte a través del catéter. Al inflar el globo, se abre el vaso y se reestablece el flujo. En la Fig. 2.2b, se identifican las coronarias principales, donde puede verse la zona que se ve afectada en caso de bloqueo.

Varios autores han probado que el proceso de inflado de balón en una arteria a través del PTCA es un modelo valioso de isquemia cardíaca [61]. Cabe aclarar, que mientras el globo está totalmente inflado, la oclusión es total. En esta base de datos, el procedimiento se registró durante varios minutos. A causa de este bloqueo, se genera una falta de suministro sanguíneo en la zona del corazón asociada a la arteria ocluída. La falta de metabolitos y la hipoxia provoca alteraciones isquémicas que pueden ser registradas en la superficie corporal a través del ECG o del VCG.

Los registros de la población total incluyen las 12 derivaciones estándar adquiridas mediante un equipo de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia). Las señales XYZ fueron sintetizadas a partir de éstas empleando la transformada inversa de Kors [63]. La frecuencia de muestreo es de 1kHz con  $0,6\mu V$  de resolución en amplitud. Para cada paciente que se presentó, se registró un ECG adicional previo al procedimiento de PTCA en posición supina y se lo nombró fase de **control**. La duración de este registro es en promedio de 5 minutos.

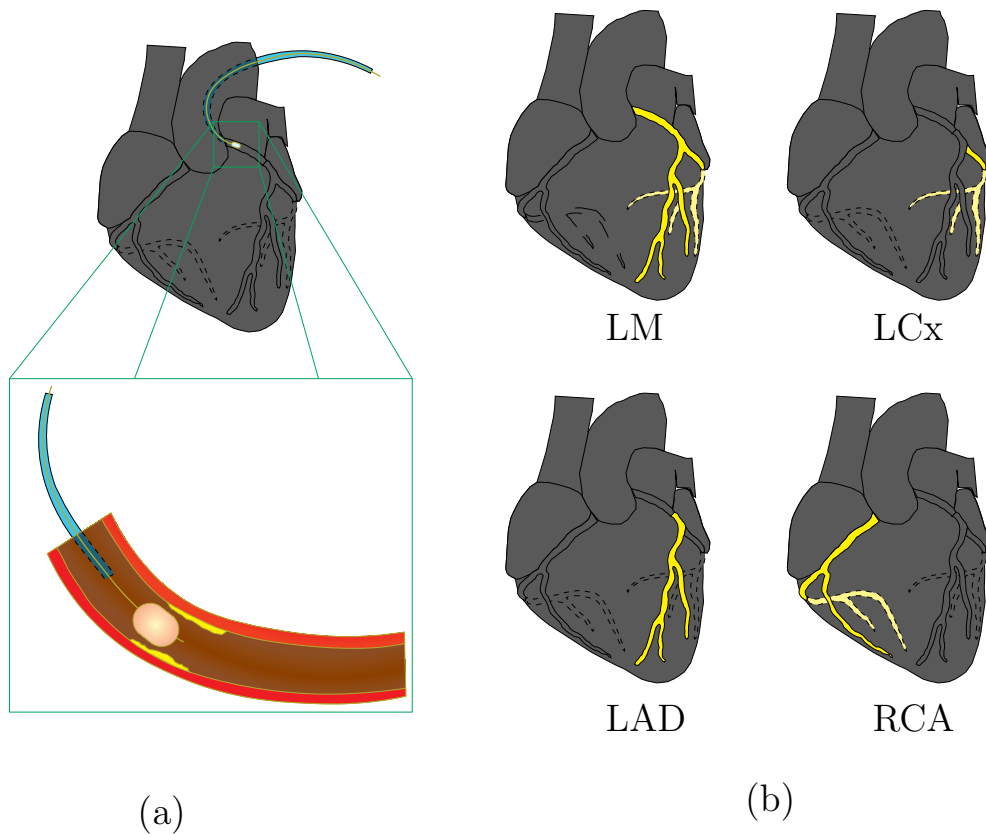


Figura 2.2: Procedimiento angioplastia coronaria. (a) Inflado de balón para desbloquear aterosclerosis; (b) Arterias principales según bloqueo.

## 2.4. Holter THEW

### 2.4.1. Presentaciones por dolor de pecho

La base de datos IMMEDIATE AIM (del inglés, monitoreo y mapeo de isquemia en el departamento de emergencias para el apropiado triaje y evaluación de isquemia aguda de miocardio) nos fue entregada de forma privada por Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW) por medio de la presentación del proyecto de investigación asociado a esta tesis. La población incluye 171 registros Holter (ECG de larga duración portátiles) de 24hs sobre pacientes que se presentaron con síndrome coronario agudo [112].

La utilidad fundamental de esta población se vincula al hecho de que incorpora pacientes con patologías no isquémicas que usualmente provo-

Dx final	N	Género		Fuma	Diab
		F	M		
No ACS	82	50	32	8	20
No Cardíaco	48	32	16	5	8
IM sin ST Elev	9	8	1	2	2
IM con ST Elev	6	0	6	1	1
Angina inest	29	11	18	7	7

Cuadro 2.2: Datos generales de la base de datos IMMEDIATE AIM.

can falsos positivos y negativos en los estudios preliminares. En la Tabla 2.2 se detallan las características principales. Asimismo, la base de datos proporciona el detalle clínico de otros aspectos: edad, categoría racial y étnica, infartos previos, muerte posterior, historial clínico y medición de hormonas, entre otros.

### 2.4.2. Base de datos IDEAL

Esta segunda población, también proporcionada por THEW previo referato del proyecto de investigación, consiste en 203 sujetos sanos que constituyen la base de datos IDEAL (del inglés, Alianza de Electrocardiograma Digital Interurbano) [111].

Las señales adquiridas son registros de VCG de 24 horas, con 20 minutos iniciales de posición supina antes de la grabación ambulatoria. La adquisición se realizó con un equipamiento SpaceLab-Burdick Digital Holter Recorder (SpaceLab-Burdick, Inc., Deerfield, WI). Frecuencia de muestreo de 200Hz y resolución en amplitud de  $10\mu V$ . En la información se adjuntan las marcas de las posiciones de los complejos QRS obtenidos mediante Vision Premier (SpaceLab-Burdick, Inc., Deerfield, WI) y revisado por expertos manualmente.

La población está integrada por 202 sujetos sin registros previos de enfermedades cardiovasculares. La Tabla 2.3 resume las características principales.

Información	Todos	Género		Fuma
		F	M	
N	202	100	102	58
Altura promedio (cm)	169.6	162.3	176.8	-
Peso promedio (kg)	70	62.3	77.6	-
IMC promedio (s/u)	24.2	23.7	24.7	-

Cuadro 2.3: Datos generales de la base de datos IDEAL.

## 2.5. Registros experimentales In-vitro

Para el estudio experimental de la dispersión, fueron adquiridas  $N=11$  registros de conejos blancos *New Zealand*. Todos los conejos eran machos y su peso oscilaba de 2,8kg a 3,8kg. La base de datos constituye el registro de los corazones In-vitro bajo efectos de Sotalol, una droga antiarrítmica Clase III.

Resumidamente el experimento lleva el siguiente protocolo. El conejo es anestesiado (35 mg/kg Ketamina and 5 mg/kg Xylocaína) luego de la heparinización (500 U/kg IV), en ambos casos por inyección intramuscular. El tórax se abre y el corazón se remueve rápidamente al tiempo que se lo detiene por medio de una inmersión en una solución fría de Tyrode. Entonces, se coloca el corazón extraído en una aparato de Langendorff y se lo perfunde de forma retrógrada a través de la arteria aorta con más solución Tyrode (en mm - 140  $NaCl$ , 5  $KCl$ , 1  $MgCl_2$ , 0,33  $NaH_2PO_4$ , 5  $HEPES$ , 11,1 *glucosa*, 2  $CaCl_2$ ). En este caso, el ferfundido se calienta a  $38^\circ C \pm 0,5^\circ C$  y se agrega de forma continua 100%  $O_2$ . La presión de la solución se mantiene a 70 mmHg y el pH se lleva a 7.4. Se quema el nodo sinusal y finalmente se estimula como marcapasos la aurícula derecha a 2Hz.

El corazón se coloca en una cámara cilíndrica, que simula el tórax, con una matriz de electrodos paralelos e igualmente espaciados (Fig. 2.3). Durante el protocolo se adquirieron dos tipos de señales: 1) Registros de control, los cuales se hicieron pasados 30 minutos de equilibrio cardíaco; 2) Registros con suministro de d-Sotalol ( $60\mu M$ ), otra vez medidos luego de 30 minutos de perfusión de la droga. Cada señal se digitalizó a una frecuencia de muestreo de 1000 muestras por segundo y 12 bit de resolución.

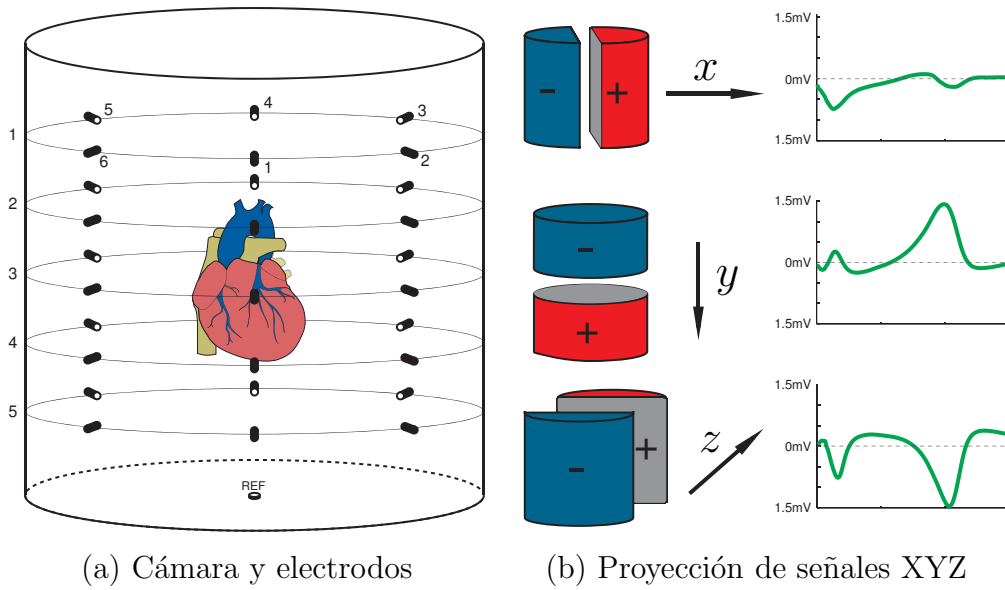


Figura 2.3: Diagrama del dispositivo experimental. Construcción de la información espacial. Las diferencias entre los electrodos derechos e izquierdos constituyen la proyección de la actividad eléctrica sobre el eje  $x$ . Adicionalmente, los electrodos inferior-superior definen el eje  $y$ , mientras que los electrodos posterior-anterior definen el eje  $z$ . La cámara es de 10cm de alto x 10cm de diámetro. Los electrodos son de Ag-AgCl de 2mm de diámetro.





# Capítulo 3

## Dispersión y frecuencia cardíaca

La dispersión de repolarización ventricular (DRV) se asocia directamente a las alteraciones en la onda T. Adicionalmente, las alteraciones anómalas de la DRV representan una alerta de riesgo cardíaco. Sin embargo, el conocimiento actual sobre la dinámica de la DRV resulta limitado. En el presente capítulo se explora un método que encuentra la forma de caracterizar las variaciones dinámicas que se producen en la dispersión cuando se inducen cambios abruptos de la frecuencia cardíaca.

Los objetivos de este estudio son: (1) Caracterizar los cambios morfológicos de la onda T frente a variaciones rápidas de la frecuencia del corazón en sujetos sanos; (2) Identificar qué etapa del proceso de repolarización está principalmente afectado por dichos cambios, validando a través de tres formas diferentes de análisis: temporal, espacial y morfológico; (3) Definir, de acuerdo a (1) y (2), el rango normal de valores fuera del cual podemos hipotetizar que existe un riesgo de patología coronaria; (4) Por último, cuantificar la relación de los parámetros obtenidos en (1) y (2) con el envejecimiento de las personas.

### 3.1. Introducción

La dispersión ventricular entendida como se detalló en la Sección 1.4.1, representa la resultante de las *inhomogeneidades* eléctricas que surgen en el proceso de repolarización a lo largo de las paredes de los ventrículos y de

forma transmural. Algunos autores han previamente observado que existen diferencias significativas en la duración de los potenciales de acción entre los ventrículos izquierdo y derecho [36]. Por otra parte, también se han observado diferencias en los potenciales de acción en un mismo ventrículo, a nivel transmural [126] y entre la parte posterior y anterior de las capas endocárdicas [117]. Asimismo, algunos trabajos han mostrado que las heterogeneidades de la repolarización ventricular están asociadas directamente con las diferencias en la duración de los períodos refractarios de grupos adyacentes de células miocárdicas, y que a su vez, estas diferencias se adaptan gradualmente a los **cambios abruptos de la frecuencia cardíaca**. [5].

Por otra parte, la no uniformidad de los músculos cardíacos induce variaciones en la velocidad de conducción, la cual es una condición necesaria para la fibrilación ventricular [22, 41, 50]. Más aún, tanto en modelos humanos [73] como animales [13], alteraciones anómalas de la DRV se observaron en varios tipos de enfermedades del corazón. Adicionalmente, el **envejecimiento** también modula la dinámica de la DRV y puede contribuir a la mortalidad cardíaca en poblaciones ancianas [55]. También, un grupo de investigación realizó un estudio con seguimiento de pacientes por dos años luego de infarto agudo de miocardio. Este grupo ha mostrado que la heterogeneidad anómala de la repolarización tiene un alto grado de correlato con la muerte cardíaca por arritmias [131]. Recientemente, se ha probado que la DRV se afecta cuando se consumen fármacos antiarrítmicos [134] y que los incrementos anómalos en la frecuencia del corazón también están vinculados al riesgo cardíaco [105].

Para poder comprender la respuesta dinámica de la DRV, a lo largo de este capítulo se propone una caracterización completa de la evolución temporal en sujetos sanos cuando se producen cambios abruptos de la frecuencia cardíaca. De esta manera, se puede determinar el rango de valores normales fuera del cual se asume que existe un riesgo de enfermedad cardíaca o al menos, un comportamiento *fuera de lo normal*. Para esto, la caracterización se enfoca desde tres puntos de vista:

- Índices Temporales (T-DRV), enfocados en los intervalos de tiempo interlatido.
- Índices Morfológicos (M-DRV), pendientes ascendentes y descendentes, amplitud y áreas de la onda T.
- Índices Espaciales (E-DRV), basados en un análisis de las componentes principales.

En cuanto a los índices T-DRV, algunos autores han sugerido como marcador de la dispersión transmural el  $T_{PE}$  (del inglés, onda T del pico al fin) [130]. Sin embargo, la validez de este índice como marcador de DRV ha sido objetada en varias ocasiones y su dependencia con la frecuencia cardíaca ha sido cuestionada [6]. Por otro lado, con un poco más de rigurosidad, se ha mostrado la adaptación del intervalo QT frente a cambios abruptos de frecuencia como un marcador de riesgo cardíaco pero con una variabilidad intersujeto significativa [75, 95]. Por otra parte, en estudios experimentales en corazones de perro, se ha sugerido que las alteraciones en la DRV se encuentran correlacionadas con el  $T_W$  (del inglés, ancho de la onda T) [46]. Con la misma idea, otros estudios han concluido que los incrementos en el  $T_W$  están basados en una combinación de heterogeneidades propias de la prolongación de varios potenciales de acción apico-basal y transmural [13]. Por último, un trabajo basado en la maniobra de Valsalva (la cual induce alteraciones de la frecuencia cardíaca provocadas al soplar con fuerza a través de un sistema tubular semiocluido) ha mostrado que el acortamiento en el  $T_W$  se da mayormente en el  $T_{OP}$  (del inglés, onda T del inicio al pico) en lugar de en el  $T_{PE}$  [81].

Cuando se compara la idea de los índices E-DRV con la de los T-DRV, los índices espaciales se computan usando técnicas que sólo emplean los puntos fiduciales para construir ventanas (y no para computar índices en sí de forma directa). De esta forma, se logra reducir de forma significativa la propagación de las incertidumbres del delineado (por ejemplo, la determinación del fin de la onda T). Así entonces, los índices E-DRV presentan un camino más robusto para analizar la señal de ECG. Algunas investigaciones han mostrado previamente que los patrones normales de repolarización ventricular pueden ser diferenciados de los anormales con mayor sensibilidad cuando se emplean índices basados en el análisis de componentes principales [1, 128]. Este método se ha utilizado también para evaluar la *complejidad de la onda T* [94, 12] y para estudiar la relación energética entre las componentes dipolares y no dipolares del vector cardíaco a fin de determinar su influencia en la heterogeneidad ventricular de forma local [17].

Por su parte, en relación a los índices M-DRV, sólo se pueden encontrar muy pocos trabajos asociados. La *simetría de la onda* y el *área* de la misma, han sido propuestos para mejorar la descripción de la dinámica de la heterogeneidad de la repolarización ventricular. Estos índices han sido sometidos a prueba de eficiencia en la determinación de riesgo cardíaco junto con otros T-DRV, mostrando una buena sensibilidad con una signi-

ficativa independencia de la frecuencia cardíaca y el envejecimiento [78]. Además, se ha mostrado que las ondas T se vuelven más simétricas como resultado de un incremento local o regional de la DRV en el músculo miocárdico [116]. Finalmente, estudios computacionales han sugerido que las características de la onda T muestran un incremento al mismo tiempo de amplitud y simetría cuando se incrementa el desvío estándar en los tiempos de repolarización [122].

## 3.2. Materiales y métodos

### 3.2.1. Poblaciones

Los dos grupos de poblaciones utilizados en este estudio fueron descritos detalladamente en las Secciones 2.1.1 y 2.1.2. Se trata de un protocolo conocido como *tilt-test* (inclinación de camilla) empleado en la práctica clínica para evaluar la respuesta del sistema nervioso autónomo. Los datos que se utilizan a continuación están agrupados en dos bases de datos con sujetos sanos. Esto permite desarrollar índices descriptivos y evaluar la reproducibilidad de los mismos. Además se evalúa la dependencia de dichos marcadores con el envejecimiento.

### 3.2.2. Preprocesado del ECG

La grabación del ECG lleva consigo una inevitable inmersión en ruidos e interferencias propios del sistema de adquisición. Consecuentemente, antes de realizar cualquier estudio pertinente, la señal debe acondicionarse reduciendo lo más posible los efectos indeseados. Las señales adquiridas en esta ocasión, son preprocesadas de la siguiente forma:

- Los complejos QRS y los latidos normales son detectados y seleccionados de acuerdo a la metodología estándar [82].
- En base a las ventajas de los filtros Butterworth señaladas por algunos autores [100], se aplicaron los siguientes:
  - Filtro pasa altos (bidireccional 0,5Hz) aplicado para eliminar la línea de base del ECG provocada por la respiración (ver Fig. 3.1a).

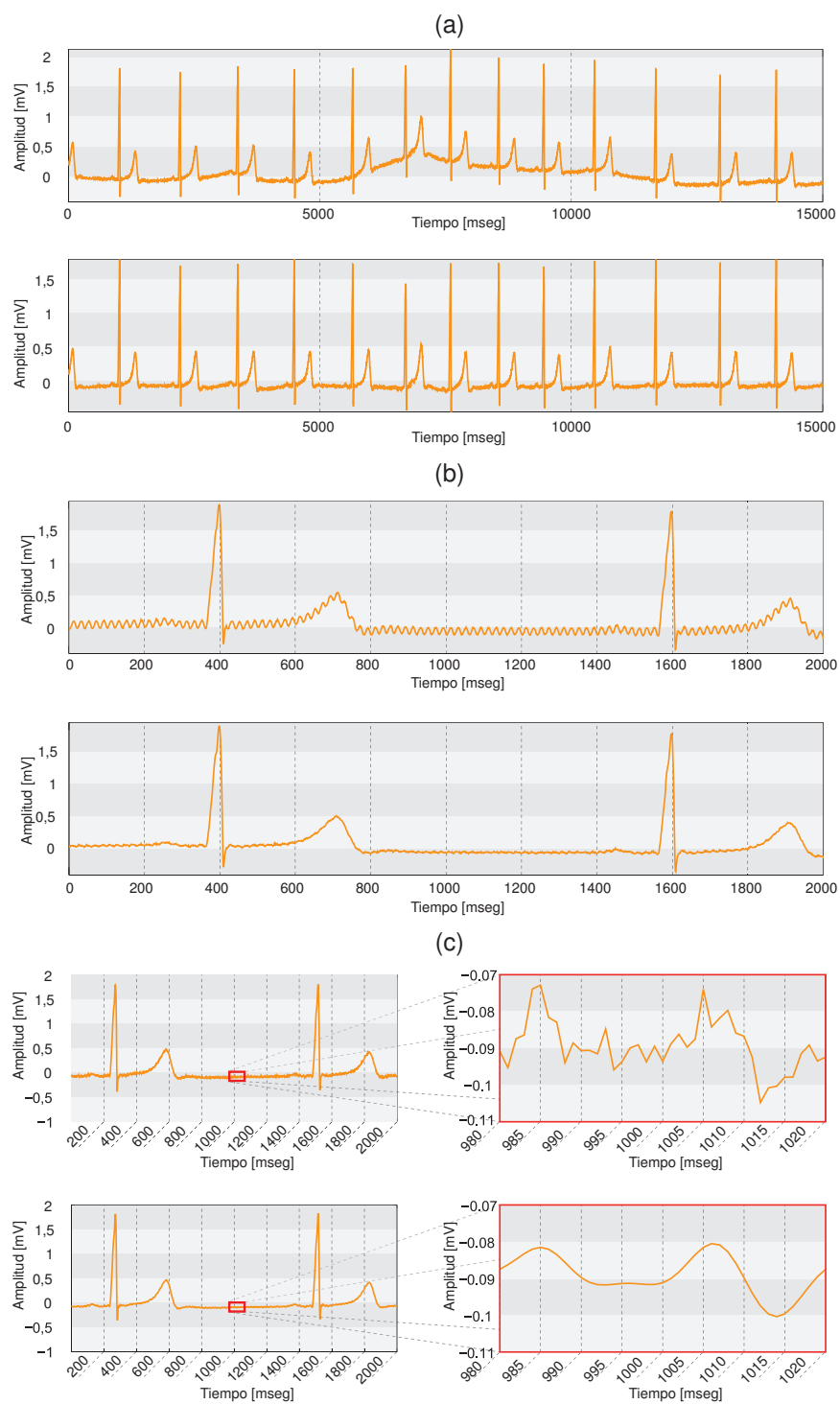


Figura 3.1: Preprocesado de la señal electrocardiográfica. (a) Filtro de línea de base; (b) Filtro de alimentación; (c) Filtro de limitación en banda.

- Filtro notch (50Hz) para eliminar la interferencia de la línea de alimentación (ver Fig. 3.1b).
- Filtro pasa bajos (bidireccional 100Hz) para limitar en banda el ruido de alta frecuencia (ver Fig. 3.1c).
- Las ondas T fueron localizadas y delineadas usando un método de transformada Wavelet [18].
- Los latidos ectópicos y ruidosos fueron rechazados al detectar una diferencia mayor a  $400\mu V$  en media del nivel isoeléctrico en latidos adyacentes.

Las marcas de las ondas así como la localización del QRS, se obtienen individualmente para cada derivación. Por lo tanto, se empleó un criterio multiderivacional para determinar el inicio y el final absoluto de cada onda:  $T_{ON}$  y  $QRS_{ON}$  son respectivamente las primeras marcas seguras de inicio de la onda T y del inicio complejo QRS en cualquier derivación; por otra parte,  $T_{END}$  es la marca más confiable y última de la onda T en todas las derivaciones: DI, DIII, V1-V6. Las reglas aplicadas son las que se detallan en el estado del arte [66]; finalmente, en cuanto a los picos de la onda T ( $T_{PEAK}$ ) y de la onda R ( $R_{PEAK}$ ), se seleccionaron las medianas de las marcas con una regla de protección de *outliers* (valores anómalos) [66].

### 3.2.3. Índices temporales: T-DRV

Los índices de dispersión temporales son definidos a partir de intervalos electrocardiográficos. Así, para cada  $i$ ésimo latido, se calcula:

- El ancho de la onda T, el cual cuantifica el tiempo total de la fase de repolarización,

$$T_{W_i} = T_{END_i} - T_{ON_i} \quad (3.1)$$

- El tiempo del inicio al fin de la onda T, el cual es reconocido por algunos autores como el tiempo de repolarización total del epicardio [8],

$$T_{OP_i} = T_{PEAK_i} - T_{ON_i} \quad (3.2)$$

- El tiempo del pico al fin de la onda T, que siguiendo la línea previa, representa la dispersión en repolarización transmural [8],

$$T_{PE_i} = T_{END_i} - T_{PEAK_i} \quad (3.3)$$

- El tiempo del inicio del complejo QRS hasta el fin de la onda T, uno de los parámetros más estudiados en el estado del arte que cuantifica el tiempo total de despolarización y repolarización de los ventrículos,

$$QT_i = T_{END_i} - QRS_{ON_i} \quad (3.4)$$

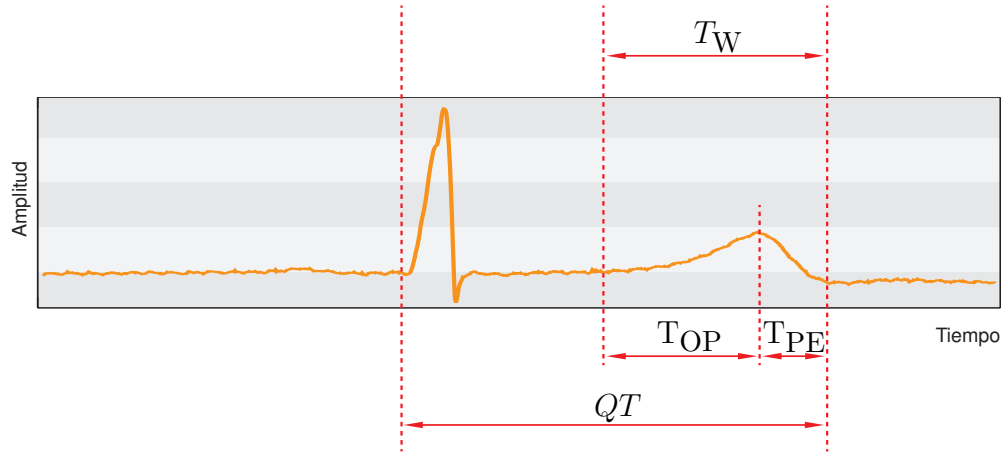


Figura 3.2: Parámetros temporales de dispersión. 'a' refiere a la mitad ascendente de la onda T y 'd' a la mitad descendente.

### 3.2.4. Índices espaciales: E-DRV

En cuanto a los índices E-DRV, las características espaciales de la onda T son extraídas a partir del método de análisis de componentes principales (PCA) de las 8 derivaciones independientes almacenadas (DI, DIII, V1-V6). El método se desarrolla a partir del cómputo de la descomposición en valores singulares de la onda T. Como es de interés hallar las relaciones existentes entre la dispersión del epicardio y la transmural, para cada  $i$ ésimo latido se aplicó una ventana a la onda T completa (desde  $T_{ON}$  hasta  $T_{END}$ ) y otras dos ventanas adicionales para cada porción, ondas T tempranas y tardías, particionadas en  $T_{PEAK}$ .



Luego, se aplica la técnica PCA a cada latido en el set de  $M$  derivaciones independientes, para lo cual  $M$  es la cantidad de autovalores hallados. Estos autovalores son denotados aquí como  $\lambda_j$  ( $j = 1, \dots, M$ ), siendo ordenados tal que  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \dots \geq \lambda_M \geq 0$ . Los primeros 3 autovalores cuantifican la energía de los llamados *componentes dipolares* mientras que los 5 restantes se asocian a los *componentes no-dipolares* de la onda T.

De este modo, para cada  $i$ ésimo latido y para cada ventana, son calculados los siguientes índices S-VRD:

- Residuo de la onda T, que cuantifica la contribución relativa de los componentes no-dipolares con respecto a la energía total,

$$\text{TWR}_i = \frac{\sum_{l=4}^8 \lambda_{i,l}}{\sum_{l=1}^8 \lambda_{i,l}} * 100 \quad (3.5)$$

- La energía del componente principal expresada como porcentaje de la energía total,

$$\lambda 1_i = \frac{\lambda_{i,1}}{\sum_{l=1}^8 \lambda_{i,l}} * 100 \quad (3.6)$$

- Complejidad de la repolarización, la cual computa la relación entre el segundo y el primer componente principal del vector de repolarización. Esta otorga información sobre la redondez del bucle de repolarización,

$$\lambda 21_i = \frac{\lambda_{i,2}}{\lambda_{i,1}} * 100 \quad (3.7)$$

- La energía total computada como la suma de todos los autovalores,

$$E_i = \sum_{l=1}^8 \lambda_{i,l} \quad (3.8)$$

De esta forma, definimos  $E_{\text{ET}}$ ,  $\text{ETWR}$ ,  $\lambda 1_{\text{ET}}$  y  $\lambda 21_{\text{ET}}$  para la primera mitad de la onda T (u onda T temprana);  $E_{\text{LT}}$ ,  $\text{LTWR}$ ,  $\lambda 1_{\text{LT}}$  y  $\lambda 21_{\text{LT}}$  para la otra mitad (u onda T tardía); y finalmente,  $E_{\text{T}}$ ,  $\text{TWR}$ ,  $\lambda 1_{\text{T}}$  y  $\lambda 21_{\text{T}}$  para la onda T completa.

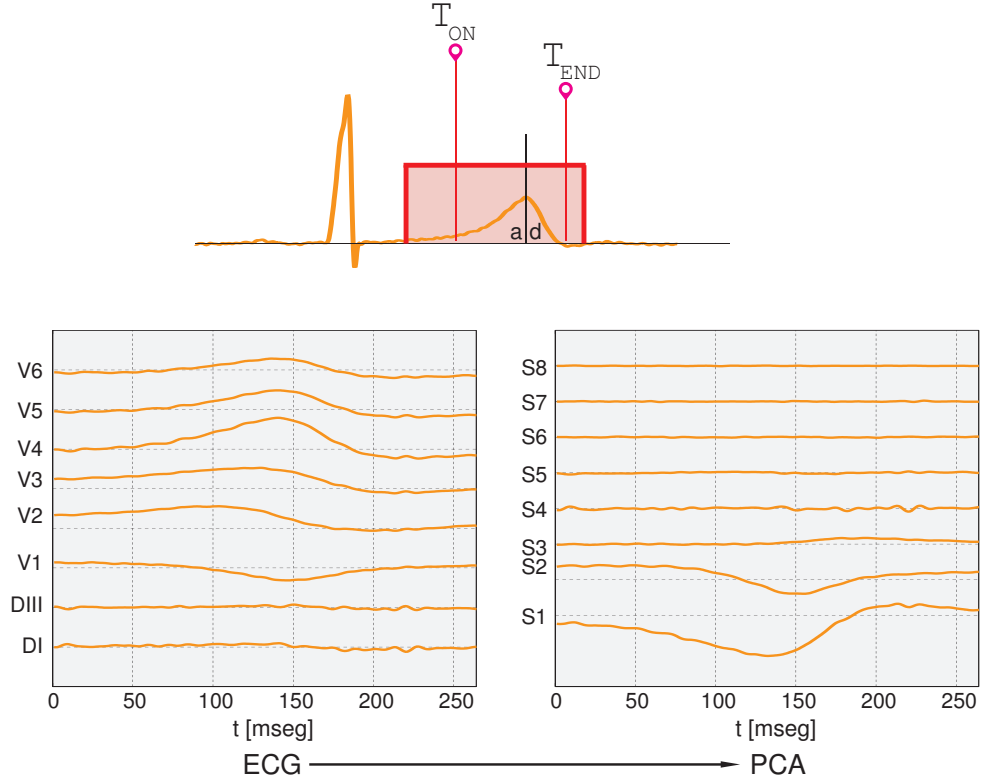


Figura 3.3: Parámetros espaciales de dispersión.

### 3.2.5. Índices morfológicos: M-DRV

Respecto a los índices de morfología, se calculan las características principales buscando tomar en cuenta la contribución de cada uno de los aportes que realiza cada derivación independiente (DI, DIII, V1-V6). El algoritmo desarrollado genera una única onda T (llamada Onda T Absoluta:  $T^{\text{ABS}}$ ) a partir de la suma en módulo de las 8 ondas T en cada  $i$ ésimo latido como se muestra en la Ec. 3.9.

$$T_i^{\text{ABS}}(k) = \sum_{j=\text{I,III,V1-V6}} |x_j(k)| \quad k = T_{\text{ON}_i} \dots T_{\text{OFF}_i} \quad (3.9)$$

Aquí,  $x_j(k)$  es la señal de ECG en cada derivación  $j$ . Finalmente, se aplica un ajuste polinómico de orden 9 para cada  $i$ ésima  $T^{\text{ABS}}$ . Se obtiene de esta forma cada  $\tilde{T}_i^{\text{ABS}}$  y se calculan los índices M-DRV como sigue:

- Amplitud de la onda T ( $T_{Ai}$ ), obtenida como la amplitud del pico de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$  y correspondería al instante de tiempo de la repolarización total del epicardio [8].
- Pendiente de la onda T temprana ( $S_{ETi}$ ), representa la pendiente máxima ascendente obtenida a partir de la derivada numérica centrada de 5 puntos en la primera mitad de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$ .
- Pendiente de la onda T tardía ( $S_{LTi}$ ), representa la pendiente máxima (negativa) descendente obtenida a partir de la derivada numérica centrada de 5 puntos en la segunda mitad de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$ .
- Área de la onda T temprana ( $A_{ETi}$ ), superficie bajo la curva de la primera mitad de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$ .
- Área de la onda T tardía ( $A_{LTi}$ ), superficie bajo la curva de la segunda mitad de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$ .
- Área total de la onda T ( $A_{Ti}$ ), superficie bajo la curva de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$  completa.
- Porcentaje de área temprana de la onda T ( $RA_{ETT_i}$ ), cociente entre la superficie temprana y la superficie total de la onda  $\tilde{T}_i^{ABS}$ .

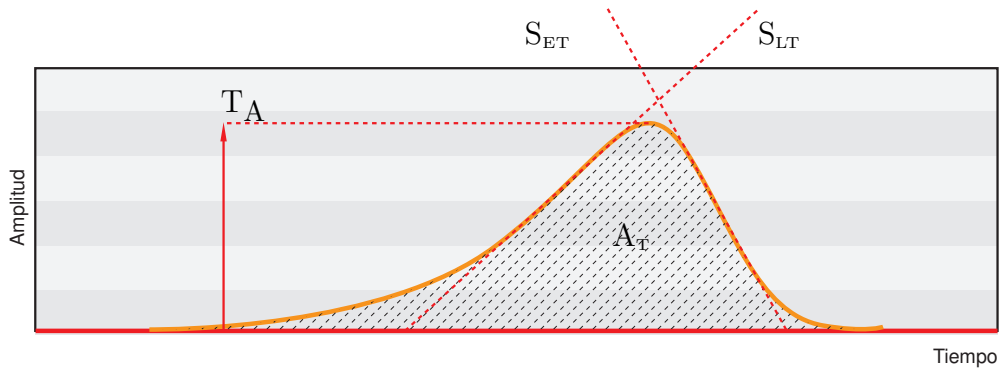


Figura 3.4: Parámetros morfológicos de dispersión.

### 3.2.6. Series de los índices T-DRV, E-DRV y M-DRV

Los índices T-DRV, E-DRV y M-DRV son computados latido a latido antes y después de la transición del protocolo de *tilt-test*: de la posición

supina a la posición cabeza arriba a 70 grados. Luego se realiza una interpolación numérica usando las localizaciones de los complejos QRS como marcas temporales de referencia, a fin de remuestrear a 1 Hz. La razón de este proceso último tiene que ver con poder referir la dinámica desde un punto de vista temporal del cambio de frecuencia cardíaca (y no respecto a la ubicación temporal específica de un latido).

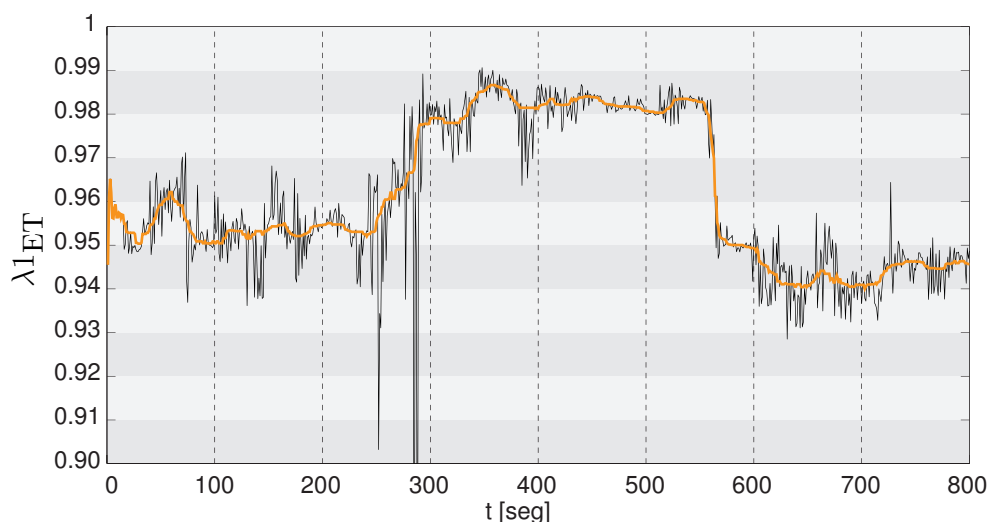


Figura 3.5: Ejemplo de filtro de mediana sobre una serie de  $\lambda_{1ET}$ .

Posteriormente, dado que las series pueden presentar *outliers*, se aplica un doble algoritmo. Primero, considerando las bases fisiológicas de la dinámica de respuesta en la maniobra, se recorre toda la serie buscando valores atípicos; se reemplaza aquella muestra que se despegue desmedidamente y de forma inconsistente del valor actual de la serie y se la reemplaza por la media de la muestra siguiente y la anterior (Ver Fig. 3.6). Segundo, se aplica un filtro de mediana con una ventana de 20 segundos a cada índice (Ver Fig. 3.5). Una vez que las todas las series temporales T-DRV, E-DRV y M-DRV están completas, se ajustan con una combinación de dos exponenciales como se muestra en la Ec. 3.10, donde  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $a_2$  y  $a_3$  son los parámetros de ajuste. Este ajuste tiene que ver con la forma de respuesta a los cambios abruptos de los índices cardíacos durante la maniobra de inclinación corporal: esto es, un cambio rápido y una subsecuente estabilización lenta. Estas dos fases de adaptación han sido previamente descritas para el intervalo QT [70].

$$\tilde{f}_{(n)} = a_0 e^{a_1 \cdot n} + a_2 e^{a_3 \cdot n} \quad (3.10)$$

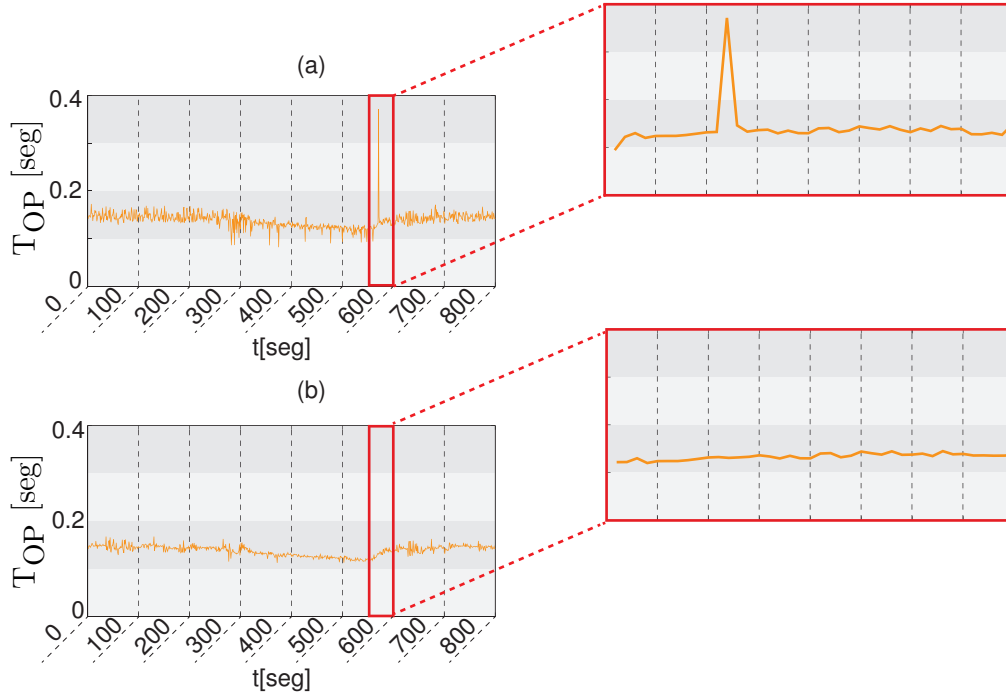


Figura 3.6: Ejemplo del resultado del algoritmo para eliminar *outliers* en la serie del índice  $T_{OP}$ . (a) Antes del filtro; (b) Luego del filtro. Se muestra una imagen aumentada en cada caso. Puede observarse que no se modifica la dinámica real.

La optimización del ajuste está basada en la minimización de la suma del error cuadrático (sse) de cada serie en cada  $n$ ésima muestra, como se ilustra en la Ec. 3.11, siendo  $I$  el índice que se esté ajustando.

$$\frac{\partial e_r^2}{\partial a_k} = \frac{\partial}{\partial a_k} \sum_{n=1}^N (I_{(n)} - \tilde{f}_{(n)})^2 = 0 \quad (3.11)$$

Posteriormente, a fin de hallar el punto óptimo de inicio de la maniobra (llamado  $t_0$  o posición de control), se computa el ajuste previamente descrito para cada serie minimizando una función de error global alrededor de la posición de cambio. Expresado de otra forma, se busca el mejor ajuste desplazando la serie ajustada una cantidad reducida de muestras alrededor de  $t_0$  y comparándola con la serie original, como se muestra en la Fig. 3.7.

En este punto es necesario definir tres parámetros fundamentales de la

caracterización y para eso el último ajuste resulta vital por dos razones. En primer lugar, la marca original de inicio de maniobra es definida por el médico que registra de forma manual, con lo cual pueden existir diferencias temporales. Pero por otro lado, será de interés medir la demora temporal de respuesta de cada índice.

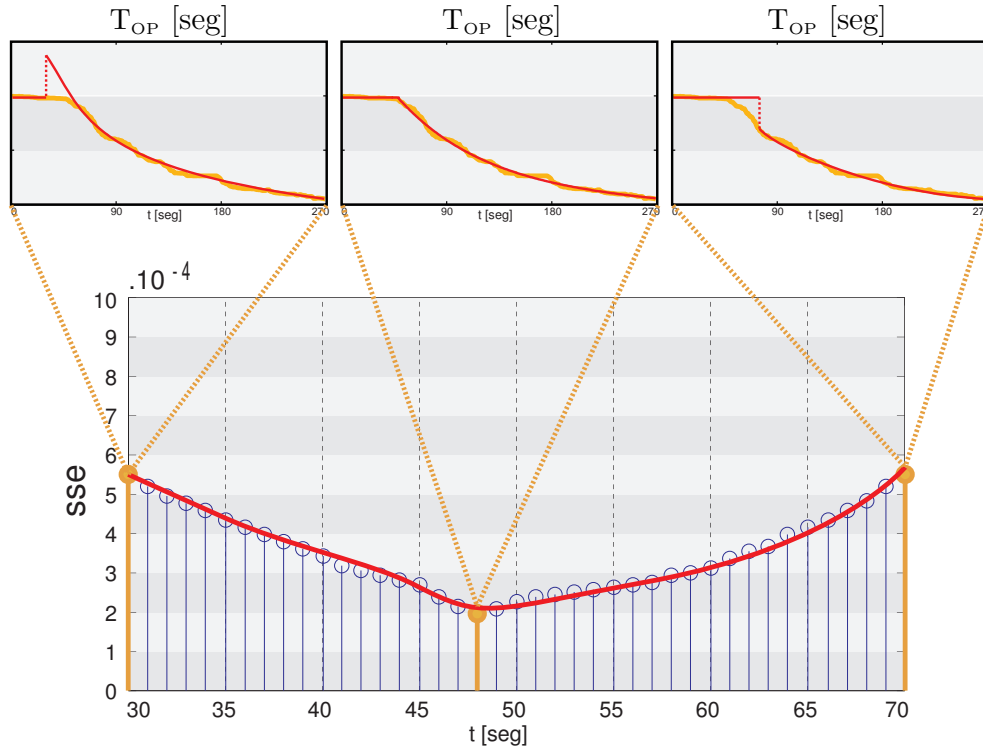


Figura 3.7: Búsqueda de punto óptimo de maniobra. Ejemplo con serie  $T_{OP}$ . *sse* (del inglés, suma del error cuadrático).

Los tres parámetros adicionales de caracterización serán:

- Variación del índice: ( $\Delta$ )
- Tiempo de respuesta: ( $t_r$ )
- Demora inicial: ( $\Theta_D$ )

La variación del índice tiene que ver con el porcentaje de cambio respecto de la posición de control  $t_0$ . El total de cambio se asume al final de los 5 minutos de la posición inclinada:

$$\Delta_I = I - I(0\%) \quad I \equiv \text{Índice evaluado} \quad (3.12)$$

El tiempo de respuesta se define como en el estado del arte de todo estudio de ingeniería, esto es, el tiempo que toma en llegar desde el 10% al 90%:

$$t_{rI} = I(90\%) - I(10\%) \quad I \equiv \text{Índice evaluado} \quad (3.13)$$

Por último, la demora inicial implica un tiempo particular de cada índice asociado a lo que demora el mismo en responder al cambio abrupto de frecuencia cardíaca. La forma de determinar este valor es entonces comparando el  $t_0$  del índice en cuestión con el  $t_0$  del RR: tiempo entre onda R y onda R de dos latidos consecutivos (inversa de la frecuencia cardíaca):

$$\Theta_{DI} = I(0\%) - RR(0\%) \quad I \equiv \text{Índice evaluado} \quad (3.14)$$

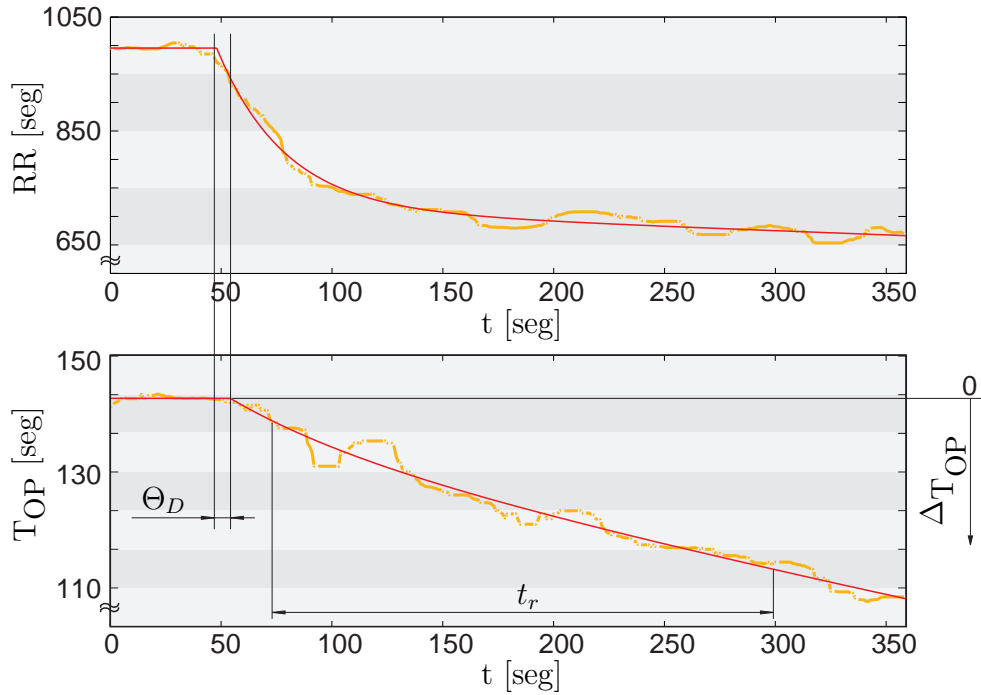


Figura 3.8: Caracterización de alteraciones de los índices. Ejemplo de respuesta de la serie  $T_{OP}$  frente a cambios en la frecuencia cardíaca (inversa del RR).

Finalmente, se completa la caracterización de la evolución temporal de cada serie T-DRV, E-DRV y M-DRV con respecto a su valor en  $t_0$ . La Figura 3.9 muestra un ejemplo ilustrativo de la evolución de algunos índices de DRV para el sujeto #01 de la base ANS-UZ. Las líneas punteadas señalan el tiempo de 18 segundos que dura el proceso transitivo de inclinación de la camilla como se explicó en la Sección 2.1.1.

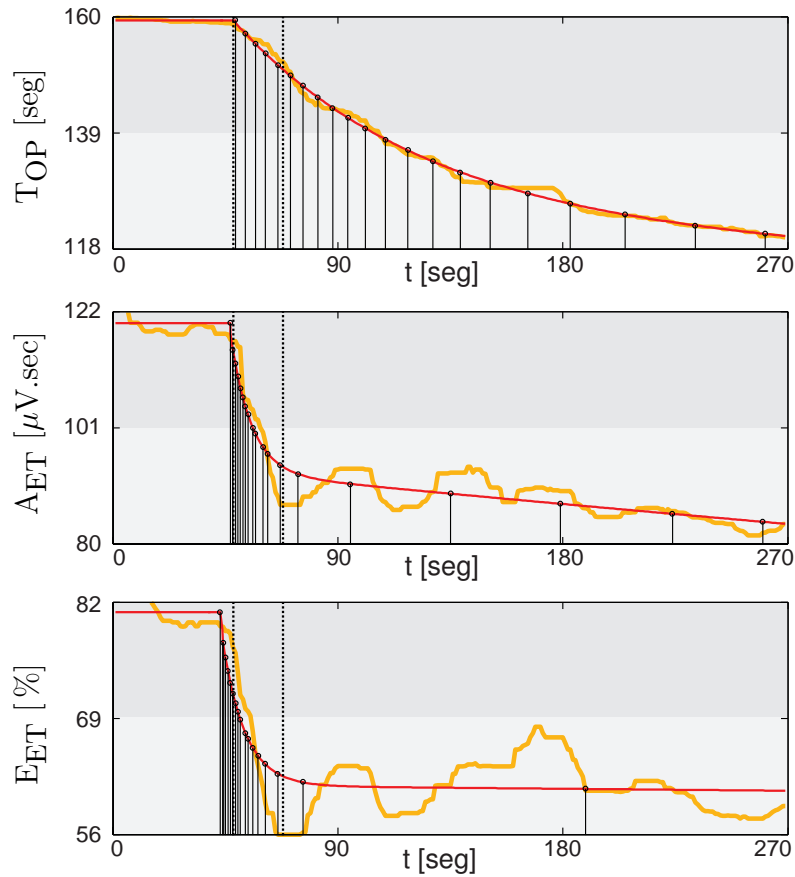


Figura 3.9: Ejemplo de ajuste y caracterización en el sujeto #01 de la base ANS-UZ: series del tiempo del inicio al pico de la onda T,  $T_{OP}$ ; área de la primera fracción de la onda T,  $A_{ET}$ ; energía de la primera mitad de la repolarización,  $E_{ET}$ . Las barras verticales muestran el paso de 5% de cambio en el índice. Las líneas punteadas indican el período de 18 segundos de inclinación de camilla.



### 3.2.7. Análisis estadístico

Dada la caracterización final de todas las series en todos los pacientes de ambas bases de datos empleadas, el análisis estadístico se efectúa desde varios puntos de vista. Por un lado, se evalúan los cambios significativos de las variaciones normalizadas ( $\Delta_I$ ) de cada serie desde un punto de vista poblacional. Esto da una idea de la localización de los cambios significativos de la dispersión de la repolarización ventricular. Por otra parte, se analiza la respuesta temporal de cada serie ( $t_{rI}$  y  $\Theta_{DI}$ ), lo cual permite definir hipótesis sobre los tiempos de retardo sobre la prolongación de los potenciales de acción transmural y apico-basal. Luego, se lleva adelante una evaluación cruzada de las dos bases de datos (sujetos jóvenes) para establecer la reproducibilidad de los índices significativos. Por último, se estudian los cambios que surgen en relación a la edad de las personas.

#### Análisis de las variaciones normalizadas

Tal y como se detalló previamente en la Sección 3.2.6, la variación de un índice ( $\Delta_I$ ) dado, se mide desde el punto óptimo en el que comienza a cambiar. Desde este punto de vista, la evaluación de significancia de la variación medida debe llevarse a cabo mediante un estudio de las diferencias con cero. Este estudio se realiza mediante una prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon de dos colas con signo ( $p < 0,05$ ). En la Fig. 3.10 se muestra un esquema de la normalización para algunos de los pacientes de la base ANS-UZ. Adicionalmente, se muestra un diagrama de cajas y bigotes resultante, similar al que se mostrará más adelante en la Sección 3.3, Resultados.

Dado que la serie de cualquier índice durante la posición de control no permanece constante, resulta oportuno evaluar estadísticamente la variación normalizada contra los desvíos durante la posición supina. Un método usual [47] consiste en relacionar la media de las variaciones con el desvío estándar a lo largo de toda la posición de control.

$$\mathcal{R}_1 = \frac{\Delta I}{\sigma_I(t_0)} \quad (3.15)$$

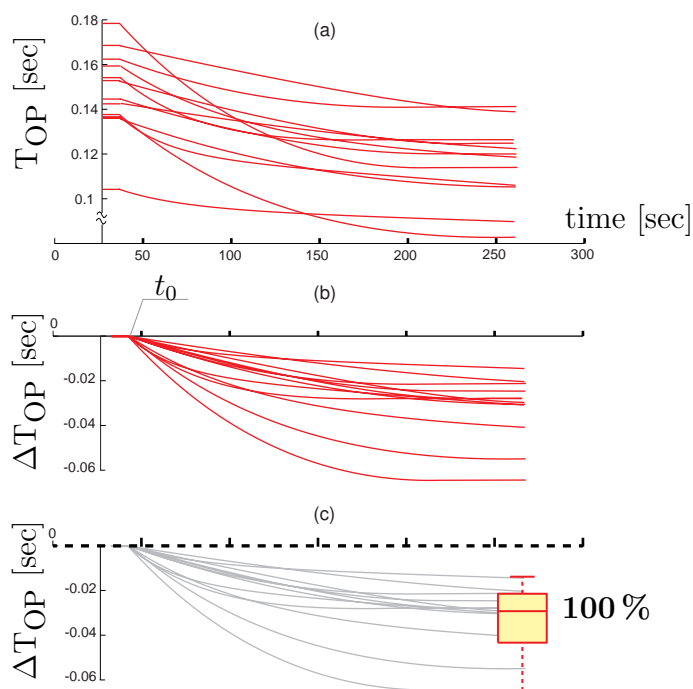


Figura 3.10: Ejemplo del procedimiento de normalización de variaciones para el análisis estadístico. (a) Evolución de  $T_{OP}$  para algunos sujetos de la base de datos ANS-UZ; (b) Normalización; (c) Diagrama de cajas y bigotes. La línea punteada indica el valor nulo.

### Alteraciones temporales

Las hipótesis que surgen de los parámetros de respuesta temporal ( $t_{rI}$  y  $\Theta_{DI}$ ), son aquellas que los vinculan con la frecuencia cardíaca. Claramente, los tiempos de respuesta serán siempre mayores a 0, lo importante es entonces evaluar aquella relación poblacional con la respuesta del  $RR$ . Estos valores determinarán que tan rápido responde un índice dado al cambio postural y qué tan rápido se adapta al mismo. La significancia se realiza de igual forma con una prueba U de Mann-Whitney-Wilcoxon no paramétrica.

### Reproducibilidad

La calidad de un biomarcador dado está en gran medida vinculada a su repetitividad en diferentes poblaciones. En este trabajo, la población de la base de datos ANS-UZ se compara con la de sujetos jóvenes de la base de

datos de San Camilo. El estudio determina con un  $p < 0,05$  de Wilcoxon si dos poblaciones reciben valores semejantes en condiciones iguales. Aquel marcador que arrojará diferencias debe entonces ser descartado del estudio.

### Efectos del envejecimiento

Por último, en la base de datos de San Camilo, como se detalló en la Sección 2.1.2, la población está dividida en dos grupos etarios: Jóvenes y Adultos. Esto da la posibilidad de estudiar de igual forma la significancia estadística de los parámetros que superaron la reproducibilidad bajo los efectos del envejecimiento.

## 3.3. Resultados

### 3.3.1. Rangos normales de dispersión

Primeramente, empleando la población de la base **ANS-UZ**, se determinan los valores de las series T-DRV, E-DRV y M-DRV descritas en la Sección 3.2.6 para el estado de control y para el estado final. El estado de control refiere al valor del índice en las inmediaciones de  $t_0$ . Por su parte, el estado final es el valor estable que alcanza el índice luego de la transición. En la Tabla 3.1 se resumen estos parámetros antes de la normalización. Aquí pueden observarse las diferencias absolutas entre los índices y consecuentemente su relación dinámica.

En esta línea puede observarse que los cambios absolutos que se producen en el  $T_{OP}$  son los responsables principales que se involucran en las alteraciones del  $T_W$  y, consecuentemente, en los cambios del QT. Asimismo, tanto la energía como el área de la onda T temprana, representan alrededor del 62 % de las respectivas energía y área de la onda T completa. También debe notarse que la amplitud  $T_A$  reduce su valor en más del 25 % durante las frecuencias cardíacas más elevadas y que de las dos pendientes,  $S_{LT}$  presenta variaciones más grandes.

Por otra parte, la Tabla Tabla 3.1 se muestra la relación entre las variaciones y el desvío estándar en la posición de control para todos los índices DRV. Algunos han presentado altos valores de  $\mathcal{R}_i$  como el QT,  $T_{OP}$ ,  $T_W$  y  $\lambda_{1_{ET}}$ ,  $\lambda_{1_{LT}}$ , ETWR, LTWR y TWR.

Análisis	Índice	Valor en $t_0$	Valor al 100% de convergencia	$\mathcal{R}_I$
T-DRV	RR [ms]	$1050 \pm 150$	$810 \pm 140$	1.8
	QT [ms]	$460 \pm 70$	$400 \pm 40$	1.0
	$T_{OP}$ [ms]	$150 \pm 20$	$110 \pm 20$	2.0
	$T_{PE}$ [ms]	$120 \pm 50$	$120 \pm 40$	0.0
	$T_W$ [ms]	$270 \pm 60$	$220 \pm 30$	1.3
E-DRV	ETWR [%]	$0.048 \pm 0.035$	$0.251 \pm 0.339$	0.5
	$\lambda_{1_{ET}}$ [%]	$96.87 \pm 1.33$	$98.28 \pm 1.49$	2.2
	$\lambda_{21_{ET}}$ [%]	$3.28 \pm 2.08$	$1.85 \pm 3.14$	0.8
	$E_{ET}$ [mV <sup>2</sup> ]	$72.80 \pm 63.63$	$45.27 \pm 37.60$	0.6
	LTWR [%]	$0.281 \pm 0.573$	$0.793 \pm 0.112$	0.4
	$\lambda_{1_{LT}}$ [%]	$97.10 \pm 3.54$	$93.22 \pm 6.75$	0.6
	$\lambda_{21_{LT}}$ [%]	$2.16 \pm 3.13$	$4.57 \pm 5.04$	0.6
	$E_{LT}$ [mV <sup>2</sup> ]	$32.68 \pm 32.02$	$19.51 \pm 14.51$	0.6
	TWR [%]	$0.297 \pm 0.600$	$0.807 \pm 1.131$	0.4
	$\lambda_{1_T}$ [%]	$95.35 \pm 2.07$	$95.29 \pm 4.18$	0.2
	$\lambda_{21_T}$ [%]	$4.69 \pm 2.38$	$4.11 \pm 3.67$	0.3
	$E_T$ [mV <sup>2</sup> ]	$103.56 \pm 95.78$	$64.77 \pm 54.61$	0.6
M-DRV	$T_A$ [mV]	$2.13 \pm 1.05$	$1.54 \pm 0.76$	0.6
	$S_{ET}$ [mV/seg]	$0.026 \pm 0.015$	$0.020 \pm 0.011$	0.5
	$S_{LT}$ [mV/seg]	$0.053 \pm 0.032$	$0.044 \pm 0.026$	0.3
	$A_{ET}$ [mV.seg]	$111.78 \pm 68.12$	$77.54 \pm 37.97$	0.8
	$A_{LT}$ [mV.seg]	$65.53 \pm 40.68$	$44.09 \pm 22.50$	0.9
	$A_T$ [mV.seg]	$174.98 \pm 111.62$	$117.64 \pm 58.42$	1.0
	$RA_{ETT}$ [%]	$61.82 \pm 3.65$	$63.68 \pm 4.03$	0.4

Cuadro 3.1: Valores de los índices (media  $\pm \sigma$ ) antes de la normalización. Valores  $\mathcal{R}_I = \Delta/SD(t_0)$

Posteriormente, se efectúa la normalización de los parámetros para definir la evolución dinámica de todos los índices de DRV en la población completa. La Fig. 3.11 muestra los resultados estadísticos de las variaciones normalizadas de las series T-DRV, E-DRV y M-DRV respecto del valor nulo.

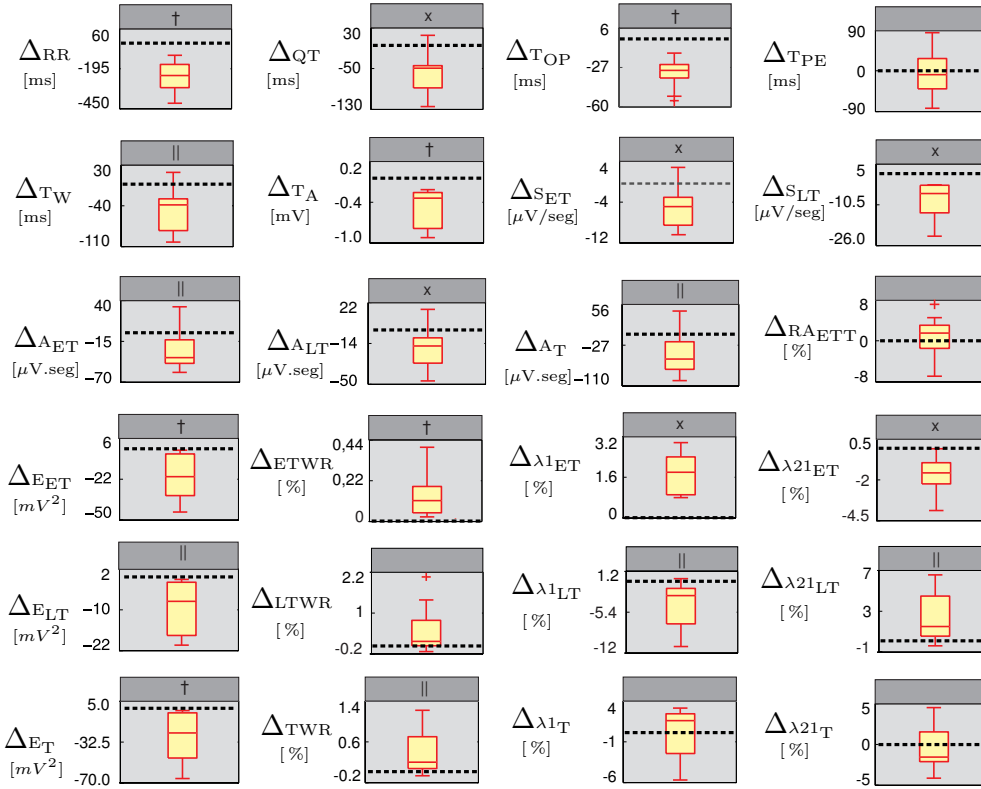


Figura 3.11: Diagrama de cajas y bigotes para todas las variaciones normalizadas de los índices de DRV. Los valores de significancia estadística se indican con 'x' para  $p < 0,05$ , con '||' para  $p < 0,005$  y con '†' para  $p < 0,0005$ . Una marca '+' hace referencia a un *outlier*. La línea punteada hace referencia al valor nulo.

En cuanto a los índices T-DRV, puede notarse (Ver Fig. 3.11) que existen disminuciones significativas en  $\Delta_{TOP}$ ,  $\Delta_{TW}$  y  $\Delta_{QT}$  cuando se incrementa la frecuencia del corazón. El valor más bajo de  $p$  (la más alta significancia) se ha encontrado en  $\Delta_{TOP}$ . Simultáneamente,  $\Delta_{TPE}$  no ha presentado variaciones significativas.

En los índices E-DRV, la significancia más alta en las variaciones se ha observado en la onda T temprana (Ver Fig. 3.11). Más aún,  $\Delta_{\lambda1ET}$  se

incrementa mientras se disminuye  $\Delta\lambda_{1_{LT}}$ .

Todos los índices M-DRV han arrojado significancia ( $p < 0,05$ ) (Ver Fig. 3.11). Los valores de  $\Delta T_A$ ,  $\Delta S_{ET}$  y  $\Delta S_{LT}$  caen en respuesta a los incrementos de frecuencia cardíaca. El cambio más grande se produce en  $\Delta T_A$ .

La evolución del área y la energía total (índices M-DRV y E-DRV con fundamentos similares) también son resumidos en la Fig. 3.11. En todos los casos muestran una disminución en respuesta al cambio postural que induce incrementos de frecuencia con señales de evolución similares.

Desde un punto de vista global, los cambios significativos (aquellos con valores más bajos de  $p$ ) dados entre el control y el estado final, corresponden a aquellos obtenidos en la onda T temprana. Los mismos se resumen de forma gráfica en la Fig. 3.12. Esta zona está altamente influida por los potenciales epicárdicos, lo cual hace suponer que las variaciones producidas por el cambio de la frecuencia cardíaca sobre la dispersión de la repolarización ventricular se expresan principalmente en las paredes exteriores del corazón.

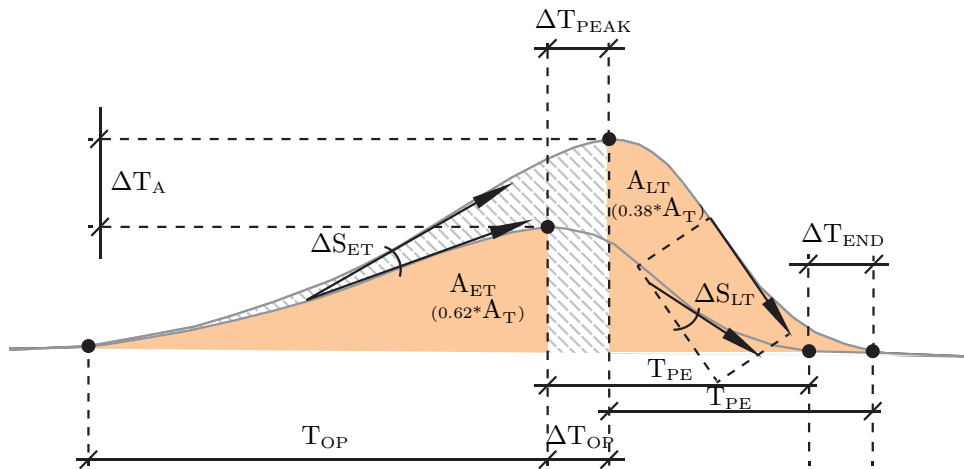


Figura 3.12: Alteraciones en valor medio de la morfología de la onda T bajo cambios abruptos de la frecuencia cardíaca:  $\Delta T_{PEAK} = \Delta T_{END} = \Delta T_{OP} = 27ms$ ;  $\Delta T_A = 0,55mV$ ;  $\Delta S_{ET} = 0,005mV/seg$ ;  $\Delta S_{LT} = 0,008mV/seg$

### 3.3.2. Respuesta temporal

Cada una de las series representadas tienen un patrón de respuesta temporal que las identifica. Esta respuesta se caracteriza aquí según los parámetros de demora inicial y tiempo de respuesta. La demora inicial está referida al inicio de cambio de la serie RR (inversa de la frecuencia del corazón) y marca fisiológica del cambio postural. En la Tabla 3.2 se muestran los valores de  $t_r$  y  $\Theta_D$  en media y desvío para todos los índices de DRV. Como puede notarse, es el primero de los índices T-DRV que comienza a cambiar pero observa asimismo, el tiempo de respuesta más alto (tarda más en llegar al estado final). Las pendientes M-DRV representan los índices de respuesta más rápidos (asociados a las **velocidades**). Es importante señalar aquí, que muchos índices alcanzan un estado estable antes de que el RR se termine de adaptar. Esto habla de un límite fisiológico de la dispersión eléctrica.

Cuadro 3.2: Cuantificación de valores temporales (Media  $\pm \sigma$ )

Index	$t_r$ [sec]	$\Theta_D$ [sec]
RR	$112 \pm 81$	-
$QT$	$105 \pm 62$	$16 \pm 12$
$TOP$	$156 \pm 46$	$8 \pm 3$
$TPE$	$72 \pm 47$	$13 \pm 14$
$TW$	$152 \pm 76$	$12 \pm 7$
$E_{ET}$	$54 \pm 40$	$20 \pm 13$
ETWR	$42 \pm 31$	$11 \pm 10$
$\lambda_{1ET}$	$42 \pm 33$	$15 \pm 10$
$\lambda_{21ET}$	$43 \pm 29$	$16 \pm 10$
$E_{LT}$	$49 \pm 47$	$15 \pm 10$
LTWR	$41 \pm 30$	$8 \pm 7$
$\lambda_{1LT}$	$46 \pm 42$	$14 \pm 18$
$\lambda_{21LT}$	$66 \pm 43$	$19 \pm 19$
$E_T$	$46 \pm 34$	$20 \pm 14$
TWR	$48 \pm 41$	$11 \pm 13$
$\lambda_{1T}$	$33 \pm 21$	$21 \pm 16$
$\lambda_{21T}$	$45 \pm 40$	$16 \pm 8$
$T_A$	$65 \pm 59$	$9 \pm 5$
$S_{ET}$	$28 \pm 15$	$12 \pm 6$
$S_{LT}$	$41 \pm 31$	$12 \pm 6$
$A_{ET}$	$114 \pm 57$	$9 \pm 6$
$A_{LT}$	$86 \pm 65$	$10 \pm 10$
$A_T$	$98 \pm 66$	$8 \pm 7$
$RA_{ETT}$	$53 \pm 40$	$14 \pm 7$

### 3.3.3. Efectos de envejecimiento

Finalmente, se recurre a la base de datos de **Tilt-test de San Camilo** a fin de evaluar la reproducibilidad de los índices y los efectos de la vejez sobre los marcadores de dispersión. Con un  $p < 0,05$  la población de jóvenes cruzada con la base **ANS-UZ** arrojó un correlato estadístico efectivo en los valores de las series T-DRV, E-DRV y M-DRV.

Consecuentemente, es válido evaluar la evolución de los índices de dispersión e interesa ahora estudiar cómo se afectan con el envejecimiento. En la Fig. 3.13 se muestran algunos de los índices de cada serie con su correspondiente estudio de significancia individual y cruzada (sujetos jóvenes contra sujetos adultos).

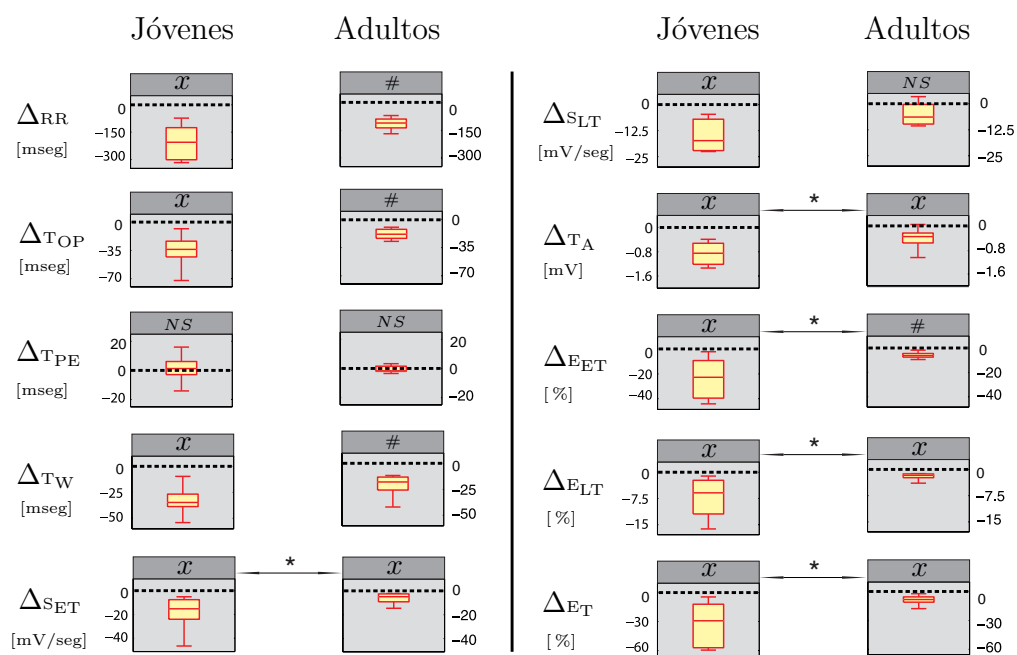


Figura 3.13: Diagrama de cajas y bigotes de algunos índices de dispersión de cada serie T-DRV, E-DRV y M-DRV. (a) Sujetos jóvenes; (b) Sujetos adultos. La significancia estadística de cada índice se indica como 'x' para  $p < 0.05$  y como '#' para  $p < 0.005$ . Una marca '\*' indica la significancia cruzada entre las poblaciones de jóvenes y adultos.



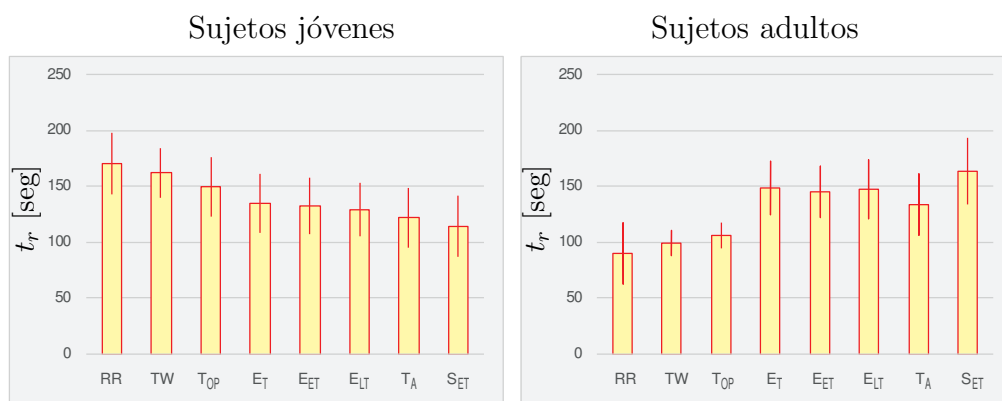


Figura 3.14: Tiempo de respuesta  $t_r$ , expresado en segundos, para algunos de los índices de cada serie (Media  $\pm$  SEM).

### 3.4. Discusión

En este capítulo se ha propuesto un criterio multi-derivacional para describir la dinámica de las alteraciones de la DRV causadas por cambios abruptos de la frecuencia cardíaca. Esto se hizo desde tres puntos de vista: temporal, espacial y morfológico. Cada uno de ellos ha sido analizado por medio de un grupo de índices relacionados a algún fenómeno fisiológico. El objetivo de esta sección es finalmente identificar cuál es la fase del proceso de repolarización que se afecta principalmente por cambios abruptos de la frecuencia del corazón. Para esto, primero se analiza por separado cada uno de ellos; luego se analiza de forma global y se buscan las implicancias; luego se estudian los tiempos de respuesta; y por último, se analizan los cambios que surgen por las diferencias de edad.

#### 3.4.1. Respuesta de las series temporales a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca

Tal y como es de esperar, la reducción de los tiempos RR resultan en un decrecimiento significativo del intervalo QT (Ver Fig. 3.11). Esta observación concuerda con estudios anteriores [6, 95, 78]. En esta tesis, se ha empleado un método de normalización a fin de evaluar la dinámica de los índices evitando la problemática relacionada a las variaciones significativas entre sujetos observadas previamente por otros autores [75, 95, 104]. De esta forma, destacamos que sólo las condiciones iniciales presentan variaciones intersujeto en cada índice, mientras que la evolución dinámica de la

serie permanece similar en todos los pacientes (Ver Fig. 3.10).

Ambos índices  $\Delta T_W$  y  $\Delta T_{OP}$  han mostrado cambios estadísticamente significativos mientras que  $\Delta T_{PE}$  no ha variado. Este resultado es consistente con el de Merri et al., quienes expusieron que el intervalo QT y la duración temprana de la onda T (intervalo de tiempo entre el fin del complejo QRS y el pico de la onda T) son los únicos intervalos con cambios significativos en la DRV bajo cambios de frecuencia del corazón [78]. Contrariamente, Andersen et al. han calculado la dependencia de la frecuencia cardíaca para varios marcadores de ECG, mostrando independencia estadística tanto en  $T_W$  como en  $T_{PE}$  [6]. Por otra parte, Mincholé et al. han encontrado una dependencia significativa del  $T_{PE}$  en un estudio de *Tilt-test* [80]. Además, Langley et al. han mostrado que la relación entre los tiempos de subida y bajada de la onda T se aproximan a uno cuando se incrementa la frecuencia del corazón [69] (en este trabajo, estos parámetros son equivalentes a  $T_{OP}$  y  $T_{PE}$  respectivamente). Las diferencias en este trabajo y entre los distintos autores, podrían surgir como resultado de utilizar un criterio multi-derivacional o uni-derivacional, ya que Andersen et al., Mincholé et al. y Langley et al. han usado un criterio con una sola derivación para computar los índices, mientras que Merri et al. y en el presente estudio, se han empleado todas las derivaciones disponibles. Desde el punto de vista del autor de este trabajo, el uso de un único electrodo podría conducir a omitir información que podría ser de importancia (como que la repolarización se disperse hacia otra dirección) o también a reducir la reproducibilidad ya que el vector del corazón depende fuertemente del individuo y de la posición. Considerando esto último, se ha desarrollado el criterio multi-derivacional también para las series E-DRV y M-DRV, y de esta forma, evitamos alteraciones posibles en la onda T causadas por la postura del cuerpo y no por los cambios inducidos en RR [3, 79].

Por otro lado, se ha encontrado en los valores medio de la población (ver Tabla 3.1), que la evolución en  $\Delta QT$  tiene valores similares a los de  $\Delta T_W$ ; con lo cual, los cambios en la heterogeneidad se producen principalmente en la onda T. De la misma forma, puede verse que la evolución en  $\Delta T_W$  tiene valores similares a los de  $\Delta T_{OP}$ . Más aún,  $T_{OP}$  presenta valores mucho más altos de  $\mathcal{R}_1$  en comparación con el resto de los índices T-DRV, y particularmente,  $T_{PE}$  muestra un valor nulo de  $\mathcal{R}_1$ . Este hecho implica que los cambios en la dispersión temporal por alteraciones de la frecuencia cardíaca, se concentran mayormente en  $T_{OP}$ , asociada usualmente con la repolarización del epicardio [8]. Este resultado debe reforzarse con los índices espaciales y morfológicos, pues como mostraron Arini et al. [12],

en presencia de varias enfermedades cardíacas,  $T_{OP}$  podría ser difícil de determinar con mínima incertidumbre.

### 3.4.2. Respuesta de las series espaciales a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca

Respecto de los índices espaciales, se ha enfocado principalmente en la dirección principal y las componentes no-dipolares, y también en la redondez del bucle de repolarización. Se han diseñado los índices E-DRV por medio de la aplicación del método PCA con la información disponible en todas las derivaciones (DI, DIII, V1-V6). Otros trabajos han mostrado que estos tipos de marcadores presentan mayor reproducibilidad que los clásicos temporales [1]. Recientemente, durante un protocolo estándar de estimulación cardíaca, se ha mostrado que los índices PCA discriminan mejor que las medicas convencionales en la onda T en pacientes con y sin registros previos de riesgo de arritmias [103].

Se han encontrado más cambios significativos en ETWR ( $p < 0,0005$ ) que en TWR o LTWR. Biagetti et al. han mostrado que las componentes no-dipolares de la segunda mitad de la segunda mitad de la onda T están asociadas al índice  $T_{PE}$  [15]. Además, Smetana et al. han reportado que  $T_{PE}$  no trabaja como buen predictor de anomalías de DRV ni tampoco lo hace LTWR [105]. Ellos concluyen que sólo TWR con incrementos de la frecuencia cardíaca y el envejecimiento (lo cual concuerda con Huang et al. [55]) pueden ser usados como predictores de riesgo de mortalidad.

El índice  $\lambda_{1ET}$  ha mostrado un incremento significativo al incrementar la frecuencia cardíaca en oposición a  $\lambda_{1LT}$  (ver Fig. 3.11). Considerando que algunos investigadores han vinculado la primer y segunda mitad de la onda T con la repolarización epicárdica y transmural respectivamente [8], nuestros resultados indican que la energía del vector de repolarización ventricular está concentrado en la dirección principal durante la repolarización del epicardio y se dispersa durante la repolarización transmural. También, se refuerza la idea de la imposibilidad de computar de forma completa la dinámica de la DRV sin considerar la contribución de toda la información espacial proporcionada por todas las derivaciones, como se ha mencionado previamente en la Sección 3.4.1 previa.

Por otra parte, a medida que sube la frecuencia del corazón, se encuentran respectivamente disminuciones e incrementos estadísticamente signifi-

ficativos en  $\lambda 21_{ET}$  y  $\lambda 21_{LT}$ . Arini et al. han mostrado que en presencia de una oclusión coronaria dual (arteria izquierda circunfleja y arteria coronaria derecha), se incrementa la redondez del bucle de repolarización [12]. Se puede hipotetizar entonces que las alteraciones en la DRV observadas, producen que la primera porción del bucle se haga más plana mientras que la segunda porción se hace más redondeada.

Finalmente, en relación a los índices de energía total (i.e.  $E_{ET}$ ,  $E_{LT}$  y  $E_T$ ), se observan reducciones significativas que se asocian a una onda T más pequeña. Estos índices deberán corresponderse con las áreas obtenidas en los índices M-DRV como se mostrará a continuación.

### 3.4.3. Respuesta de las series morfológicas a los cambios abruptos de la frecuencia cardíaca

Tal y como se hizo en las series temporales, se buscó cuidadosamente no perder información de la contribución de cada derivación (DI, DIII, V1-V6) a la heterogeneidad ventricular. Para esto se ha desarrollado un algoritmo que construye una onda T absoluta ( $\tilde{T}^{ABS}$ ) y computa todas las series M-DRV sobre ésta. Se han encontrado disminuciones estadísticamente significativas en todos los índices (ver Fig. 3.11) en respuesta a la disminución abrupta del ciclo RR. Este resultado es consistente con los de Andersen et al., los cuales mostraron cambios significativos en ambas pendientes ascendente y descendente de la onda T y el área total [6]. Ellos concluyen que las variaciones son consecuencia simplemente de la reducción la amplitud del pico de la onda T, ya que ellos no encontraron cambios en  $T_{OP}$ . Sin embargo, nuestros resultados sugieren que tanto  $T_{OP}$  como  $T_A$  son responsables de esas variaciones.

Algunos estudios computacionales han mostrado que bajo incrementos locales de la dispersión así como en cambios del devío estándar de los tiempos de repolarización, las ondas T se vuelven más simétricas [116, 122]. De acuerdo con estos estudios, se ha encontrado en esta tesis que los cambios en  $S_{LT}$  resultan mayores que en  $S_{ET}$ , y asimismo, surge una onda T mucho más simétrica ( $p < 0,05$ ). Se observa una correlación entre ambas alteraciones de DRV y las reducciones del ciclo RR. También, si  $T_{PE}$  no cambia, el acortamiento de  $T_{OP}$  resulta responsable dle factor de simetría de la onda de repolarización.

Además, Merri et al. han computado la relación entre las áreas de la pri-

mera y segunda mitad de la onda T y han mostrado que este parámetro no está correlacionado con los cambios en la frecuencia cardíaca [78]. De forma contraria, el mismo índice ha sido calculado por Langley et al., quienes encontraron valores que crecen y se aproximan a uno para altas frecuencias del corazón [69]. Andersen et al. computaron las áreas por separado y mostraron una clara dependencia en cada uno [6]. Analizando la evolución de  $A_{ET}$ ,  $A_{LT}$  y  $A_T$  (See Fig. 3.11), se han hallado resultados consistentes con Andersen et al. y Merri et al. Se han observado en este trabajo, cambios estadísticamente significativos en los tres índices y más aún, en contraste con Langley et al., se ha encontrado que frente a los cambios abruptos de frecuencia cardíaca, la relación  $RA_{ETT}$  permanece prácticamente constante y cercana al valor de 62% (Ver Tabla 3.1). Esta relación claramente se equipara a la relación de energía, validando los métodos cruzados E-DRV y M-DRV.

#### 3.4.4. Evaluación de los cambios en la DRV

Contemplando los tres tipos de series (T-DRV, E-DRV y M-DRV), hemos encontrado que las alteraciones dinámicas son remarcables mayormente en la primera mitad de la onda T [114]. Esto concuerda con los resultados experimentales de algunos autores en los que se inducen cambios en la DRV y se observan acortamientos en la duración de los potenciales de acción del miocardio con un desplazamiento del pico de la onda T hacia el complejo QRS [13]. Tomando en consideración que dichos estudios sugieren que el pico de la onda T coincide con la repolarización total del epicardio [8], nuestros resultados enfatizan que existe un similar acortamiento de los potenciales de acción del epicardio en condiciones sanas cuando se producen cambios abruptos de la frecuencia del corazón. Todos los sujetos de la base ANS-UZ tienen una media de edad de 28,5 años con un desvío de 2,8. Por lo tanto, hemos evitado por ahora los efectos de envejecimiento reportados por otros autores [55, 105]. Estos efectos se analizan más adelante a fin de tener una idea de la dependencia de los índices y su reproducibilidad. Además, cuando se estudian las alteraciones eléctricas abruptas, una técnica uni-derivacional puede conducir a una pérdida significativa de información ya que no se analizan los efectos espaciales [3]. Entonces, para sujetos sanos, se provee hasta aquí de una respuesta a la pregunta formulada por Brennan and Tarassenko acerca de qué aspectos de la morfología de la onda T del ECG capturan mejor las alteraciones en la heterogeneidad provocada por cambios abruptos de la frecuencia del

corazón [20]. Los índices que computan la actividad global (fase de repolarización temprana) mostrarán una significancia estadística más alta y serán más reproducibles que aquellos que se refieran a la repolarización únicamente transmural [8, 86].

### 3.4.5. Evolución temporal

El análisis temporal efectuado sobre las series T-DRV, E-DRV y M-DRV, cuyos resultados se observan en la Sección 3.3.2, son de extrema utilidad para entender una limitación habitual de todos los estudios sobre DRV [34]. Como se observa en la Tabla 3.2, los índices temporales (los más usados en el estado del arte) requieren de más de un minuto para alcanzar su valor estable acorde a la frecuencia cardíaca aumentada. Esto lleva a un punto importante ya que la mayor parte de las investigaciones (con mucha razón) se llevan a cabo con registradores Holter de larga duración que miden el ECG del paciente durante todo un día. La clave es que los parámetros extraídos dependen de en qué momento se toman. De esta forma, el estudio de los tiempos característicos ( $\Theta_D$  y  $t_r$ ) permite suponer otra de las razones de la controversia planteada previamente entre diferentes autores: Todos toman diferentes duraciones de protocolos o instantes diferentes de medición (por ejemplo, se puede observar que el índice  $T_{OP}$  se reduce muy lentamente y por lo tanto, se requiere un tiempo prudencial de espera para su medición).

### 3.4.6. Efectos de la edad sobre la DRV

Finalmente, cabe buscar qué parámetros de heterogeneidad son propensos a sufrir cambios con el envejecimiento. Esto es importante ya que los estudios de riesgo muchas veces se realizan sobre poblaciones de edad heterogénea. Si existen diferencias significativas se debe entonces separar las poblaciones a fin de reducir los falsos positivos y negativos.

Respecto de las variaciones normalizadas, las cuales arrojaron para la población joven de la base de San Camilo el mismo rango de valores que los de ANS-UZ, se hallaron diferencias significativas en las series E-DRV y M-DRV (ver Fig. 3.13). Específicamente, se encontraron diferencias significativas en  $\Delta E_T$ ,  $\Delta E_{ET}$  y  $\Delta E_{LT}$  para los índices espaciales y en  $T_A$  y  $S_{ET}$  para los índices morfológicos.

Por otra parte, como se ve en la Fig. 3.14, en los sujetos jóvenes, el ciclo RR alcanza su estado estable con posterioridad al establecimiento de los índices T-DRV, E-DRV y M-DRV. Contrariamente, para los sujetos adultos el tiempo requerido para alcanzar desde el 10 % al 90 % ( $t_r$ ) en las series DRV son mayores que el  $t_r$  medido en el ciclo RR. Este resultado permite hipotetizar que existen diferencias de adaptación de la frecuencia del corazón asociada a cómo el envejecimiento afecta el sistema nervioso autónomo (que regula el ciclo R). Finalmente, como se puede observar, los índices T-DRV muestran adaptaciones más rápidas en los sujetos adultos en relación a los sujetos sanos, mientras que como contrapartida, los índices E-DRV y M-DRV se adaptan más rápidamente en la última población [32, 113].

### 3.5. Conclusiones

Los índices de ECG con los cambios más significativos (los valores más bajos de  $p$ ) entre la situación de control (posición supina) y el estado final (inclinado cabeza arriba a 70 grados) bajo estimulación simpática, se corresponden con aquellos obtenidos a partir de la onda T temprana - primera mitad - (Ver Fig. 3.11). Además,  $T_{OP}$ ,  $ETWR$  y  $\lambda_{1ET}$  arrojaron los valores más altos de  $\mathcal{R}_I$  (ver Tabla 3.1). De esta forma, se concluye que bajo cambios abruptos de la frecuencia cardíaca, los cambios en la dispersión se producen principalmente durante el proceso de repolarización del epicardio.

Por otra parte, los cambios que surgen en el intervalo QT son producidos por los que surgen en  $T_W$  que, a la vez, se producen por cambios en  $T_{OP}$ . Ambas pendientes de la onda T ( $S_{ET}$  y  $S_{LT}$ ) disminuyen en respuesta a la inclinación corporal al igual que la amplitud del pico ( $T_A$ ). Entonces, los índices de energía y área se reducen conjuntamente y de forma correlacionada. La relación entre las áreas de la onda T permanece prácticamente constante y cercana a un valor del 62 % para la repolarización temprana y del 38 % para la repolarización tardía. En la Fig. 3.12 se observan gráficamente estas alteraciones.

Aunque siempre existen diferencias intersujeto para la mayoría de los índices DRV, se deben principalmente al valor en la condición inicial. La evolución dinámica puede ser estudiada de forma separada y arroja significancia en gran cantidad de marcadores.

Algunos autores han mostrado que algunos índices de repolarización son independientes de la edad [78], mientras que otros han apreciado una modulación de la DRV objeto de la misma [55]. En este estudio, se concluye que las energías totales  $E_T$ ,  $E_{ET}$  y  $E_{LT}$  obtenidas por medio del método de PCA conjuntamente con la pendiente ascendente ( $S_{ET}$ ) y el pico de la onda T ( $T_A$ ) son capaces de reflejar diferencias de heterogeneidad entre sujetos jóvenes y adultos.

Finalmente, este capítulo constituye una base para la determinación de las condiciones normales de repolarización ventricular tanto para sujetos jóvenes como adultos. Futuras investigaciones serán necesarias para analizar el efecto durante patologías clínicas. Potencialmente, algunos de los índices de DRV propuestos, pueden ser útiles para el monitoreo continuo de salud en conjunto con los parámetros estándar.





## Capítulo 4

# Cuaterniones y dinámica en infartos

El proceso de despolarización y repolarización cardíaco viene dado por una ola de potenciales que se va desplazando a lo largo del tejido muscular del corazón, tal y como se explicó en el Capítulo 1. El vectorcardiograma (VCG) es capaz de registrar la proyección del dipolo resultante de forma no invasiva sobre la superficie del tórax. El dipolo expresa movimientos pseudo-cíclicos en un espacio tridimensional denominados bucles de despolarización y repolarización. En el presente capítulo, se propone una caracterización de la dinámica de desplazamiento del vector cardíaco a partir de las velocidades lineal y angular. Particularmente, se hará hincapié en una metodología totalmente nueva en la electrocardiografía, consistente en emplear el espacio de cuaterniones para determinar la velocidad angular. El empleo de esta caracterización abre las puertas a una novedosa forma de evaluar parámetros espaciales de dispersión ventricular. A modo de aplicación se mostrará aquí también un estudio de detección de infartos tempranos y tardíos.

Los objetivos de este estudio son: (1) Establecer una metodología para determinar la dinámica del vector eléctrico cardíaco; (2) Bajo la hipótesis de que el infarto produce alteraciones de conductividad visibles como demoras de velocidad en el VCG, se propone también establecer una medida robusta de diagnóstico que combine las velocidades lineal y angular.

## 4.1. Introducción

De todas las enfermedades cardiovasculares, la más común resulta ser el síndrome coronario agudo - daño, isquemia, infarto [87]. En la actualidad, los métodos convencionales de diagnóstico se basan en una combinación de estudios enzimáticos e índices computacionales. Los primeros buscan principalmente incrementos significativos de Troponina en flujo sanguíneo y alcanzan los mejores valores predictivos dentro de las 12 y las 24 horas (ventana enzimática) posteriores al daño en el miocardio. Por otra parte, los índices computacionales se preocupan por hallar alteraciones en la señal del electrocardiograma (ECG) o del VCG - principalmente desviaciones del segmento ST y presencia de ondas Q (deflexiones anómalas altas y negativas en el complejo QRS). Lamentablemente, ambas metodologías presentan baja especificidad y sensibilidad de detección ya sea porque el paciente se encuentra fuera de la ventana enzimática o porque el ruido de medición, las incertidumbres de cómputo u otras patologías condicionan las señales de ECG y VCG. Esto limita ampliamente la aplicación rápida del tratamiento correcto [52, 53, 133]. Métodos de mayor complejidad suelen involucrar equipamiento cuyo costo sólo es alcanzable por una minoría reducida de hospitales.

Las alteraciones patológicas que se producen por fibrosis pos-infarto inducen incrementos en la resistencia axial entre miocitos cercanos que provocan la reducción de la velocidad de conducción eléctrica [72]. Este efecto se traduce en desvíos y reducciones de amplitud del vector eléctrico cardíaco que a la vez pueden ser registrados con el VCG. Algunos estudios han sugerido previamente la utilidad de diagnóstico que ofrece el cómputo de la velocidad espacial de la punta del vector eléctrico cardíaco obtenido durante la despolarización ventricular [123, 99]. Sin embargo, estas medidas están basadas en procedimientos manuales básicos que reducen la reproducibilidad e impiden embeber un sistema automático de diagnóstico.

A continuación se desarrolla una sencilla forma metodológica que promete alcanzar altos niveles de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infarto de miocardio a partir de la combinación de parámetros dinámicos.

## 4.2. Materiales y métodos

### 4.2.1. Población

Los grupos de estudio empleados en el presente trabajo se corresponden con los detallados en la Sección 2.2. Brevemente, se tienen un grupo de sujetos sanos (N=52), grupo de CONTROL, y otros dos con infarto de miocardio temprano (N=93) y tardío (N=46). En el primer grupo de sujetos con infarto - MI7 -, el VCG se registró dentro de los primeros 7 días luego del daño en el corazón, mientras que el segundo grupo - MI45 -, el registros se realizó pasados los 45 días del daño. Se busca una discriminación efectiva de ambos grupos contra el control, ya que ambas condiciones (infarto temprano o tardío) conllevan a un riesgo alto de arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita cardíaca.

### 4.2.2. Base teórica

Este trabajo está basado en el estudio de la dinámica de la punta del vector cardíaco, obtenido a partir de las derivaciones XYZ de Frank. Estas derivaciones definen un espacio tridimensional donde se puede describir el movimiento del vector a través de dos parámetros: velocidades lineal y angular. La primera cuantifica la rapidez de desplazamiento lineal desde una muestra a otra, mientras que la última cuantifica la rapidez rotacional, es decir, la cantidad de tiempo requerido para atravesar un ángulo entre dos muestras consecutivas.

#### Velocidad lineal

La velocidad lineal del bucle del complejo QRS (llamada velocidad espacial de despolarización) ha sido reportada por algunos autores como parte de un criterio de diagnóstico de infarto **inferior** de miocardio; sin embargo, por sí solo presenta baja sensibilidad [123, 99]. Los valores instantáneos de velocidad lineal pueden computarse por diferenciación directa:

$$\vec{v}_i = (v_{xi}; v_{yi}; v_{zi}) = \frac{P_i(x, y, z) - P_{i+1}(x, y, z)}{T_s} \quad (4.1)$$

donde  $P_i$  es el valor de la punta del vector eléctrico cardíaco en el espacio

XYZ en la  $i$ ésima muestra y  $T_s$  es el período de muestreo. Entonces, se puede obtener cada  $\vec{v}_i$  de la Ec. 4.1 a lo largo de cada porción de señal de VCG. Particularmente, en este trabajo se evalúa no sólo el complejo QRS (a fin de obtener el parámetro clásico de velocidad espacial), sino también la velocidad lineal del bucle de la onda T. Se proponen a continuación dos parámetros como cuantificadores que caracterizan la señal resultante:

- $v_{\text{MAX}}$ , que cuantifica la rapidez máxima:

$$v_{\text{MAX}} = \max(|\vec{v}|) = \max(\|\vec{v}_i\|_2) \quad \forall i \text{ésima muestra} \quad (4.2)$$

- $v_{\text{E}\alpha}$ , que cuantifica la energía total de la señal empleando la norma 1 de cada eje  $\alpha$  ( $\alpha = x, y$  o  $z$ ):

$$v_{\text{E}\alpha} = \|v_\alpha\|_1 = \sum_{\forall i} |v_{\alpha i}| \quad (4.3)$$

## Cuaterniones

Actualmente, en otras áreas de investigación, tales como órbitas o navegación aeroespacial, la velocidad de rotación de un vector ya no es obtenida por las tradicionales matrices de Euler, con el consecuente uso de funciones trascendentales, sino empleando el cuerpo no conmutativo de los cuaterniones: **H**. Los cuaterniones fueron presentados originalmente por Hamilton [76] hace casi un siglo atrás. Es bien sabido que este álgebra juega un rol fundamental como operador rotacional alternativo. Más aún, los cuaterniones son muy eficientes en situaciones que involucran movimientos tridimensionales en términos de propagación reducida de incertidumbres y velocidad de procesamiento de datos [65].

Para dar una idea resumida, un cuaternión es un número hipercomplejo que lleva una parte real (vinculada a una cantidad de rotación) y tres partes imaginarias **i**, **j** y **k** (vinculadas a un vector normal a un plano de rotación).

$$\mathbf{q} = a + b\mathbf{i} + c\mathbf{j} + d\mathbf{k} \quad (4.4)$$

donde  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $d$  son números reales.

Las bases **1**, **i**, **j** y **k** poseen las siguientes reglas de multiplicación:

$$\mathbf{i}^2 = \mathbf{j}^2 = \mathbf{k}^2 = -1 = \mathbf{ijk} \quad (4.5)$$

La suma es usual respetando las unidades y los cuaterniones pueden también notarse como  $\mathbf{q} = (a, b, c, d)$  siempre y cuando al multiplicar se respete la regla previa.

Se denomina cuaternión nulo al  $\mathbf{q} = (0, 0, 0, 0)$  y cuaternión unidad al  $\mathbf{q} = (1, 0, 0, 0)$ . Además, suponiendo que  $\mathbf{q} = (a, b, c, d)$ , se denomina *cuaternión conjugado* a:

$$\bar{\mathbf{q}} = a - b\mathbf{i} - c\mathbf{j} - d\mathbf{k} \quad (4.6)$$

Para dos cuaterniones  $\mathbf{q}_1$  y  $\mathbf{q}_2$ , es válido  $\overline{(\mathbf{q}_1\mathbf{q}_2)} = \bar{\mathbf{q}}_2\bar{\mathbf{q}}_1$ . Por otra parte, al producto  $\mathbf{q}\bar{\mathbf{q}}$  se lo denomina *norma cuaterniónica* y vale:

$$\|\mathbf{q}\| = \mathbf{q}\bar{\mathbf{q}} = \bar{\mathbf{q}}\mathbf{q} = a^2 + b^2 + c^2 + d^2 \quad (4.7)$$

y por tanto es un valor real positivo, exceptuando para el cuaternión nulo donde la norma también resulta nula. La *inversa* del cuaternión queda definida como:

$$\mathbf{q}^{-1} = \frac{\bar{\mathbf{q}}}{\|\mathbf{q}\|} \quad (4.8)$$

la cual existe para cualquier cuaternión no nulo.

Con estas ideas puede incorporarse una de las aplicaciones más directas del álgebra de cuaterniones y es la del estudio de las **rotaciones del espacio** [101]. Esto se debe a que por su definición se prestan a representar rotaciones alrededor de un punto. Para ver cómo es esto, supóngase un cuaternión sin parte escalar, o *cuaternión puro*,  $x = x_1\mathbf{i} + x_2\mathbf{j} + x_3\mathbf{k}$  y otro cuaternión  $\mathbf{q}$  con norma de valor 1. De esta manera,  $\mathbf{q}^{-1} = \bar{\mathbf{q}}$ . Considérese entonces la transformación:

$$x' = \mathbf{q}^{-1}.x.\mathbf{q} \quad (4.9)$$

Claramente, dado que  $x$  es cuaternión puro:  $x + \bar{x} = 0$ , entonces siguiendo las reglas mencionadas previamente se tiene:

$$x' + \bar{x}' = \mathbf{q}^{-1} \cdot (x + \bar{x}) \cdot \mathbf{q} = 0 \quad (4.10)$$

en otras palabras, también  $x'$  carece de parte escalar y por lo tanto, la transformación definida por la Ec. 4.9 hace corresponder a cada punto  $x$  con otro  $x'$  del mismo espacio. La correspondencia es biunívoca dado que de ella se deduce inversamente que  $x = \mathbf{q} \cdot x' \cdot \mathbf{q}^{-1}$ .

Por otro lado, si se tienen dos correspondencias de puntos  $x \rightarrow x'$ ,  $y \rightarrow y'$ , entonces:

$$y' - x' = \mathbf{q}^{-1} \cdot (y - x) \cdot \mathbf{q} \quad (4.11)$$

lo que conlleva a:

$$\|y' - x'\| = \|y - x\| \quad (4.12)$$

Finalmente, dado que  $\|y - x\| = (y_1 - x_1)^2 + (y_2 - x_2)^2 + (y_3 - x_3)^2$ , resulta que la transformación descrita conserva la distancia entre puntos y, en particular, la distancia con el origen de coordenadas. De esta forma, la transformación de la Ec. 4.9 representa una rotación alrededor del origen. Básicamente, cualquier producto cuaterniónico por un vector en el espacio tridimensional (es decir, un cuaternión puro) representa una rotación. Y particularmente, una sucesión de productos representa una composición de rotaciones. En la Fig. 4.1 se presenta un ejemplo de construcción de un cuaternión para la rotación de un punto  $P_1$  una cantidad  $\alpha$  en la dirección del vector normal  $\vec{n}_1$  del plano formado por  $\{\vec{u}_1; \vec{u}_2\}$ .  $\bar{q}$  representa la conjugación de las tres unidades imaginarias.

Puede entonces definirse finalmente el camino para acceder a la ecuación que permite obtener la velocidad angular. Para esto, se debe recurrir a la ecuación de Poisson, la cual se deduce como sigue. Primero que nada, supóngase que se tienen dos puntos consecutivos de un vector en el espacio XYZ separados por un cierto tiempo  $\Delta t$ , es decir,  $\mathbf{q}(t)$  y  $\mathbf{q}(t + \Delta t)$ . A fin de estudiar la dinámica, se recurre a definir la derivada del cuaternión de la forma tradicional:

$$\dot{\mathbf{q}}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\mathbf{q}(t + \Delta t) - \mathbf{q}(t)}{\Delta t} \quad (4.13)$$

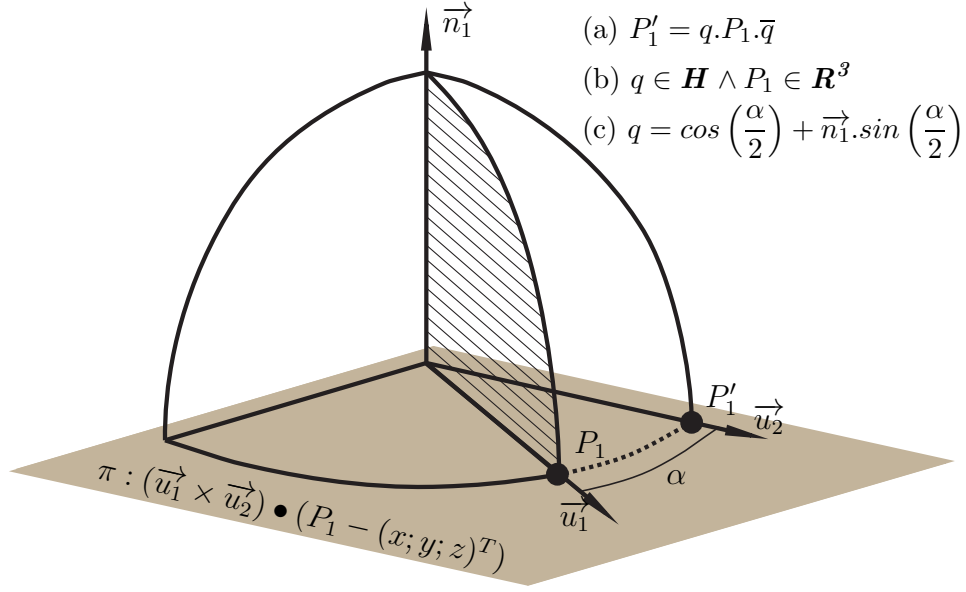


Figura 4.1: Rotación 3D de un punto  $P_1$  un ángulo  $\alpha$ . (a) Producto cuaterniónico compuesto para rotación; (b)  $q$  subyace en el espacio cuaterniónico  $\mathbf{H}$  mientras que  $P_1$  subyace en el espacio tridimensional; (c) Cada cuaternión posee una parte real asociada a la cantidad de rotación y una parte imaginaria asociada al eje de giro normal al plano  $\pi$  del movimiento.

Usando la ventaja antes mencionada del producto cuaterniónico, se puede escribir  $\mathbf{q}(t + \Delta t)$  como una composición de rotaciones:

$$\mathbf{q}(t + \Delta t) = \mathbf{q}(\Delta t) \cdot \mathbf{q}(t) \quad (4.14)$$

Aquí entonces, el cuaternión  $\mathbf{q}(\Delta t)$  puede ser escrito usando la velocidad angular y la forma trigonométrica.

$$\mathbf{q}(\Delta t) = \cos\left(\frac{\omega \Delta t}{2}\right) + \vec{u} \cdot \sin\left(\frac{\omega \Delta t}{2}\right) \approx 1 + \vec{u} \frac{\omega}{2} \Delta t + o(\Delta t) \quad (4.15)$$

donde  $\vec{u}$  es el eje rotacional. Dado que el seno y coseno están dados por las series trigonométricas, entonces  $o(\Delta t)$  es un polinomio infinito:  $o(\Delta t) = k_1(\Delta t)^2 + k_2(\Delta t)^3 + \dots$ . Combinando ecuaciones, se tiene:



$$\mathbf{q}(t + \Delta t) = \left(1 + \vec{w} \frac{\omega}{2} \Delta t + o(\Delta t)\right) \cdot \mathbf{q}(t) = \mathbf{q}(t) + \frac{\vec{w} \cdot \mathbf{q}(t)}{2} \Delta t + o(\Delta t) \cdot \mathbf{q}(t) \quad (4.16)$$

Se pueden entonces, reacomodar los términos y dividir por  $\Delta t$  para obtener:

$$\frac{\mathbf{q}(t + \Delta t) - \mathbf{q}(t)}{\Delta t} = \frac{\vec{w} \cdot \mathbf{q}(t)}{2} + \frac{o(\Delta t) \cdot \mathbf{q}(t)}{\Delta t} \quad (4.17)$$

Finalmente, tomando límite  $\Delta t \rightarrow 0$

$$\dot{\mathbf{q}}(t) = \frac{\vec{w} \cdot \mathbf{q}(t)}{2} \quad (4.18)$$

Lo que conduce a la ecuación de Poisson para el doble-ángulo instantáneo [91]. Ya que los registros XYZ son señales muestreadas de un bucle continuo, se puede resolver la Ec. 4.18 usando ecuaciones en diferencias y tomando en cuenta el período de muestreo  $T_s$ . De esta forma, se puede computar entonces la velocidad angular instantánea como sigue:

$$\vec{w}_i = \dot{\mathbf{q}}_i \cdot \mathbf{q}_i^{-1} = \left( \frac{\mathbf{q}_{i+1} - \mathbf{q}_i}{T_s} \right) \cdot \frac{\bar{\mathbf{q}}_i}{\|\mathbf{q}_i\|^2} \quad (4.19)$$

donde se ha expresado la inversa como se explicó previamente, en términos de su conjugado y su norma.

### **Velocidad angular**

Si se considera la punta del vector cardíaco como un punto que rota alrededor del origen del eje eléctrico (central terminal de Wilson), se pueden entonces aplicar la teoría cuaterniónica mencionada en la Sección 4.2.2 previa, para computar la velocidad angular.

Para cada par de puntos consecutivos  $P_i$  y  $P_{i+1}$  en el espacio XYZ, normalizado a la esfera de radio 1, se puede definir un cuaternión asociado con la rotación de un ángulo  $\theta$ :

$$\mathbf{q}_i = \cos\left(\frac{\theta}{2}\right) + \vec{u} \cdot \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (4.20)$$

donde el coseno representa la cantidad rotada y  $\vec{u}$  es el eje rotacional. Por otra parte, considerando las definiciones de producto escalar y vectorial:

$$\begin{cases} P_i \bullet P_{i+1} = \|P_i\|_2 \cdot \|P_{i+1}\|_2 \cdot \cos(\angle(P_i, P_{i+1})) \\ P_i \times P_{i+1} = \|P_i\|_2 \cdot \|P_{i+1}\|_2 \cdot \sin(\angle(P_i, P_{i+1})) \cdot \vec{n} \end{cases} \quad (4.21)$$

se obtiene

$$\mathbf{q}_i = (P_i \bullet P_{i+1}; P_i \times P_{i+1}) \quad (4.22)$$

que computa un cuaternión para el valor de un ángulo duplicado.

Una vez que cada cuaternión que describe la rotación desde  $P_i$  hasta  $P_{i+1}$  ha sido obtenida, la velocidad angular instantánea puede computarse mediante la resolución de la ecuación diferencial de Poisson (Ec. 4.19) descrita previamente. Tal y como se realizó en la Sección 4.2.2 previa, se obtienen algunos descriptores para la velocidad angular a lo largo del bucle de repolarización de la onda T en el recorrido de la señal del VCG:

- $w_{\text{MAX}}$ , que cuantifica la rapidez angular máxima:

$$w_{\text{MAX}} = \max(|\vec{w}|) = \max(\|\vec{w}_i\|_2) \quad \forall i_{\text{ésima}} \text{ muestra} \quad (4.23)$$

- $w_{\text{E}\alpha}$ , que cuantifica la energía total de la señal a través de la norma 1 de cada eje  $\alpha$  ( $\alpha = x, y$  o  $z$ ):

$$w_{\text{E}\alpha} = \|w_\alpha\|_1 = \sum_{\forall i} |w_{\alpha i}| \quad (4.24)$$

### 4.2.3. Algoritmo

De todas las señales disponibles en la base de datos, se seleccionaron las derivaciones de Frank. De forma similar al preprocesado aplicado en la Sección 3.2.2, se aplica un filtro pasa altos Butterworth (0,5Hz, bidireccional) para la corrección de la línea de base. Se definen dos ventanas de señal:

La primera centrada en la posición del pico de la onda R  $\pm 60$  msec y la segunda en la posición del pico de la onda T  $\pm 120$  msec. A fin de reducir el ruido de alta frecuencia en ambas señales, se aplica asimismo un filtro pasa bajos Butterworth bidireccional (45Hz y 20Hz, respectivamente). Los complejos QRS y las ondas T han sido localizadas por medio de un método de transformada Wavelets [77].

Dado que un daño en el tejido miocárdico altera de forma constante la velocidad de conducción en cada latido [72] y dada la hipótesis de este trabajo, en la que se afirma que estas alteraciones pueden ser observadas desde el VCG, se han calculado las señales de velocidad de la forma detallada previamente en la Sección 4.2.2 para cada latido. Subsecuentemente, se ha obtenido una media de 50 latidos. Para este propósito, se ha desarrollado un alineamiento de cada señal basado en la minimización de la suma del error cuadrático (de forma similar al alineamiento de las series DRV de la Sección 3.2.6).

A modo de ejemplo, se muestran en la Fig. 4.2 las señales de velocidad  $\vec{v}_i$  y  $\vec{w}_i$  resultantes del algoritmo en bucle de onda T escalado.

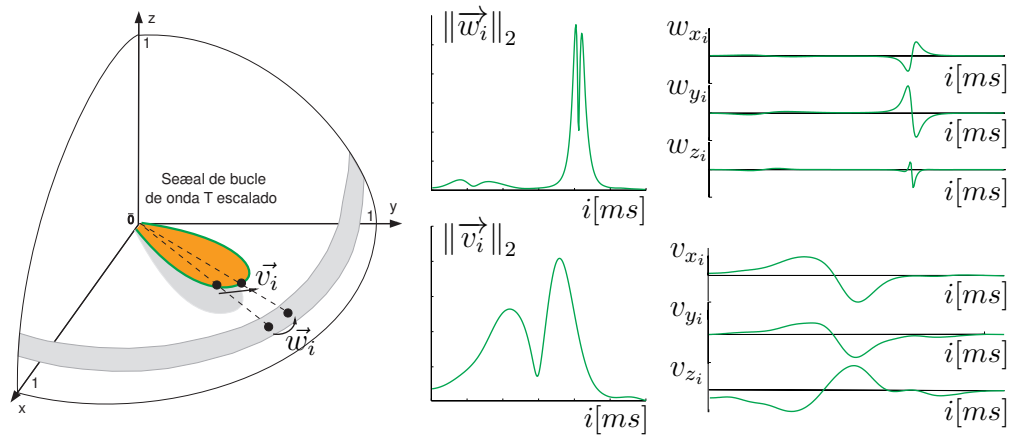


Figura 4.2: Ejemplo de las velocidades lineal y angular de la punta del vector eléctrico cardíaco en un gráfico tridimensional (panel izquierdo) de un bucle de onda T. Usando la norma 2 (panel central) se obtienen los máximos de rapidez para ambas señales. A partir de cada velocidad en cada eje (panel derecho) se pueden obtener las energías totales aplicando la norma 1.

#### 4.2.4. Análisis estadístico

Por medio de una prueba de rango con signo de dos lados de Wilcoxon, se determinan los parámetros con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre el grupo de CONTROL y ambos grupos de infarto de miocardio: MI7 y MI45. A fin de hallar el máximo par de sensibilidad/especificidad, aquellos parámetros que alcanzan la mayor significancia deseada, son seleccionados para calcular un único descriptor (que se llama en esta tesis ICVV, del inglés, índice de velocidad del vector cardíaco) a través de un análisis discriminante lineal.

Las curvas estadísticas ROC (del inglés, característica del operador receptor) se computan entonces para el descriptor ICVV. A fin de evaluar su poder predictivo, se reporta el AUC (del inglés, área bajo la curva) ROC junto con la sensibilidad y la especificidad en el nivel óptimo. De igual manera, se reporta para el mismo criterio de decisión: la probabilidad de detectar correctamente un paciente con infarto de miocardio cuando la prueba da positivo (PPV, del inglés, valor predictivo positivo) y la probabilidad de que la prueba de negativo cuando el sujeto es sano (NPV, del inglés, valor predictivo negativo).

### 4.3. Resultados

Finalmente, a modo de aplicación de la nueva metodología se desarrolló un índice que detecte la presencia de infartos tempranos y tardíos, combinando diferentes parámetros de velocidad. En la Tabla 4.1 se muestran los valores medios y los desvíos estándar de los parámetros con menor valor de  $p$  en la prueba de Wilcoxon (mayor significancia en las diferencias) así como también se muestran las cantidades de sujetos involucrados en cada grupo. Como puede verse, las diferencias más grandes que surgen entre sanos y sujetos con infarto de miocardio, corresponden al parámetro  $v_{\text{MAX}}(\text{QRS})$ . Sin embargo,  $v_{\text{MAX}}(\text{QRS})$  presenta por sí solo niveles bajos de sensibilidad y especificidad (cerca al 90%) equivalentes a aquellos descriptores que se hallan en el estado del arte. Por otro lado, los valores de  $p$  más bajos se observan en los pacientes con infarto tardío: "MI45", es decir, el grupo de sujetos con registros posteriores a los 45 días pasados del daño en el miocardio.

Entonces, en base a los parámetros en conjunto, se ha computado una

Parámetro	Grupo	N	Media	Desvío	$p$
$v_{\text{MAX}} (\text{T})$	Control	52	18.6 $\mu\text{V}/\text{msec}$	7.5 $\mu\text{V}/\text{msec}$	-
	MI7	93	8.4 $\mu\text{V}/\text{msec}$	3.1 $\mu\text{V}/\text{msec}$	$< 10^{-12}$
	MI45	46	8.9 $\mu\text{V}/\text{msec}$	5.1 $\mu\text{V}/\text{msec}$	$< 10^{-7}$
$w_{\text{Ey}} (\text{T})$	Control	52	0.3 rad/msec	0.2 rad/msec	-
	MI7	93	0.1 rad/msec	0.1 rad/msec	$< 10^{-12}$
	MI45	46	0.1 rad/msec	0.1 rad/msec	$< 10^{-6}$
$v_{\text{MAX}} (\text{QRS})$	Control	52	251.5 $\mu\text{V}/\text{msec}$	78.9 $\mu\text{V}/\text{msec}$	-
	MI7	93	141.5 $\mu\text{V}/\text{msec}$	49.9 $\mu\text{V}/\text{msec}$	$< 10^{-13}$
	MI45	46	134.2 $\mu\text{V}/\text{msec}$	34.4 $\mu\text{V}/\text{msec}$	$< 10^{-11}$

Cuadro 4.1: Valores medios y desvío estándar de los parámetros que arrojaron los mejores valores de significancia (menor  $p$  de la prueba de Wilcoxon) entre Control y ambos grupos de pacientes infartados MI7 y MI45. (QRS) indica que el parámetro se extrajo del complejo QRS y (T) de la onda T.

Grupo	Media	Desvío	PPV	NPV	Sn/Ep	Criterio	AUC
Control	467.0	143.1	-	-	-	-	-
MI7	236.0	59.4	98	97	98/97	$< 318$	99
MI45	235.8	67.8	96	93	92/97	$< 316$	98

Cuadro 4.2: Evaluación del poder predictivo del descriptor ICVV. Sn y Ep se refieren a la sensibilidad y a la especificidad respectivamente.

combinación lineal de  $w_{\text{Ey}} (\text{T})$ ,  $v_{\text{MAX}} (\text{T})$  y  $v_{\text{MAX}} (\text{QRS})$ . Para esto, se han elegido pesos apropiados para cada parámetro a fin de sólo conseguir valores del mismo orden de magnitud cuando se multiplica cada uno por la constante indicada:

$$ICVV = 100.w_{\text{Ey}} (\text{T}) + 10.v_{\text{MAX}} (\text{T}) + 1.v_{\text{MAX}} (\text{QRS}) \quad (4.25)$$

El descriptor ICVV obtenido a partir de la Ec. 4.25, alcanza un valor de significancia menor a  $10^{-20}$  (altamente significativo). La tabla 4.2 muestra finalmente los valores de PPV, NPV, sensibilidad (Sn) y especificidad (Ep) para la detección de cada grupo de pacientes con infarto. El criterio de decisión elegido se incluye en la tabla antedicha. Tanto para los pacientes con daños recientes como para aquellos con más de un mes y medio desde el infarto, el índice ICVV alcanza valores extremadamente altos de AUC.

## 4.4. Discusión

Con el objetivo de detectar eficientemente un infarto de miocardio a través de un método no invasivo, se ha introducido una nueva mirada para analizar el VCG a través del estudio de las velocidades de la punta del vector eléctrico cardíaco [29]. La elección del VCG en lugar del ECG resulta apropiada considerando que se busca un espacio tridimensional y que varios trabajos han mostrado su eficiencia en estudios sobre efectos del síndrome coronario agudo [108, 56, 51]. Adicionalmente, resulta un acierto separar los registros de los primeros 7 días desde el daño en el miocardio de aquellos posteriores a los 45 días, a fin de evaluar la dinámica de la velocidad del vector del corazón en ambas etapas pos-infarto: etapa temprana y etapa posterior al fenómeno de remodelado eléctrico que ocurre durante las primeras semanas luego del daño [89, 35].

Para ambas velocidades lineal y angular, se han encontrado diferencias significativas en la onda T y en el complejo QRS, donde las más destacadas se muestran en la Tabla 4.1. Esto verifica la hipótesis inicial en la que se asumió que estas velocidades, obtenidas desde el VCG, se verían afectadas por el efecto de la fibrosis posterior al infarto de miocardio. Más aún, puede observarse que aquellos pacientes infartados tienen valores medios menores de rapidez, lo cual puede asociarse a una disparidad de los caminos de conducción provocada por el incremento de la resistencia axial en los acoplamientos entre miocitos.

La mayor parte de los criterios publicados y empleados en la clínica para el diagnóstico de infarto del corazón están basados en la presencia de ondas Q (profundas y amplias deflexiones negativas del complejo QRS). Sin embargo, las ondas Q no son tan evidentes en el ECG en muchos casos de infarto inferior y muchas veces se pierden en la observación del especialista, reduciendo la especificidad. Aquellos trabajos que usan este criterio, así como otros que incluyen alteraciones en el intervalo ST - T, alcanzan un par de sensibilidad y especificidad cercanos al 90% en el diagnóstico de infartos [52, 123, 88, 39]. Otros autores han reportado valores similares obtenidos por otros métodos: diagnósticos hechos a partir de equipamiento de mapeo superficial [53], con técnicas modernas de mayor número de electrodos de ECG [124, 119], o cuando se realiza directamente una revisión por un cardiólogo experto [97]. Por otra parte, el estudio de los niveles de troponina en sangre puede conducir a un incremento notable de la sensibilidad de estos métodos, pero lamentablemente, requiere que se lleve a cabo dentro de una ventana de tiempo posterior al daño que ronda las 12 y 24

horas. Antes o después de este período de tiempo, el estudio muestra resultados descartables, limitando notoriamente la capacidad de diagnóstico [52].

Por medio del biomarcador ICVV, obtenido usando la Ec. 4.25, se ha alcanzado valores muy altos de sensibilidad (98 %) y especificidad (97 %) en aquellos registros con menos de 7 días posteriores al daño (Ver Tabla 4.2). Adicionalmente, para aquellos registros con más de un mes y medio posterior al daño, se ha alcanzado una sensibilidad del 92 % sin pérdida de especificidad. Si bien puede asumirse que la razón de esta última reducción de sensibilidad se debe a los efectos del remodelado eléctrico, debe notarse que la cantidad de pacientes en cada grupo es diferente, lo cual afecta la comparación estadística. En cualquier caso, el descriptor ICVV muestra un muy alto potencias para discriminar sujetos de Control de pacientes con infarto de miocardio ya que el mismo alcanzó valores de AUC del 99 % en la población MI7 y del 98 % en la población MI45.

## 4.5. Conclusiones

Se ha introducido en este capítulo una novedosa metodología que es capaz de cuantificar los valores instantáneos de la velocidad angular de la punta del vector eléctrico cardíaco en el espacio XYZ usando el concepto de *cuaternión*. Se han probado que este parámetro es fuertemente afectado por el infarto de miocardio así como también se afecta la velocidad lineal. Consecuentemente, el biomarcador ICVV, computado a través de una combinación lineal de estos parámetros, puede diferenciar sujetos sanos de pacientes infartados alcanzando valores muy altos de sensibilidad sin pérdida de especificidad, tanto en etapas tempranas como tardías del síndrome coronario agudo.

Estos parámetros tienen muy baja dependencia de la precisión de la medida de los intervalos de tiempo (puntos fiduciales). Esto sugiere una muy alta reproducibilidad. Sin embargo, se requieren algunos estudios posteriores que verifiquen este hecho a lo largo de su evaluación en diferentes bases de datos de VCG. Asimismo, como se verá en el siguiente capítulo, los índices de velocidad pueden ser útiles en otras etapas anteriores al infarto, prometiendo una utilidad de prevención destacada.

Finalmente, este método extiende el concepto tradicional de velocidad del vector cardíaco y asimismo, la robustez y la alta eficiencia del mismo

muestra un resultado prometedor en la aplicación a registradores portátiles de bajo costo representando una oportunidad importante para los hospitales locales de bajos recursos.





## Capítulo 5

# Dinámica en condiciones isquémicas

La detección temprana de isquemia aguda de miocardio a través de métodos no invasivos, permanece al día de hoy como un desafío en la investigación sobre la salud. La condición isquémica causada por una disminución del flujo sanguíneo en alguna región del corazón, induce condiciones anormales hipóxicas o falta de metabolitos que contribuyen a la inestabilidad eléctrica cardíaca y asimismo, al desarrollo de conducciones lentas en los tejidos dañados.

En este trabajo, se extiende la metodología desarrollada previamente en el Capítulo 4, aplicándolo a un modelo de isquemia por falta de suministro sanguíneo en base a un procedimiento de PTCA (del inglés, angioplastia coronaria transluminal percutánea). Se emplea el concepto de cuaternión a fin de desarrollar un método robusto para evaluar la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco en las derivaciones ortogonales XYZ obtenidas de 92 pacientes experimentando dicho procedimiento de PTCA.

Los objetivos de este estudio son: (1) Caracterizar la dinámica eléctrica ventricular en condiciones de isquemia aguda; (2) Desarrollar un biomarcador de VCG que permita diagnosticar de forma eficiente el surgimiento de características isquémicas; (3) En base a (1) y (2), utilizar marcadores de velocidad angular para extraer información relativa a la zona afectada por la isquemia.

## 5.1. Introducción

La trombosis coronaria (oclusión arterial por trombos) es una de las causas de morbilidad y mortalidad en todo nuestro país y en el mundo [87]. Este hecho resalta la continua necesidad de un índice confiable de riesgo de síndrome coronario agudo a fin de poder comenzar los tratamientos adecuados de forma temprana y evitar posibles complicaciones. Esto es, poder detectar rápidamente la condición isquémica (y localizarla) antes de que la misma devenga en infarto.

Convencionalmente, el diagnóstico de síntomas isquémicos por medio del electrocardiograma (ECG) requiere una desviación mayor a 0,1-0,2mV del segmento ST (en relación al nivel isoelectrico) en dos o más derivaciones contiguas [4]. Algunos estudios han mostrado que este criterio de diagnóstico posee una baja sensibilidad asociada a la dependencia de estos signos electrocardiográficos con la localización de la región isquémica y su posición relativa a los electrodos del ECG [90, 52].

La isquemia es una condición previa al infarto provocada por una disminución del flujo sanguíneo en alguna región muscular. Usualmente se da a nivel cardíaco por la aparición de trombos o fracciones de lípidos (grasas) que se desprenden en algún vaso y viajan hasta el corazón con el torrente de sangre. La disminución del flujo induce en la región afectada varias anormalidades locales por falta de metabolitos que contribuyen a la desestabilización de la actividad eléctrica normal. Particularmente, la hiperpotasemia (o hiperkalemia) extracelular que puede encontrarse rápidamente en el flujo sanguíneo luego de la oclusión de un vaso, contribuye al desarrollo de zonas de conducción lenta (o incluso obstrucciones de conducción) en el tejido muscular isquémico [85]. También juegan un rol importante en el enlentecimiento del sistema de conducción eléctrico cardíaco, el incremento significativo de la resistencia axial en los acoplamientos entre células y las posibles interrupciones de conducción [72].

Aparte del trabajo desarrollado en el Capítulo 4 [28], muy pocos métodos han sido presentados para computar las velocidades del vector cardíaco asociadas a los patrones de conducción del corazón [107]. Estos métodos han sido todos desarrollados de forma no invasiva usando el vectorcardiograma (VCG), el cual presenta condiciones más que favorables para el estudio de los desórdenes de conducción, y consecuentemente, es cada día más utilizado en la práctica clínica cotidiana [93].

A continuación, se estudia la dinámica de la velocidad angular del vec-

tor eléctrico cardíaco en pacientes isquémicos empleando la metodología cuaterniónica desarrollada con anterioridad en un sistema de ejes XYZ ortogonales. Se hipotetiza que los patrones de velocidad obtenidos serían útiles para la detección temprana de características isquémicas alcanzando una alta eficacia cuando, al igual que antes, se combinan con índices lineales. Más aún, se espera que dichos patrones permitan además la extracción de información relevante acerca de la localización del área afectada de miocardio asociada a un vaso ocluido determinando.

## 5.2. Materiales y métodos

### 5.2.1. Poblaciones

El presente trabajo, con el fin de poner a prueba la reproducibilidad de los índices de velocidad y también en busca de un marcador de diagnóstico eficiente, incluye una cantidad mayor de poblaciones distribuidas de forma equitativa en cuanto al número de sujetos incluidos. Se proponen las siguientes poblaciones:

1) **Sujetos sanos.** La población sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares incluye 92 sujetos cuyos registros fueron: (1) N=52 obtenidos de los voluntarios de la base de datos PTB descrita oportunamente en la Sección 2.2; (2) 40 voluntarios elegidos de forma aleatoria sobre un total de 195 la base de datos IDEAL descrita en la Sección 2.4.2. Las grabaciones de Holter (larga duración) incluyen un período de reposo inicial en posición supina de 20 minutos antes de comenzar el registro ambulatorio. La proporción de voluntarios fue elegida para poder formar grupos de entrenamiento y evaluación con un valor de prevalencia válido.

2) **Pacientes no isquémicos.** Dado que muchas patologías cardíacas o no cardíacas pueden generar efectos electrocardiográficos similares a los que surgen durante la isquemia, se incluye una población de pacientes con presentación a la sala de emergencias con dolor de pecho, pero cuyo diagnóstico final no fue síndrome coronario agudo ni, particularmente, isquemia. La base de datos IMMEDIATE AIM fue descrita en la Sección 2.4.1. Incluye pacientes con seguimiento médico de un año con condiciones cardíacas tales como (entre otras) pacientes con enfermedades valvulares cardíacas, falla congestiva del corazón, pericarditis, angina estable, y así también, pacientes con condiciones no cardíacas tales como (entre

otras) neumonía, cetoacidosis diabética, hiperkalemia (o hiperpotasemia). Al igual que los registros Holter de *Sujetos sanos*, existe una grabación inicial de 20 minutos en posición de descanso supino. Sobre esta población se seleccionan 40 pacientes aleatorios.

3) **Pacientes isquémicos.** De la base de datos STAFF III (Sección 2.3), se seleccionan los registros de 92 sujetos que experimentan un procedimiento PTCA (del inglés, angiografía coronaria transluminal percutánea), modelo aceptado de isquemia por falta de suministro [61]. Para cada sujeto se especifica la arteria ocluida: 28 sujetos con oclusión en arteria coronaria LAD (del inglés, izquierda anterior descendente), 44 sujetos con oclusión en RCA (del inglés, arteria coronaria derecha), 18 sujetos con oclusión en arteria coronaria LCx (del inglés, izquierda circunfleja) y 2 sujetos con oclusión en LM (del inglés, izquierda principal). Las derivaciones XYZ fueron sintetizadas para este estudio a partir de las 12 derivaciones estándar empleando el método de transformación de Kors [63].

Finalmente, es importante resaltar que se han organizado estas poblaciones en dos grupos independientes: **Grupo de aprendizaje** y **Grupo de prueba**. El primero incluye 40 sujetos sanos (IDEAL) y 40 pacientes isquémicos (STAFF III). El último grupo, consiste en 52 sujetos sanos (PTB), 52 pacientes no isquémicos (IMMEDIATE AIM) y 52 pacientes isquémicos (STAFF III).

### 5.2.2. Metodología

En este capítulo se presenta un algoritmo que surge del valor teórico del capítulo anterior y busca dar solución con dos tópicos fundamentales en la sanidad cardíaca: 1) La detección rápida de los procesos isquémicos a fin de aplicar un ágil tratamiento que prevenga el infarto y 2) La identificación de la zona dañada de miocardio (asociada particularmente a un vaso ocluido). En el primer caso, las velocidades lineal y angular del vector eléctrico cardíaco se combinan para encontrar diferencias significativas entre los sujetos de control (**Hs**, del inglés, sujetos sanos), los pacientes no isquémicos (**NonIp**) y los pacientes con isquemia temprana (**Ip<sub>1m</sub>**, pacientes isquémicos con un minuto de oclusión coronaria). En el segundo caso, se evalúa la evolución del proceso isquémico por medio de la evaluación de la dinámica de cada componente  $(x, y, z)$ .

La metodología, como se detalla en la Fig. 5.1, incluye un paso inicial de preprocesado de la señal electrocardiográfica a fin de remover ruidos e

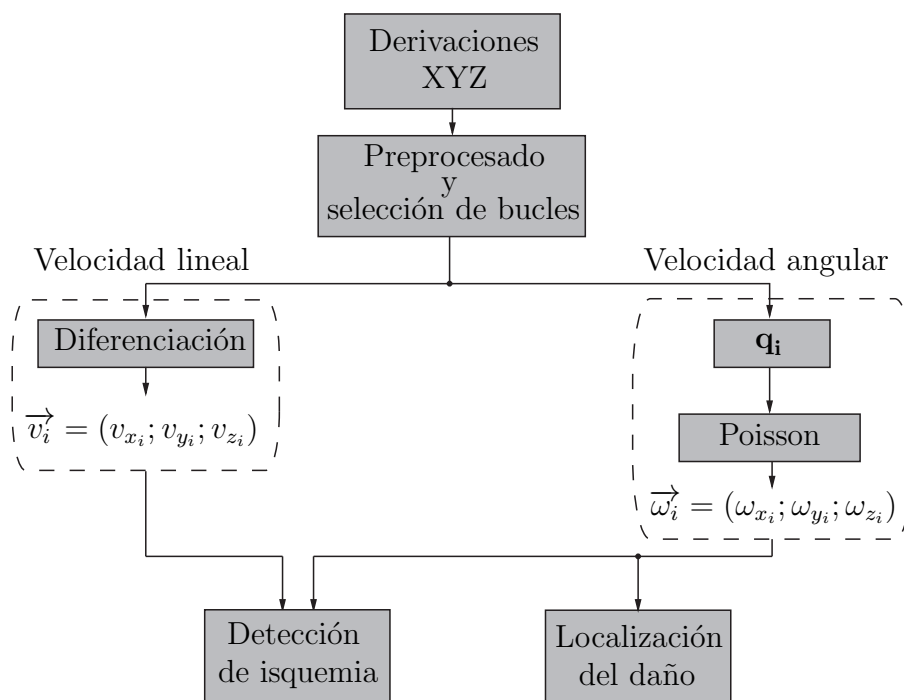


Figura 5.1: Diagrama de flujo del algoritmo para computar el detector de isquemia (*ID*) e identificar la zona dañada.

interferencias. Luego se hace una selección de bucles de despolarización y repolarización. Posteriormente, se obtienen las velocidades lineal y angular del dipolo cardíaco en cada bucle. Finalmente, se combinan estas velocidades para detectar y localizar la zona dañada. A continuación se detalla cada etapa.

### Preprocesado y selección de bucles

El preprocesado de las señales de cada población se efectuó de acuerdo al algoritmo detallado previamente en la Sección 4.2.3: Filtros Butterworth bidireccionales pasaaltos (0,5Hz) y pasabajos (40Hz para complejos QRS y 20Hz para ondas T). La selección de bucles se realizó con ventanas sobre la mediana de cada marca: 1) QRS: posición del pico R  $\pm 60$  mseg; 2) T: posición del pico T  $\pm 120$  mseg. Todas las señales de la base de datos IDEAL de sujetos sanos fueron remuestreadas a 1kHz ya que ésta es la única con frecuencia de muestreo inferior. La base de datos de no isquémicos (IMMEDIATE AIM), isquémicos (STAFFIII) y sanos (PTB) usan de forma nativa 1000 muestras por segundo. El remuestreo es sólo para la

unificación de frecuencias y no afecta al cómputo de las velocidades. Se efectuó para emitir esta última afirmación, un estudio de estadística cruzada, y se encontró una fuerte correlación en los parámetros de velocidad a 200Hz y a 1000Hz (98.3%). Los puntos fiduciales del VCG se obtienen por medio del delineado en base a transformada Wavelets [77].

### Cómputo de la velocidad angular

De la forma que se detalló en el Capítulo 4, a partir de una normalización de cada muestra del VCG en el espacio XYZ, se puede obtener una secuencia de vectores unitarios consecutivos. De esta forma, se puede definir la velocidad angular del dipolo eléctrico como una cantidad angular recorrida por la punta del vector en una unidad de tiempo. El bucle de la onda T (como así también el bucle del complejo QRS) en un corazón sano permanece casi totalmente en un plano dominante  $\pi$  (Fig. 5.2a). En esta situación, la magnitud del vector de velocidad angular  $\vec{\omega}$  cambia varias veces su valor a lo largo del bucle, pero su dirección  $\vec{n}_\pi$  en cambio, permanece prácticamente constante. Algunos autores han observado patrones no-planares en condiciones de isquemia aguda [27]. También, el incremento en la demanda miocárdica de oxígeno en el tejido isquémico provoca irregularidades eléctricas que reducen o desvían los caminos de conducción normales [72, 54]. Desde esta perspectiva, es esperable que la isquemia aguda de miocardio causada por la oclusión de un vaso principal induzca deflexiones en las fuerzas de despolarización y repolarización (Fig. 5.2b). Sobre esta hipótesis se desarrolla la idea de que se deberían observar alteraciones significativas en las componentes de la velocidad angular del vector eléctrico cardíaco, y que dichas alteraciones tendrían particularidades únicas asociadas al sitio de oclusión coronaria.

Tal y como se explicó previamente, computar la velocidad angular, en el sentido clásico, es un desafío muy duro ya que se deben aplicar funciones trascendentales las cuales deberían ser evitadas a fin de reducir los errores de propagación [16]. Estudios recientes han mostrado una metodología para obtener una tasa de cambio del ángulo del vector de ECG usando una aproximación lineal a la expansión en serie de potencias del coseno. Este método funciona adecuadamente en el fin del bucle del complejo QRS pero no lo hace en otras regiones del bucle pues requiere un mínimo cambio de 2 grados por milisegundo. Adicionalmente, la determinación de la orientación se obtiene con una incertidumbre demasiado significativa en términos de señales de baja amplitud [107]. De esta forma, se vuelve más interesan-

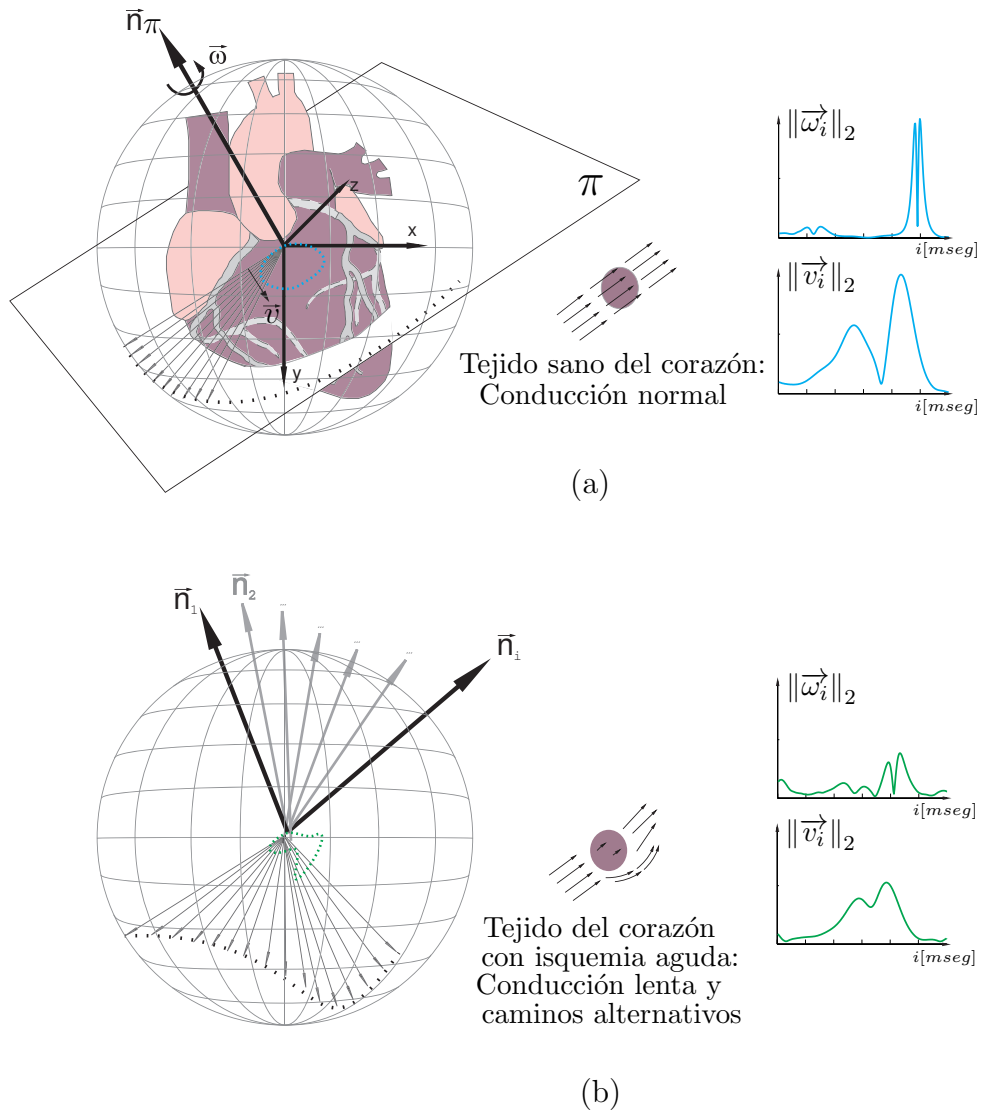


Figura 5.2: Efectos de la isquemia en la conductividad de los tejidos: (a) En sujetos sanos los bucles de ondas T (línea punteada) permanecen cada uno prácticamente en un plano (como así también los bucles de complejos QRS). La velocidad lineal ( $\vec{v}$ ) es obtenida directamente por diferenciación de muestras resultando en un vector tangencial al desplazamiento de la punta del vector cardíaco. La velocidad angular ( $\vec{\omega}$ ) es obtenida en un bucle normalizado usando el concepto de cuaternión, resultando en un vector ortogonal al desplazamiento; (b) Conductión anormal provocada por la isquemia induciendo patrones no-planares. Los vectores normales instantáneos ( $\vec{n}_i$ ) pueden cambiar en cada muestra.



te la aplicación del método desarrollado en el Capítulo 4 de esta tesis, el cual introduce una solución mucho más general para obtener la velocidad angular del vector cardíaco, trabajando en el campo no conmutativo de los cuaterniones [28]. Si bien puede verse que resulta de un álgebra avanzada, se puede notar asimismo, que el cómputo de las rotaciones es muy simple y es cada vez más usado en muchas áreas tecnológicas. Más aún, los cuaterniones presentan muy alta velocidad de procesamiento, gran estabilidad y alta robustez al ruido y distorsiones asociadas a las incertezas numéricas causadas por los habituales cómputos en punto flotante [16]. En este trabajo entonces, se obtiene la velocidad angular a través de la Ec. 4.19 desarrollada en la Sección 4.2.2.

### Cómputo de la velocidad lineal

La velocidad lineal del vector eléctrico cardíaco, fue inicialmente asociada con la relación entre las duraciones y las distancias de las fuerzas de despolarización en diferentes períodos de tiempo [123]. Como se ha mostrado previamente en el Capítulo 4, los valores máximos instantáneos de velocidad son útiles para la detección de pacientes con infarto cuando dichos valores se combinan con los de la velocidad angular [28]. De esta forma, se aplica también aquí una diferenciación directa tomando en cuenta el período de muestreo  $T_s$ , para obtener la velocidad lineal instantánea a partir de la señal de VCG (ver Ec. 4.1).

### Detección de isquemia e identificación del área dañada

Tomando en cuenta que tanto la velocidad angular como la lineal se desvían o reducen como consecuencia de la isquemia, se puede definir un detector de isquemia ( $ID$ ) a partir de una combinación adecuada de los valores máximos de velocidades a lo largo los bucles de la onda T y del complejo QRS:

$$ID = k_1 \cdot \omega_M^{(T)} + k_2 \cdot v_M^{(T)} + k_3 \cdot \omega_M^{(QRS)} + k_4 \cdot v_M^{(QRS)} \quad (5.1)$$

donde  $\omega_M = \max(\|\vec{\omega}_i\|_2)$  y  $v_M = \max(\|\vec{v}_i\|_2)$ .  $\vec{\omega}_i$  y  $\vec{v}_i$  son calculados a partir de la solución de las Ecs. 4.19 y 4.1 sobre un promedio de diez latidos consecutivos. Los superíndices identifican el bucle sobre el cual se obtiene cada parámetro. En este caso, los pesos ( $k_1, \dots, k_4$ ) son elegidos de

forma de asegurar órdenes de magnitud similares sin la necesidad de afinar los valores a través de un proceso que busque maximizar la sensibilidad y la especificidad en la detección de isquemia. Esto resulta de especial conveniencia ya que fortalece la reproducibilidad del método y su rebuetez en términos de precisión. La primera prueba estadística que se aplica provee la información necesaria para la determinación de las constantes  $k_1, \dots, k_4$  (Ver Sección 5.2.3 más abajo).

Por otra parte, se estudian además las componentes instantáneas de las velocidades descriptas a fin de identificar el área de miocardio dañada. Mientras que en condiciones sanas  $\vec{\omega}$  se mantiene con una dirección constante (ortogonal al plano dominante), no puede decirse lo mismo de  $\vec{v}$  cuya dirección se encuentra rotando a cada momento de forma tangencial al bucle. Con lo cual, se puede hipotetizar que sólo las componentes de  $\vec{\omega}$  resulten de utilidad para la localización del área de tejido cardíaco afectada por la hipoxia o la falta de metabolitos. Esto se evalúa usando métodos estadísticos en virtud de las variaciones significativas en las componentes de cada vector. La comparación se efectúa entre los 10 primeros segundos de oclusión del vaso específico y la isquemia aguda posterior (después del tercer minuto de oclusión).

### 5.2.3. Análisis estadístico

Debido a la necesidad de detectar de forma temprana la isquemia miocárdica, todos los registros del primer minuto de oclusión son agrupados juntos (tanto en los procesos de aprendizaje como de prueba) para constituir el grupo de pacientes isquémicos (**Ip1m**). La primer prueba estadística es llevada a cabo con el propósito de evaluar la significancia estadística de las diferencias entre los sujetos sanos **Hs** y el grupo de pacientes **Ip1m** en la población de aprendizaje. Usando una prueba Wilcoxon de rangos con signo de dos colas, se obtienen los valores de  $p$  para cada velocidad:  $\omega_M^{(T)}$ ,  $v_M^{(T)}$ ,  $\omega_M^{(QRS)}$  y  $v_M^{(QRS)}$ , las cuales son las variables que conforman el índice  $ID$  (Ec. 5.1). Las constantes  $k_1, \dots, k_4$  se estiman a fin de obtener valores del mismo orden de magnitud entre sí y de acuerdo a su valor de significancia ( $p < 10^{-5}$ ). Adicionalmente, para cada variable, se obtiene un intervalo de confianza para los valores medios a través de 1000 pruebas *bootstrap* [37].

El valor diagnóstico del índice  $ID$  se determina en las poblaciones de prueba por medio de la evaluación de las curvas ROC. Se reporta junto

con las curvas características el criterio de decisión que logra el mejor par de sensibilidad y especificidad, así como también el área bajo la curva asociada al proceso estadístico (AUC). La comparación se efectúa por un lado entre sujetos sanos y pacientes isquémicos, y por otro lado entre pacientes isquémicos y pacientes no isquémicos (**NonIp**).

Finalmente, se evalúan los cambios significativos en la rotación de los vectores de velocidad tanto para el bucle de repolarización ventricular de la onda T como para el de la despolarización ventricular del complejo QRS. Para este propósito, una segunda prueba de Wilcoxon es usada para comparar las componentes  $\Delta\omega_x$ ,  $\Delta\omega_y$  y  $\Delta\omega_z$  de cada velocidad en los primeros 10 segundos del procedimiento de PTCA y luego de pasados los 3 minutos de la oclusión del vaso específico (siendo  $\Delta\omega_i = \omega_i^{3min} - \omega_i^{10sec}$ ,  $i = x, y, z$ ). Aquellos pacientes cuyas variaciones caen dentro del rango esperado de significancia, son considerados verdaderos positivos.

### 5.3. Resultados

En la Fig. 5.3 se muestran los resultados estadísticos para las variables que componen el índice descriptor de isquemia  $ID$  (Ec. 5.1). Por medio de un diagrama de cajas y bigotes se comparan los valores máximos de las velocidades lineal y angular en la onda T y en el complejo QRS. Durante el **proceso de aprendizaje**, las diferencias significativas más altas fueron encontradas en  $v_M^{(QRS)}$  con  $p < 10^{-16}$ . Por otra parte, las velocidades angular y lineal de la onda T alcanzaron valores de significancia de  $p < 10^{-13}$  y  $p < 10^{-14}$  respectivamente. Los valores de estas variables durante el **proceso de evaluación** también son expuestos en la Fig. 5.3. Como puede notarse, en aquellas variables estadísticamente significativas, ambas poblaciones sanas y no isquémicas alcanzan valores de rapidez mucho más altos que la población isquémica.

Con el fin de computar el índice  $ID$  (Eq. 5.1), se toman en cuenta los antes mencionados valores de significancia y se seleccionan los pesos adecuados que aseguren órdenes de magnitud semejantes.  $k_3$  se ajusta al valor nulo debido a que no se encuentran diferencias significativas en la variable  $\omega_M^{(QRS)}$ . El índice  $ID$  se computa entonces como:

$$ID = 4.\omega_M^{(T)} + 10.v_M^{(T)} + 1.v_M^{(QRS)} \quad (5.2)$$

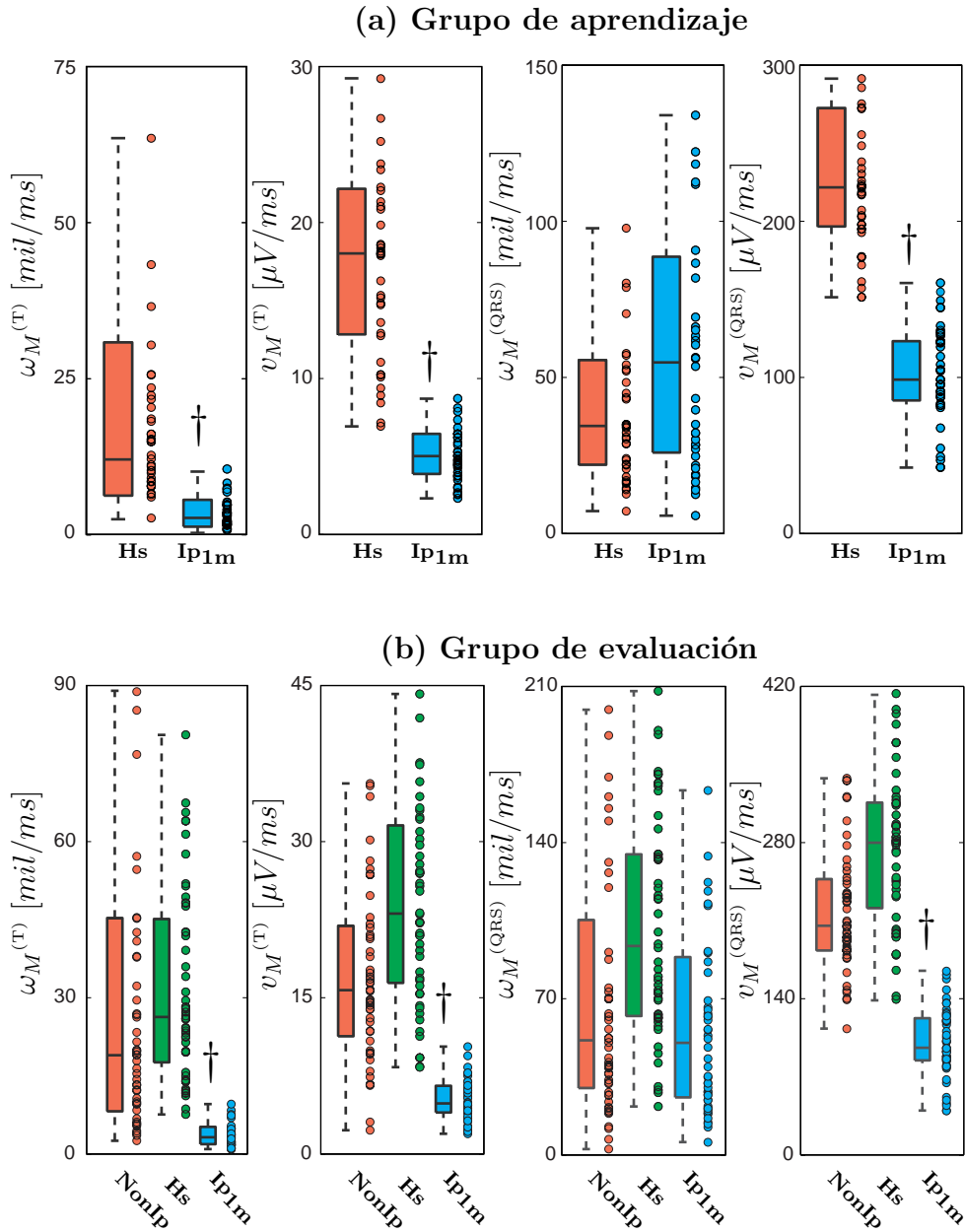


Figura 5.3: Diagrama de cajas y bigotes de las velocidades lineal y angular para ambos procesos de despolarización y repolarización ventricular: (a) Comparación entre la población sana y la isquémica - proceso de aprendizaje; (b) Comparación entre sujetos sanos, isquémicos y no isquémicos - proceso de evaluación. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 10^{-5}$ ) se identifican con una marca †. El valor individual de cada sujeto se indica a un lado del diagrama.

alcanzando un valor de significancia de  $p < 10^{-20}$ .

Un par de sensibilidad/especificidad puede computarse por separado para cada variable y para el índice final, a fin de evaluar la validez del descriptor  $ID$ . Esto se efectúa tanto durante el **proceso de aprendizaje** como durante el **proceso de evaluación**. La tabla 5.1 resume estos resultados junto con los valores de rendimiento del índice  $ID$  en la discriminación entre pacientes con isquemia temprana (**Ip1m**) y sujetos sanos (**Hs**). También se lleva a cabo una comparación con pacientes no isquémicos (**NonIp**).

<b>Proceso de aprendizaje</b>				
<b>Grupo</b>	$\omega_M^{(T)}$	$v_M^{(T)}$	$v_M^{(QRS)}$	$ID$
	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)
<b>Hs</b>	17.5 (13.5-23.6)	17.9 (15.9-20.2)	238.4 (222.4-273.5)	537.1 (479.5-617.3)
<b>Ip1m</b>	3.8 (2.8-4.9)	5.4 (4.7-6.1)	93.7 (84.8-104.3)	174.6 (159.5-189.4)
Sn/Sp (Hs)	89 %/98 %	88 %/98 %	91 %/98 %	97 %/100 %
<b>Proceso de evaluación</b>				
<b>Grupo</b>	$\omega_M^{(T)}$	$v_M^{(T)}$	$v_M^{(QRS)}$	$ID$
	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)
<b>Hs</b>	30.3 (25.7-35.0)	24.6 (22.0-27.5)	270.1 (252.0-287.7)	644.5 (595.6-701.4)
<b>Ip1m</b>	3.5 (2.9-4.1)	5.6 (5.1-6.2)	100.6 (91.7-108.5)	175.4 (162.6-189.5)
<b>NonIp</b>	21.6 (17.1-28.1)	17.2 (15.1-19.5)	200.9 (187.1-216.8)	484.5 (436.9-532.8)
Sn/Sp (Hs)	90 %/97 %	92 %/97 %	95 %/97 %	98 %/100 %
Sn/Sp (NonIp)	90 %/60 %	92 %/77 %	95 %/88 %	95 %/98 %
<b>Resultados de prueba comparativa</b>				
Método	Grupo	Sensibilidad	Especificidad	Criterio
$ID$	<b>Hs - Ip1m</b>	98 %	100 %	< 298
	<b>NonIp - Ip1m</b>	95 %	98 %	
$ST$	<b>Hs - Ip1m</b>	60 %	89 %	Convencional
	<b>NonIp - Ip1m</b>	60 %	74 %	

Cuadro 5.1: Estadística de cada parámetro y del índice final que resulta de su combinación lineal. Los valores medios se muestran con un intervalo de confianza del 95 % obtenido por el método de *bootstrapping* (1000 pruebas). Se muestran asimismo, los valores de rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad para los parámetros individuales, el índice  $ID$  y el criterio convencional de referencia  $ST$ .

Interesa subrayar el hecho de que, aunque los parámetros individuales alcanzan una gran eficiencia de discriminación entre sujetos isquémicos y sanos, las condiciones no isquémicas reducen su especificidad. Esta es una de las ventajas principales de combinar las variables de velocidad en lugar de usarlas de forma individual. Por otro lado, En la Fig. 5.4 se presenta una muestra gráfica de la evolución temporal del índice  $w_e ID$  durante el procedimiento de PTCA en dos pacientes por cada oclusión de vaso (total 6 pacientes). Puede verse claramente aquí, la habilidad del índice en detectar la isquemia estén o no estén presentes las desviaciones del segmento ST en el ECG como lo espera el criterio convencional del estado del arte.

A fin de comparar el rendimiento de este enfoque con los parámetros convencionales, se computa la detección de isquemia para las poblaciones del grupo de evaluación, de la forma en que especifica el criterio convencional de desvío del segmento ST [4, 118]. Este criterio implica las siguientes alteraciones en el ECG: elevación del segmento ST en el punto J en dos o más derivaciones contiguas con el punto de corte en  $>0.1$  mV en cualquier derivación, excepto V2-V3 donde los umbrales son  $>0.15$  mV para mujeres,  $>0.25$  mV en hombres jóvenes ( $< 40$  años de edad) y  $>0.2$  mV en hombres adultos ( $> 40$  años de edad); o una depreción del segmento ST  $>0.05$  mV en al menos dos derivaciones contiguas. Cabe aclarar que las derivaciones contiguas son aquellas que se agrupan como: derivaciones anteriores (V1:V6) y derivaciones de las extremidades (aVL:I, I:-aVR, -aVR:II, II:aVF, aVF:III). La evaluación de las poblaciones de sujetos sanos **Hs** contra isquémicos **Ip1m** alcanza con este criterio una sensibilidad del 60 % junto a una especificidad del 89 % (Ver Tabla 5.1). Estos valores son consistentes con los obtenidos por otros autores [43]. Por otra parte, la especificidad se derrumba al 75 % cuando la comparación se efectúa incluyendo a la población no isquémica **NonIp**.

Finalmente, un estudio adicional de los cambios estadísticamente significativos de la velocidad angular en cada componente del sistema XYZ es llevado a cabo. Como se detalló en la Sección 5.2.3, la comparación se efectuó entre los valores de velocidad luego de pasados los 3 minutos de oclusión y los primeros 10 segundos luego del inicio del procedimiento PTCA. La velocidad lineal no muestra diferencias significativas en este caso. Cada oclusión coronaria ha mostrado un patrón particular de alteraciones de velocidad angular basadas en la ubicación de la región afectada. Los máximos de  $\omega_x^{(T)}$ ,  $\omega_y^{(T)}$  y  $\omega_z^{(T)}$  muestran disminuciones significativas:  $\Delta\omega_x^{(T)}$  ( $-20\pm 5$  mil/mseg),  $\Delta\omega_y^{(T)}$  ( $-20\pm 5$  mil/mseg) y  $\Delta\omega_z^{(T)}$  ( $-7\pm 3$  mil/mseg) para la oclusión en LAD, alcanzando una sensibilidad del 87 % en toda la

población isquémica del proceso de evaluación. Para el caso de la oclusión de LCx, se encuentran disminuciones significativas en  $\Delta\omega_x^{(T)}$  ( $-10\pm 4$  mil/mseg) y  $\Delta\omega_x^{(QRS)}$  ( $-40\pm 15$  mil/mseg) en el 80 % de los pacientes. Finalmente, para la oclusión de RCA, se hallan diferencias significativas en ambas velocidades  $\Delta\omega_y^{(QRS)}$  ( $-40\pm 11$  mil/mseg) y  $\Delta\omega_z^{(QRS)}$  ( $-4\pm 1$  mil/mseg) alcanzando una sensibilidad del 88 %.

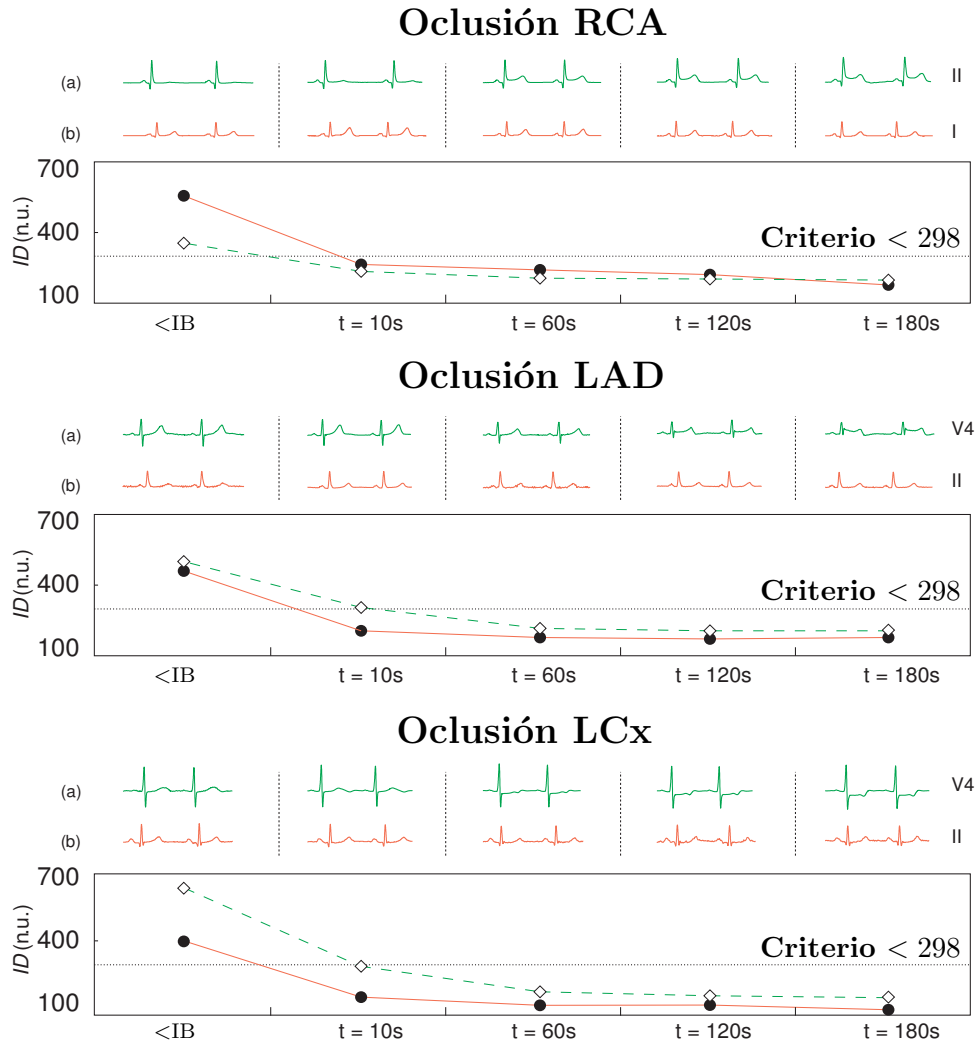


Figura 5.4: Evolución temporal de  $ID$  en dos pacientes isquémicos por cada oclusión arterial. (a) Pacientes con cambios evidentes de ST en el ECG ( $\diamond$ ); (b) Pacientes sin cambios observables en el segmento ST ( $\bullet$ ). ‘<IB’ refiere a la situación de control antes del inflado del balón del procedimiento PTCA. Encima de cada gráfico, se muestra un único ECG extraído de la derivación donde se observó el cambio más grande del segmento ST.

## 5.4. Discusión

### 5.4.1. Detección de isquemia

En este trabajo se ha presentado un método completo para la extracción de patrones de la velocidad de la punta del vector eléctrico cardíaco. La velocidad angular obtenida a través del enfoque cuaterniónico provee una significativa robustez frente al ruido y las incertidumbres numéricas [16], la cual es uno de los mayores beneficios en comparación con otros métodos [107, 96]. Asimismo, se muestra aquí una ventaja adicional: La velocidad angular puede ser obtenida en cualquier instante de tiempo dentro del ciclo cardíaco (despolarización y repolarización ventricular) incluso en aquellos intervalos con mínimos cambios de ángulo por milisegundo. Los valores altos de sensibilidad y especificidad obtenidos con la Ec. 5.2 muestran la alta eficiencia del índice  $ID$  para diferenciar entre las poblaciones de sujetos sanos (**Hs**) y de pacientes con isquemia temprana (**Ip1m**). Por otra parte, la eficiencia del índice permanece alta incluso cuando en la comparación se incluyen sujetos con diferentes patologías no isquémicas (**NonIp**) que inducen desviaciones del segmento ST, de las cuales se conoce que causan muchos falsos positivos cuando se emplean los criterios convencionales de diagnóstico. En este sentido, otros autores han mostrado previamente que los marcadores electrocardiográficos convencionales de isquemia, tal y como lo es la medición del segmento ST en el punto J, tienen una sensibilidad muy limitada [26]. Los resultados aquí presentados concuerdan con esto, y más aún, se observa que el análisis tradicional de ECG muestra una caída significativa de la especificidad cuando se incluyen los pacientes con desviaciones del ST en condiciones no isquémicas. Algunos estudios han sido exitosos al detectar isquemia empleando funciones discriminantes lineales [27] y no lineales [43]. Sin embargo, estos métodos habitualmente requieren de la combinación de un gran número de parámetros y una alta precisión en los coeficientes. En cuanto a esto, los pesos usados en el índice  $ID$  no requieren de un proceso de ajuste fino ya que simplemente representan factores de escala. Este hecho constituye entonces una mejora significativa sobre los métodos más modernos. Además, el método presentado en este capítulo no requiere de información anterior sobre los pacientes o sus registros de ECG.

Recientemente se ha mostrado que la combinación adecuada de los ángulos que forman el QRS (con una aproximación lineal de sus trazos) resulta útil en la detección de isquemia aguda temprana [96]. Los resulta-



dos presentados en esta tesis son consistentes con esto ya que los dichos ángulos están vinculados directamente con la velocidad de la punta del vector cardíaco. Adicionalmente, el cómputo en el cuerpo de cuaterniones evita el uso de funciones trascendentales como la *arcotangente* y la función *exponencial*. Además, como se discute a continuación, el estudio de la dinámica de las componentes de la velocidad angular  $(\omega_x; \omega_y; \omega_z)$  permite la extracción de características comunes distintivas de isquemia para cada vaso principal lo cual resulta útil para el análisis de la dependencia de la señal de VCG con cada sitio de oclusión.

### 5.4.2. Localización del área dañada de miocardio

La isquemia asociada a la oclusión de RCA inducida por el inflado del balón de PTCA principalmente afecta la pared inferior del corazón. Además, la desviación del segmento ST es usualmente observada en las derivaciones DII, DIII, aVF y V1-V4 [74]. En este sentido, tanto el vector de la base del corazón como el eje derecho del vector principal del QRS atraviesan el área afectada reduciendo significativamente su magnitud. Esto consecuentemente causa un desplazamiento del eje cardíaco en el plano XY (frontal) y altera así la componente  $z$  de la velocidad angular  $(\omega_z)$ . También, la actividad en el plano XZ (transversal) es fuertemente afectada por el mal condicionamiento de la pared inferior. Los resultados asociados a estas consideraciones son consistentes ya que se pueden observar alteraciones significativas en  $\omega_y$  y  $\omega_z$  durante la despolarización ventricular como se muestra en la Sección 5.3. Asimismo, parecería que la isquemia asociada a la oclusión del vaso RCA no causa cambios en el plano YZ (sagital) pues  $\omega_x$  permanece sin alteraciones significativas.

Por otro lado, en aquellos pacientes con oclusión en la arteria coronaria LCx, se han detectado reducciones estadísticamente significativas en  $\omega_x$  tanto para el proceso de despolarización como para el de repolarización ventricular. Este es un hecho razonable considerando que el eje  $x$  atraviesa una parte del ventrículo izquierdo y la pared lateral del corazón, región mayormente afectada (ver Sección 5.3).

Finalmente, para el grupo de pacientes con oclusión en el vaso LAD, la velocidad angular ha mostrado reducciones significativas en sus tres componentes  $(\omega_x; \omega_y; \omega_z)$  durante el proceso de repolarización ventricular (ver Sección 5.3). Usualmente, la isquemia provocada por la oclusión de LAD es detectada por desviación del segmento ST en las derivaciones DII, aVF,

y V1-V6 [74, 52]. Esto podría deberse a la reducción en la conductividad de la pared izquierda anterior causada por el surgimiento de bucles en el flujo de corrientes [54], los cuales ocurren en la dirección del eje cardíaco durante la repolarización ventricular.

## 5.5. Conclusiones

En este trabajo se han mostrado las ventajas de un cuidadoso estudio de la velocidad angular de la punta del vector eléctrico cardíaco. Los resultados que aquí surgen, sugieren que este método no sólo alcanza muy altos valores de sensibilidad y especificidad para la detección temprana de isquemia miocárdica a través del índice  $ID$ , sino que también es útil para identificar el área dañada. Además, resulta un método robusto cuando se introducen patologías no isquémicas que desvían el segmento ST (las cuales son bien conocidas por provocar falsos positivos de síndrome coronario agudo). Ya que este trabajo está basado en un modelo de isquemia por falta de suministro a través de un procedimiento de PTCA, se requieren futuras investigaciones que evalúen la reproducibilidad y la validez de los resultados obtenidos con un gran número de pacientes de otras bases de datos de dolor de pecho. El enfoque cuaterniónico para obtener la velocidad angular y la simplicidad del algoritmo presentado, establecen un logro prometedor para la aplicación en la asistencia computarizada durante la práctica clínica.



## Capítulo 6

# Red neuronal cuaterniónica

A lo largo de esta tesis se ha planteado una metodología novedosa en la que se propone el estudio de la dinámica del vector cardíaco como una alternativa superadora para el diagnóstico del riesgo cardíaco. Tanto en lo que refiere a la definición de los parámetros normales de dispersión como en el análisis de las velocidades en el VCG, los biomarcadores de riesgo se obtienen del promediado de una sucesión de señales, ya sean derivaciones o velocidades. Esto ha mostrado prometedores resultados que superan las expectativas de los marcadores en el estado del arte. Sin embargo, todo promediado de señales desarrolla un efecto de filtro pasa bajos sobre las señales lo cual podría conducir a la pérdida de información relevante.

Para evaluar una mejora al modelo propuesto, se presenta en este capítulo una *red neuronales cuaterniónica*. Este tipo de redes han mostrado ser de gran utilidad en aplicaciones de procesamiento de señales e imágenes. Particularmente, se propone una arquitectura novedosa para el modelo de una *unidad neuronal* caracterizada por su capacidad de **codificar información tridimensional temporal** que facilita el aprendizaje de patrones de velocidad.

Los objetivos de este trabajo son: (1) Proponer una mejora al modelo de la dinámica de dispersión en las velocidades; (2) Evaluar la implementación de la red en un estudio de la velocidad del vector cardíaco y su utilidad en la detección temprana de pacientes con infarto anterior de miocardio.

## 6.1. Introducción

Como se ha detallado previamente en el Capítulo 4, El álgebra de cuaterniones, descubierto por Hamilton en 1843, se ha vuelto muy útil en los últimos tiempos en el estudio de los movimientos y transformaciones tridimensionales [76, 65, 16]. Por otra parte, las redes neuronales cuaterniónicas fueron recién introducidas por primera vez a mediados de 1990; poseen una arquitectura similar a las redes de perceptrones multicapa tradicionales pero con unidades y pesos cuaternarios [84]. También se han desarrollado modelos de Hopfield cuaterniónicos que explotan la no-conmutatividad del álgebra en las rotaciones [127, 62]. Las principales aplicaciones actuales recorren los sistemas de control, las operaciones de seguimiento de objetos, las transformaciones gráficas y el procesamiento de señales [62, 57, 132, 59, 83].

Dentro de esta última rama de aplicación, el procesamiento de señales electrocardiográficas se ha vuelto una herramienta fundamental en la asistencia clínica cardiológica. Como se mencionó en los dos capítulos previos, aparece una importancia fundamental en el cómputo de las velocidades del vector eléctrico cardíaco para el diagnóstico de riesgo del síndrome coronario agudo [28, 30]. Dichas velocidades se hallan vinculadas a la conductividad del tejido, la cual se ve reducida en presencia de daños isquémicos a causa del incremento en la resistencia axial en el acoplamiento entre células [40].

En este trabajo, se propone una red neuronal con unidades cuaterniónicas y realimentación temporal. Esta red puede codificar información pasada y por lo tanto debería ser capaz de aprender patrones de velocidad que poseen cambios rápidos y debería hacerlo con menor error y mayor rapidez que las redes tradicionales de Back Propagation. Las velocidades lineal y angular se enseñarán a la red a partir de los puntos XYZ del vectorcardiograma (VCG) en los bucles de repolarización ventricular a lo largo de una decena de latidos consecutivos. Para evaluar la utilidad de la red, se proponen dos grupos de estudio: un grupo sano y otro grupo con infarto anterior. Tal y como se aplicó anteriormente, con los patrones de velocidad aprendidos se construyen parámetros que formarán parte de un discriminante lineal para la detección de la patología. Se espera que este tipo de aprendizaje represente una mejora al promediado exigido sobre los patrones de velocidad en los índices *ICVV* (ver Capítulo 4) e *ID* (ver Capítulo 5).

## 6.2. Materiales y métodos

### 6.2.1. Población de estudio

Los registros electrocardiográficos (ECG) usados en este trabajo son extraídos de la base de datos Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), la cual fue descrita detalladamente en la Sección 2.2. En este estudio en particular, se selecciona el grupo de pacientes con infarto temprano de miocardio (7 días pasados del daño en el tejido) y dentro de esta población se selecciona el subgrupo N=46 de infartos anteriores. Adicionalmente, se toman sujetos sin antecedentes de patologías cardíacas seleccionados aleatoriamente (N=46 para alcanzar una tasa de prevalencia del 50 %).

### 6.2.2. Red neuronal cuaterniónica con realimentación temporal (RNCT)

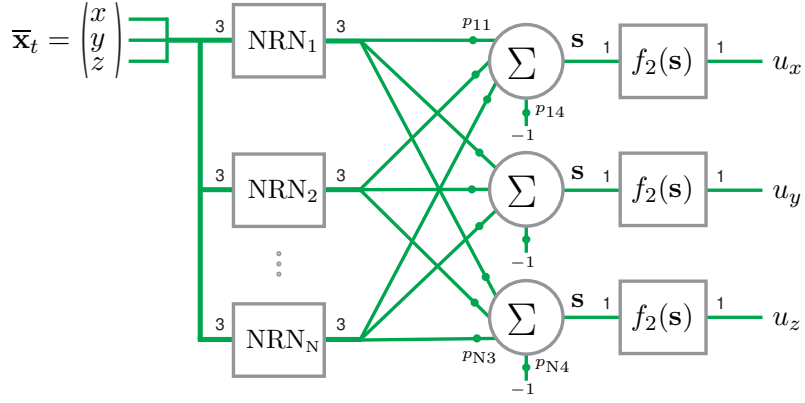
Aplicando la teoría cuaterniónica resumida brevemente en el Capítulo 4, se construyen las ecuaciones asociadas al modelo de red que se propone a continuación. En la Fig. 6.1a se muestra la arquitectura de la red junto con el modelo de unidad neuronal en la Fig. 6.1b. Los pesos  $q$  de cada neurona en la capa de entrada son cuaterniones y tanto las salidas como las entradas son vectores tridimensionales (cuaterniones imaginarios puros). En la entrada de la función de activación se tiene la diferencia entre el punto actual rotado por el cuaternión  $q_1$  y la salida de la neurona en el instante anterior rotada por el cuaternión  $q_2$  (Fig. 6.1b).

$$\bar{\mathbf{o}} = \frac{q_1 \bar{\mathbf{x}}_t \bar{q}_1}{\|q_1\|^2} - \frac{q_2 \bar{\mathbf{y}}_{t-1} \bar{q}_2}{\|q_2\|^2} \quad (6.1)$$

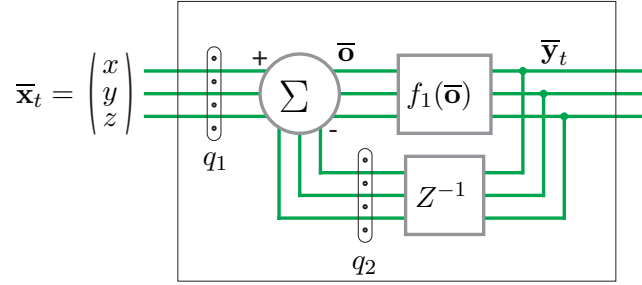
La función de activación se define como la tangente hiperbólica en cada componente compleja, formando una definición de tipo dividida (*split-type*).

$$f_1(\bar{\mathbf{o}}) = \tanh(\mathbf{o}_i)\mathbf{i} + \tanh(\mathbf{o}_j)\mathbf{j} + \tanh(\mathbf{o}_k)\mathbf{k} \quad (6.2)$$

En la capa de salida (Fig. 6.1a) se tienen tres perceptrones convencionales con pesos reales  $p$ . La interpretación geométrica de cada salida guarda una relación con los patrones de velocidad aprendidos en cada plano  $xy$ ,



(a) Red neuronal



(b) Modelo de neurona cuaterniónica (NRN)

Figura 6.1: (a) Red neuronal propuesta (RNCT). Para cada conexión se indica el número de pesos involucrados; (b) Modelo de neurona cuaterniónica con realimentación temporal.  $\bar{\mathbf{x}}_t$  representa el punto del bucle en el espacio tridimensional en el instante  $t$ .  $q_{1-2} \in \mathbb{H}$ .  $f_1$  es la función de activación de tipo dividida (*split-type*) (Eq. 6.2).  $Z^{-1}$  implica un desplazamiento temporal.

$yz$  y  $zx$ . La red es entrenada con un algoritmo de *back propagation* usando la suma del error cuadrático (*SSE*) como función de coste. Ésta es determinada por las diferencias entre las salidas deseadas  $u_d$  y las salidas de la red  $u$ . Los pesos  $q$  y  $p$  de las conexiones se actualizan con el método del gradiente descendente:

$$\delta_s = f_2'(\mathbf{s})(u_d - u) \quad (6.3)$$

$$\delta_o = f_1'(\mathbf{o})\omega\delta_s \quad (6.4)$$

$$p_t = p_{t-1} + \Delta p, \quad \Delta p = \eta\delta_s\bar{\mathbf{y}}_t \quad (6.5)$$

$$q_t^* = (\bar{\mathbf{x}}_t \bullet \delta_o; \bar{\mathbf{x}}_t \times \delta_o) \quad (6.6)$$

$$q_t = q_{t-1} + \Delta q, \quad \Delta q = \eta q_t^* \quad (6.7)$$

donde  $f_2(\mathbf{s}) = \tanh(\beta \mathbf{s})$  y  $\eta$  es el coeficiente de aprendizaje

### 6.2.3. Aplicación a los bucles del dipolo cardíaco

Como se mencionó en el Capítulo 5, un daño en el tejido miocárdico altera la velocidad de conducción (camino alternativo y ralentizaciones). También se mostró en los capítulos anteriores, que dichas alteraciones pueden ser medidas en el VCG [28, 30]. Así, se pueden combinar adecuadamente parámetros para lograr altos valores de sensibilidad y especificidad en la detección temprana de infartos. Los patrones típicos de velocidad presentan picos de gran amplitud los cuales se ven significativamente reducidos en presencia de infartos.

Entonces, para cada población de estudio detallada en la Sección 6.2.1, se seleccionan las derivaciones XYZ. Se aplican dos filtros de pre-procesado: (1) Un filtro pasa altos bidireccional (0.5Hz, Butterworth) para eliminar la línea de base; (2) Un filtro pasa bajos bidireccional (20 Hz, Butterworth, Onda T) para reducir el ruido de altas frecuencias. Aquí puede notarse que sólo se estudiará la repolarización ventricular y por eso no representa ningún problema la aplicación de un filtro por debajo de las frecuencias del complejo QRS.

A fin de mostrar las ventajas de la red (RNCT) en el aprendizaje de patrones de velocidad con cambios abruptos, se estudia su eficacia en el cómputo de las velocidades lineal y angular de las ondas T en cada plano coordenado. Los patrones se escalan a 1 para el aprendizaje y luego se re-escalan a su magnitud original. La velocidad angular se obtiene de la Ecuación 4.19 y la velocidad lineal directamente por diferenciación de la señal VCG. A fin de efectuar una validación de la utilidad del método, se evalúa conjuntamente la eficacia de un perceptrón tradicional con algoritmo de *back propagation* (TBP) [98].

### 6.2.4. Análisis estadístico

Para el estudio poblacional se evalúan los máximos de cada velocidad:  $\omega_x^M, \omega_y^M, \omega_z^M, v_x^M, v_y^M, v_z^M$ . Los valores de significancia para la selección de



los parámetros del discriminante lineal se obtienen, al igual que en los previos capítulos, con una prueba de Wilcoxon de dos lados con signo. Se estudia adicionalmente la posible correlación cruzada entre las variables empleando el coeficiente de correlación. Finalmente, se evalúa el subconjunto de parámetros con el discriminante en las poblaciones de estudio.

### 6.3. Resultados

En la Fig. 6.2a, se muestra un ejemplo de aprendizaje de un patrón de velocidad angular en una ventana de 50 mseg definida entre el pico y el fin de la onda T (donde se encuentra el máximo en condiciones no patológicas). Los gráficos se obtuvieron a partir de 150 iteraciones en ambos métodos (RNCT y TBP). Se puede observar que el ajuste de la red propuesta se logra con mejor precisión que la red tradicional. Cabe aclarar que, a fin de realizar una comparación justa, la cantidad de pesos en ambos métodos es la misma. Esto significa que para la RNCT se emplean 10 neuronas mientras que en la red TBP se emplean 22 (ambas con un total de 111 pesos). En la Fig. 6.2b, se muestra la media y el desvío estándar (30 ensayos) de la ( $SSE$ ) en cada iteración.

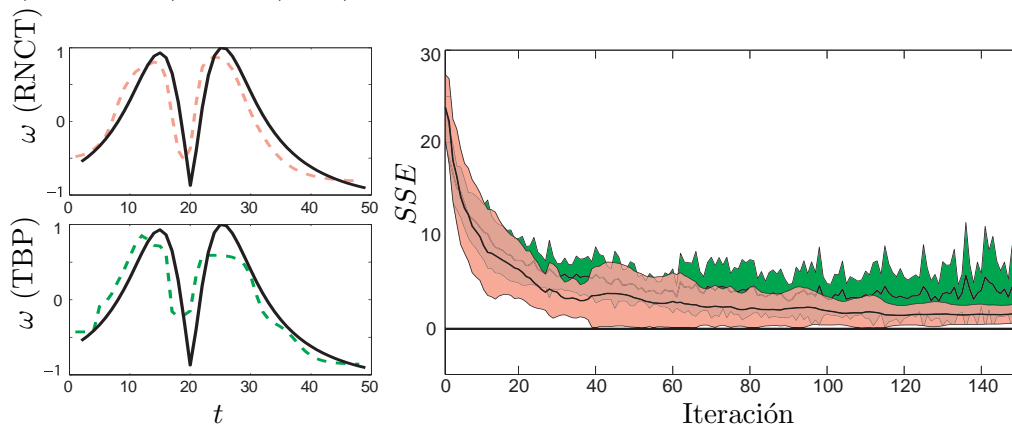


Figura 6.2: Ejemplo de aprendizaje de un patrón de velocidad angular. Los cuadros de la izquierda muestran el ajuste logrado por las redes RNCT y TBP. El cuadro de la derecha muestra la media y el desvío estándar de la suma del error cuadrático ( $SSE$ ) para cada iteración del algoritmo en ambas redes. El gráfico rojo se corresponde con la RNCT y muestra valores menores de error que los alcanzados por la red tradicional TBP (gráfico verde). Para obtener los resultados estadísticos se llevaron a cabo un total de 30 ensayos.

Continuando con la aplicación mencionada previamente en la Sección 6.2.3, se obtienen como se describe más adelante, los máximos de las velocidades lineal y angular en cada plano coordinado: 10 latidos consecutivos se toman de cada registro de VCG. Luego, la red se alimenta con cada patrón y el número de iteraciones se incrementa con cada nuevo patrón de 1 a 10. Por último, se selecciona el máximo obtenido para cada señal.

Al cabo del proceso,  $\omega_y^M$  y  $v_y^M$  alcanzan los mejores valores de significancia estadística:  $p < 10^{-13}$  y  $p < 10^{-10}$  respectivamente. Consecuentemente, el análisis discriminante lineal se lleva a cabo sólo con estos dos parámetros:

$$Q_{RNCT} = -17,0 \omega_y^M + 1,2 v_y^M \quad (6.8)$$

Finalmente, el índice  $Q_{RNCT}$  se evalúa en la base de datos completa (Tabla 6.1). Aquí se muestran los parámetros de comparación estadística en el diagnóstico de infarto anterior para ambas redes. La red propuesta utiliza los coeficientes de discriminación -17 y 1,2 ( $Q_{RNCT}$ ) mientras que la TBP emplea -8 y 0,1. Todos los valores se obtienen buscando minimizar el valor  $p$  de la prueba de Wilcoxon. En la Tabla 6.1, se anota AUC como el área bajo la curva ROC. Puede observarse que la RNCT alcanza los valores más altos de sensibilidad y especificidad.

Red	Sens.	Espec.	AUC
RNCT	100	98	99.8
TBP	92	92	98.0

Cuadro 6.1: Precisión en el diagnóstico de infarto anterior del miocardio (sanos contra pacientes infartados) para ambas redes RNCT y TBP.

## 6.4. Discusión

En este trabajo se ha presentado un nuevo modelo de unidad neuronal cuaterniónico caracterizado por su habilidad de codificar información tridimensional temporal [33]. Esta habilidad facilita el aprendizaje de funciones de velocidad con cambios abruptos. Como puede verse en los resultados de la Fig. 6.2, la eficacia de la RNCT en términos de velocidad de convergencia y precisión indica una mejora significativa cuando se compara con la red tradicional del tipo perceptrón [98]. Los pesos iniciales de la RNCT se

determinaron de forma aleatoria. El coeficiente de aprendizaje y la pendiente de la función de activación se seleccionaron de forma óptima para una señal inicial única y luego todos los procesos usaron el mismo valor. El perceptrón tradicional TBP requirió valores más bajos para asegurar la convergencia.

Algunas redes cuaterniónicas se han presentado previamente y la mayoría de ellas empleó funciones de tipo dividido (*split-type*) [57, 58, 121]. Sin embargo, algunos autores han sugerido que el uso de funciones de activación que sean localmente holomorfas (que no es el caso de las *split-type*) resulta más adecuado para la actualización de los estados de las neuronas [83, 120]. Futuros trabajos podrán evaluar esta condición.

En cuanto a la detección temprana de infarto de miocardio, la red mostró resultados satisfactorios en la medición de la reducción de velocidad que previamente se observó en las señales de VCG en presencia de daños en el tejido (Capítulos 4 y 5) [28, 30, 107]. Más aún, usando la técnica de análisis discriminante lineal, se alcanzaron muy altos valores de sensibilidad y especificidad *con sólo dos parámetros de discriminación*. Futuros trabajos deberán involucrar otras localizaciones de infarto, tales como la zona inferior en la que los índices modernos suelen presentar menor sensibilidad [52]. También deberán incluirse en la población, sujetos con patologías no asociadas al síndrome coronario agudo que suelen afectar la eficacia de los métodos computacionales.

## 6.5. Conclusiones

La red neuronal cuaterniónica con realimentación temporal ha mostrado ser altamente eficiente en el aprendizaje de patrones de velocidad con cambios abruptos. Los resultados experimentales muestran que su uso en el cómputo de las velocidades del vector eléctrico cardíaco representa una posible mejora al promediado requerido en los índices de infarto e isquemia, pudiendo ser una futura herramienta de gran utilidad en el diagnóstico de riesgo de síndrome coronario agudo.

# Capítulo 7

## Dispersión por antiarrítmicos

En las últimas décadas se han desarrollado fármacos que interfieren en la actividad de los canales iónicos del corazón, denominados drogas antiarrítmicas, que previenen la muerte súbita cardíaca. Las mismas prolongan los potenciales de acción para aumentar el período refractario y prevenir estímulos anómalos de despolarización, reduciendo la probabilidad del surgimiento de arritmias. Lamentablemente, en muchos de estos medicamentos se ha observado que si bien controlan una arritmia específica, pueden disparar Torsades de Pointes (TdP), otra arritmia con alta tasa de mortalidad. Los métodos modernos de evaluación de cardiotoxicidad en drogas presentan baja eficiencia, haciendo que se descarten medicamentos efectivos o que salgan al mercado fármacos con efectos secundarios proarrítmicos peligrosos. Además se observaron efectos proarrítmicos de TdP en drogas no cardíacas, tales como diuréticos, antibióticos, antidepresivos, entre otras.

Aquí, se aplican las técnicas desarrolladas en los Capítulos 4 y 5, para construir cardiomarcadores no invasivos de riesgo de TdP. La idea contempla el trabajo sobre el cuerpo de cuaterniones para la caracterización de la dinámica cardíaca buscando detectar características anómalas en la dispersión de la actividad ventricular que sean útiles para el pronóstico de TdP. La elaboración del modelo de dinámica del vector eléctrico cardíaco se efectúa sobre una base de datos de corazones *in-vitro* de conejos, a los cuales se le imponen cambios de dispersión anómalos con una droga llamada d-Sotalol, conocida por su alta probabilidad de TdP.

Los objetivos de este trabajo son: (1) Evaluar las alteraciones en la dispersión ventricular provocada por un fármaco antiarrítmico; (2) Cons-

truir cardiomarcadores que definan la dinámica observada; (3) Obtener una medida más robusta de la duración total del tiempo de despolarización y repolarización (índice actual de evaluación para TdP en drogas antiarrítmicas); (4) Proveer un clasificador que complemente los estudios actuales a fin de aportar al desarrollo de terapias farmacológicas seguras.

## 7.1. Introducción

En los últimos años, el descubrimiento de efectos proarrítmicos malignos, tales como la Torsades de Pointes (TdP), en diferentes agentes farmacológicos ha conducido al desarrollo de marcadores de viabilidad que permitan la evaluación de una droga antes de salir al mercado. Los mecanismos responsables de las arritmias severas han sido muy estudiados así como también su relación con las alteraciones en la dispersión ventricular. Esto ha llevado a una regulación internacional de drogas que obliga a las farmacéuticas a evaluar índices de dispersión como la medición de la prolongación del intervalo QT (o QTc: QT corregido por la frecuencia cardíaca) [115]. El intervalo QT, como se mencionó en el Capítulo 3, es un índice electrocardiográfico asociado al tiempo total de despolarización y repolarización ventricular. Si bien este tipo de legislación ha prevenido la venta de drogas con sustratos proarrítmicos en la última década, también ha desalentado el desarrollo de otros medicamentos seguros y beneficiosos como consecuencia del gran número de falsos positivos del método [109]. Otros índices como el  $T_{PE}$  (Capítulo 3), asociado a la heterogeneidad de la repolarización ventricular transmural, también ha probado ser buen biomarcador de alteraciones anómalas de dispersión [21]. Sin embargo, tal y como el intervalo QT, la sensibilidad de este tipo de índice temporal es aún inadecuada como resultado de la incertidumbre en el delineado del fin de la onda de repolarización ventricular (onda T). Asimismo, se han observado efectos proarrítmicos en muchas drogas que no alteran ni el  $T_{PE}$  ni el QT [102].

En este contexto, ha sido resaltada por los organismos internacionales [115] la necesidad de complementar los estudios actuales con índices más sensibles a fin de optimizar las estrategias terapéuticas. En este capítulo, se proponen nuevos cardiomarcadores de velocidad obtenidos a través del espacio de cuaterniones (Capítulo 4), que evalúan la dinámica del vector eléctrico de forma no invasiva para la detección de cambios anómalos en la dispersión ventricular. Mediante un modelo de corazón *in-vitro* bajo efectos

de d-Sotalol, una droga conocida por sus efectos secundarios proarrítmicos [42], se analizan las velocidades lineal y angular del vector eléctrico cardíaco y su relación con una señal XYZ construida a partir de un espacio mapeado con 30 electrodos. Se busca así poder observar características diferenciales entre la condición normal y la condición afectada por la droga. Dada la relevancia de la velocidad de conducción y la no-uniformidad de la excitabilidad de los potenciales de acción miocárdicos en la inducción de arritmias malignas [23], se hipotetiza que los cardiomarcadores extraídos de las velocidades del vector eléctrico cardíaco serán de utilidad para la detección de efectos anormales en la dispersión ventricular. También se hipotetiza, que dada la robustez de los índices de velocidad, se puede definir un parámetro más sensible que represente la misma información provista por el intervalo QT.

## 7.2. Materiales y métodos

### 7.2.1. Población de estudio

Los estudios llevados a cabo en este capítulo, emplean la base de datos descrita en la Sección 2.5. La población consta de 11 registros de corazones de conejo que se encuentran individualmente inmersos en una cámara cilíndrica que simula el tórax del animal. La matriz L de 5x6 electrodos equiespaciados obtiene registros unipolares numerados hacia la derecha y hacia abajo como indica la Figura 7.1a.

### 7.2.2. Representación espacial

Con el objeto de evaluar las alteraciones en la dinámica del vector cardíaco causadas por el suministro de d-Sotalol, se construye una representación tridimensional. Como se observa en la Figura 7.1b, de la información recolectada por los 30 electrodos de la matriz L, se reconstruye la proyección de la actividad eléctrica en cada eje coordenado a partir de las siguientes expresiones:

- Las diferencias entre las derivaciones de la derecha y de la izquierda constituyen la proyección de la actividad eléctrica cardíaca sobre el

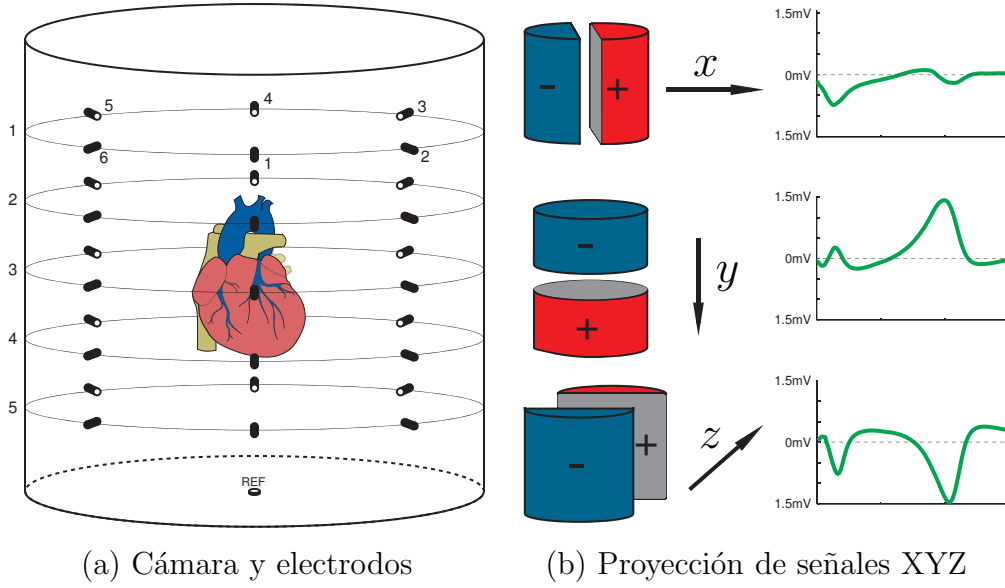


Figura 7.1: Diagrama del dispositivo experimental. (a) La cámara es de 10cm de alto x 10cm de diámetro. Los electrodos son de Ag-AgCl de 2mm de diámetro. La matriz  $L$  de 5x6 electrodos se numera hacia la derecha y hacia abajo, como se indica en la figura. REF es el electrodo de referencia; (b) La construcción de la información espacial se realiza a partir de la matriz  $L$ : Las diferencias entre los electrodos derechos e izquierdos constituyen la proyección de la actividad eléctrica sobre el eje  $x$ . Además, los electrodos inferior-superior definen el eje  $y$ , mientras que los electrodos posterior-anterior definen el eje  $z$ .

eje  $x$ . Esta proyección se obtiene como:

$$\mathbf{x} = \frac{\sum_{i=1}^5 \left( \sum_{j=(2,3)} L_{ij} - \sum_{j=(5,6)} L_{ij} \right)}{20} \quad (7.1)$$

- La proyección de la actividad eléctrica sobre el eje  $y$ , se computa como las diferencias entre las derivaciones inferiores y superiores, como sigue:

$$\mathbf{y} = \frac{\sum_{j=1}^6 \left( \sum_{i=(4,5)} L_{ij} - \sum_{i=(1,2)} L_{ij} \right)}{24} \quad (7.2)$$

- Finalmente, las diferencias entre las derivaciones posteriores y anteriores definen la proyección de la actividad eléctrica sobre el eje  $z$ , la

cual se calcula como:

$$\mathbf{z} = \frac{\sum_{i=1}^5 \left( \sum_{j=(3,4,5)} L_{ij} - \sum_{j=(6,1,2)} L_{ij} \right)}{30} \quad (7.3)$$

donde  $i$  refiere a las filas y  $j$  a las columnas de la matriz  $L$  de 5x6 señales. Cabe destacar que dada la uniformidad en la distribución de los electrodos, las proyecciones vectoriales normales a cada eje se compensan entre sí.

### 7.2.3. Características dinámicas

Con la representación vectorial mostrada en las Ecuaciones 7.1, 7.2 y 7.3, se pueden obtener varios índices asociados tanto a la depolarización ventricular (bucle del complejo QRS) como a la repolarización ventricular (bucle de onda T). En este trabajo, se seleccionan los principales índices de dispersión actuales que fueron descritos en el Capítulo 3 tanto temporales como morfológicos: QT,  $T_{PE}$ , áreas absolutas y redondez del bucle. Luego, se computan las velocidades lineal y angular del vector eléctrico cardíaco tal y como se explicó en el Capítulo 4. Finalmente, se extraen los cardiomarcadores asociados a las áreas, redondez y máximos de cada bucle de velocidad.

### Índices de la dinámica de la heterogeneidad

Las señales absolutas (es decir la norma 2) de los registros XYZ y ambas velocidades, pueden ser evaluadas en términos de sus **areas**. Como se muestra en la Ec. 7.4, las áreas se computan tanto para el complejo QRS como para la onda T.

$$\begin{cases} A_{XYZ}^l = \sum_{\forall n \in l} \|XYZ_n\|_2 \\ A_v^l = \sum_{\forall n \in l} \|v_n\|_2 \\ A_\omega^l = \sum_{\forall n \in l} \|\omega_n\|_2 \end{cases} \quad (7.4)$$

donde  $l$  se reemplaza por  $Q$  en el cómputo del complejo QRS o  $T$  en el cómputo de la onda T.

Por otro lado, por medio de una descomposición en valores singulares de las señales (XYZ y velocidades), se computan el **primer y segundo**



**autovalor** relativo a la energía total:  $\lambda 1ET_{XYZ}^l$  y  $\lambda 2ET_{XYZ}^l$ ,  $\lambda 1ET_v^l$  y  $\lambda 2ET_v^l$ ,  $\lambda 1ET_\omega^l$  y  $\lambda 2ET_\omega^l$ . También se determina el cociente de dichos autovalores para cada señal a fin de evaluar los cambios en la **redondez** de cada bucle:  $\lambda 21_{XYZ}^l$ ,  $\lambda 21_v^l$  y  $\lambda 21_\omega^l$ .

Adicionalmente, se calculan los **máximos** de las velocidades.

$$\begin{cases} M_v^l = \max(\|v_n\|_2) \\ M_\omega^l = \max(\|\omega_n\|_2) \end{cases} \quad (7.5)$$

Aquí es importante resaltar que las ubicaciones del primer máximo en el complejo QRS y el último máximo del mismo latido en la onda T son utilizados para determinar un cómputo alternativo del tiempo total de despolarización y repolarización ventricular, el cual usualmente se obtiene con el intervalo QT. En esta tesis, a esta forma alternativa de índice se la ha denominado “ $QT_\omega$ ” y se computa como:

$$QT_\omega = \text{ÚLTIMO}_{\max}(\|\omega_n\|_2)^T - \text{PRIMER}_{\max}(\|\omega_n\|_2)^Q \quad (7.6)$$

Este índice tiene la ventaja de no depender de la determinación del fin de la onda T, el cual, como se mencionó en el Capítulo 3, siempre resulta un reto en relación a su incertidumbre. Un ejemplo del índice  $QT_\omega$  se muestra en la Fig. 7.2 para el conejo # 1.

Los índices clásicos QT y  $T_{PE}$  se obtienen en conjunto con los previamente mencionados a fin de comparar con el estado del arte. Se aplica para su cómputo un criterio *multiderivacional* para determinar los límites de las ondas:  $QRS_{on}$  es la marca más temprana y a la vez confiable del inicio del complejo QRS en cualquiera de las señales X, Y o Z, y  $T_{end}$  es la última y más confiable marca del fin de la onda T en el mismo latido. Se aplican las reglas de confianza mencionadas en otros trabajos [66]. En lo que respecta al pico de la onda T ( $T_{peak}$ ), se computa la mediana de las marcas obtenidas en las señales X, Y y Z.

$$\begin{cases} QT = T_{end} - QRS_{on} \\ T_{PE} = T_{end} - T_{peak} \end{cases} \quad (7.7)$$

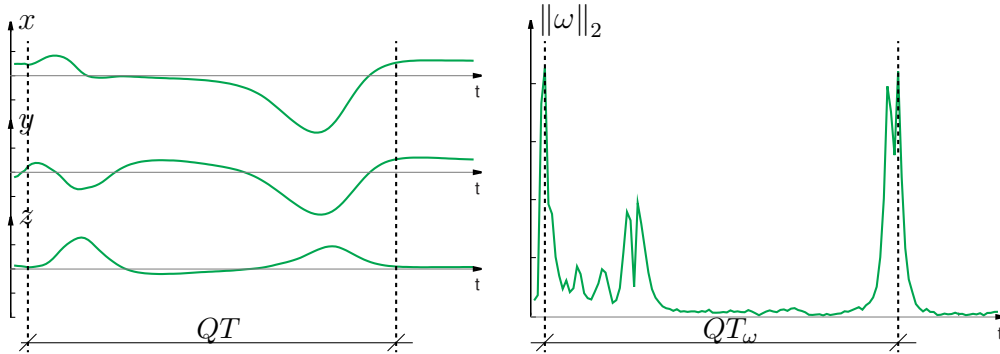


Figura 7.2: Determinación del intervalo QT (panel izquierdo) y el nuevo cardiomarcador  $QT_\omega$  (panel derecho) para el conejo # 01. En este último índice puede verse la simpleza en la determinación del fin de la repolarización a partir del último máximo.

#### 7.2.4. Análisis poblacional

Enfocándose ahora en las alteraciones de la dinámica inducidas por el suministro de d-Sotalol, se han usado dos métodos para la determinación de las características principales de heterogeneidad ventricular. Por un lado, usando una prueba de dos colas de Wilcoxon, se encuentran los índices con cambios estadísticamente significativos con respecto al valor en la condición de control (previo suministro de la droga). Por otro lado, se explotan varias técnicas del enfoque de aprendizaje de máquina para la selección de atributos. Esto último resulta una tarea fundamental para evitar el sobreajuste [60] que surge de la relación entre el número de experimentos y el número de índices previamente descritos. El objetivo es entonces reducir el número de atributos a los dos más significativos. En este último caso, la estrategia consiste en asignar rangos a cada atributo a partir de la combinación de los resultados obtenidos por varios algoritmos conocidos de selección de atributos.

En relación a estos algoritmos mencionados, se utilizó el *software* Weka [45] el cual tienen implementados los siguientes 7 métodos: CfsSubsetEva, CorrelationAttributeEval, GainRatioAttributeEval, InfoGainAttributeEval, OneRAttributeEval, ReliefAttributeEval, and SymmetricalUncertAttributeEval. Cada método se evalúa de dos formas: como un grupo de entrenamiento completo y como un desdoblamiento de 10 con validación cruzada. Esto resulta en 14 rangos de atributos. Se cuentan cuántas veces cada atributo se ubica en primer lugar y se le asignan 7 puntos; luego a la cantidad de veces que se ubicó un atributo en segundo lugar se le asignan 6

puntos, y así sucesivamente con los 7 métodos. El rango final se determina con la suma de los puntos totales.

Por último, los mejores índices se combinan con técnicas de aprendizaje de máquina a fin de determinar aquellas características clave que son capaces de diferenciar una condición de control de una bajo efectos de d-Sotalol. A lo largo de los años, decenas de métodos se han desarrollado y en general, no se puede definir de antemano cuál es el mejor para un determinado problema. Más aún, cada método requiere varios parámetros para ejecutarse y esto, tampoco puede anticiparse. Por lo tanto, se llevan a cabo aquí una serie de experimentos ejecutados desde Auto-weka a fin de encontrar el mejor clasificador con los mejores dos parámetros. WEKA toma todos los algoritmos de forma individual y emplea una optimización Bayesiana posterior [64]. Con este discriminador resultante, se puede lograr un índice que contribuye de forma no correlacionada con el intervalo QT. Esto podría proveer un resultado prometedor para la aplicación a la detección de cambios anómalos de heterogeneidad que podrían ser útiles para la definición de estándares en la evaluación de drogas por efectos proarrítmicos.

### 7.3. Resultados

Para el total de los experimentos se evaluaron los índices descriptos previamente en la Sección 7.2.3, tanto para la despolarización como para la repolarización ventricular. En cada caso, se tomaron 10 latidos representativos luego de 30 minutos de estabilización. Dada la reproducibilidad del experimento, no se observa variabilidad significativa entre latidos consecutivos según el método descripto en otros trabajos [13].

La Fig. 7.3 ilustra los parámetros que mostraron variaciones estadísticamente significativas de dispersión ventricular inducida por el suministro de d-Sotalol. Tanto en las ambas señales de velocidad como en la señal XYZ, se observó un crecimiento en sus máximos y áreas durante la fase de despolarización. En contraste con esto, la velocidad angular de la onda T reportó una reducción significativa de su área y pico máximo. En esta misma onda de repolarización, el área absoluta de la señal XYZ creció significativamente. También, la localización del máximo de velocidad angular mostró un desplazamiento hacia la derecha bajo los efectos de la droga. Esto último implica un incremento en el índice  $QT_{\omega}$ , el cual muestra la mayor significancia estadística. Como se esperaba, el intervalo QT se prolonga

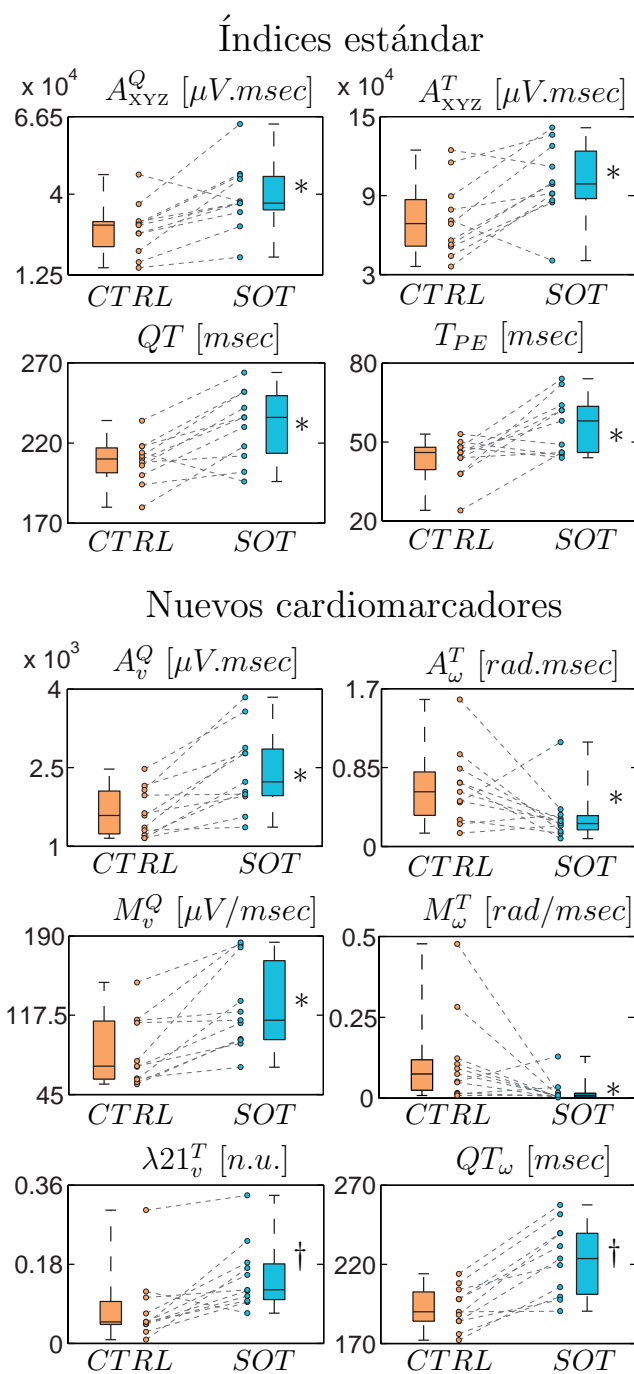


Figura 7.3: Índices estadísticamente significativos de control (CTRL) y d-Sotalol (SOT). Se muestran los puntos individuales de cada conejo. El nivel de significancia se marca como \* si  $p < 0,05$  y † si  $p < 0,01$ .

Índice	Ubicación							Puntos	Rango
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°		
$\lambda 21_v^T$	9	0	0	0	1	3	1	73	1
$QT_\omega$	3	1	4	5	1	0	0	70	2
$\lambda 2ET_v^T$	0	9	0	1	3	1	0	69	3
$\lambda 1ET_v^T$	0	1	6	5	1	0	1	59	4
$QT$	0	1	3	1	7	2	0	48	5
$T_{PE}$	0	2	1	2	1	8	0	44	6
$M_\omega^Q$	2	0	0	0	0	0	12	26	7

Cuadro 7.1: Rango de los mejores 7 atributos. Cada método de aprendizaje de máquina se evalúa de dos formas: como un grupo de entrenamiento completo y como un desdoblamiento de 10 con validación cruzada, resultando en 14 puntos de rango a asignar.

de una forma similar a la de  $QT_\omega$ . El  $T_{PE}$  muestra un incremento a nivel poblacional, pero un 30 por ciento de los casos muestra reducciones. Finalmente, el cociente de los primeros autovalores de la velocidad lineal en la onda T muestra un incremento en la redondez de este bucle de velocidad.

### 7.3.1. Atributos y clasificación

De acuerdo a lo mencionado en la Sección 7.2.4, los atributos clave se extraen del rango obtenido por puntaje. En la Tabla 7.1, se muestran todos los puntos sumados para cada atributo y los rangos finales. Entonces, se aplica un mecanismo de clasificación para investigar el mejor par de índices (  $QT_\omega$  ,  $\lambda 21_v^T$  ) obtenido en la preselección de atributos y en el análisis de significancia estadística (Figure 7.3). AUTO-Weka se ejecutó como se explicó previamente en la misma sección, resultando en los mejores 3 algoritmos que se muestran en la Tabla 7.2.

El mejor clasificador para este par fue el Modelo Logístico de Árbol (*Logistic Model Tree*). Este último es modelo de clasificación con un algoritmo asociado de entrenamiento supervisado que combina aprendizaje de regresión logística y un árbol de decisión [68]. Para las tareas de clasificación en estadística, el análogo de la regresión lineal es la regresión logística. Así, este método construye árboles de clasificación con funciones de regresión logística lineales. El modelo híbrido produce mejores predicciones y lleva más fácilmente a resultados positivos que el modelo individual.

Rango	Clasificador	Exactitud	Error medio absoluto
1	Logistic Model Tree	95 %	0,1739
2	Random Committee	82 %	0,1818
3	Adaboost M1	78 %	0,2299

Cuadro 7.2: Rango de los mejores tres algoritmos de clasificación usando el mejor par de atributos:  $QT_\omega$  y  $\lambda 21_v^T$ .

## 7.4. Discusión

Se ha presentado un enfoque novedoso para la evaluación de las características dinámicas de la dispersión ventricular a través de un estudio experimental en corazones aislados de conejo. Los cambios en la heterogeneidad son inducidos por el suministro de d-Sotalol, una droga conocida por sus efectos secundarios proarrítmicos [42]. La señal XYZ es reconstruida desde un mapeo de 30 electrodos equiespaciados y su dinámica se estudia con la perspectiva de los índices actuales y los nuevos cardiomarcadores de velocidad. Las técnicas de selección de atributos muestran una alta consistencia con los resultados estadísticos. El mejor par de atributos resultó estar integrado por  $QT_\omega$  y  $\lambda 21_v^T$ . A través de varios algoritmos de clasificación, el par pudo separar correctamente 21 de los 22 experimentos.

En cuanto a la velocidad lineal, los cambios resultaron significativos a causa de la fuerte relación que existe entre la no uniformidad de la velocidad de conducción y la excitabilidad en todas las fases del potencial de acción. El índice  $M_v^Q$  mostró incrementos de heterogeneidad durante la depolarización. La redondez del bucle de  $v$ ,  $\lambda 21_v^T$ , también se incrementó pero durante la repolarización ventricular. Esto implica un incremento global significativo de la dispersión en toda la señal de velocidad lineal. Las anomalías de esta señal en ambos bucles QRS y T, han sido previamente asociadas al riesgo cardíaco [28, 123].

El máximo de la velocidad angular durante la repolarización,  $\omega_M^T$ , surge en el final de la onda T. Su estudio resulta relevante ya que éste cuantifica la rapidez de giro del vector cardíaco en presencia de alteraciones en los caminos de conducción [30]. Se ha probado que estas alteraciones además de aparecer como consecuencia de daños u oclusiones anatómicas, también pueden surgir de modificaciones en las propiedades electrofisiológicas [23] como la alteración de la permeabilidad de los canales de potasio, efecto

observado en drogas antiarrítmicas. Esto incrementa la probabilidad de corrientes de reentrada, incrementando a la vez el riesgo de la aparición de arritmias malignas. Como puede verse en la Fig. 7.3 existe una reducción significativa del máximo de la velocidad angular en la onda T  $M_{\omega}^T$  junto con un corrimiento hacia la derecha. Claramente, este hecho influye sobre el incremento del índice  $QT_{\omega}$ , el cual constituye una medida alternativa de la duración total del proceso de despolarización y repolarización ventricular. Dado el alto valor de significancia y su alta correlación con el intervalo QT, este último índice ya representa una contribución significativa a los estándares actuales como una medida de baja incertidumbre de la prolongación en la duración de la actividad ventricular (Ver Fig. 7.2).

En lo que concierne a los cambios en el índice QT, bajo los efectos de un beta bloqueante como lo es el d-Sotalol, la duración del intervalo se incrementa acompañado de un aumento relativo del  $T_{PE}$ . Sin embargo, este último, usualmente asociado a la repolarización transmural (Capítulo 3), presenta reducciones en 3 casos ( $\sim 28\%$ ); esto podría indicar que parte de las alteraciones de la heterogeneidad ventricular ocurren durante la fase de despolarización (complejo QRS) o durante la primera mitad de la onda T (proceso principalmente dominado por la repolarización base-apex).

Finalmente, de acuerdo a los resultados observados en la Fig. 7.3, como consecuencia del suministro de la droga, las áreas absolutas de la onda T y el complejo QRS se incrementan significativamente. En este sentido, la prolongación de los potenciales de acción incrementarían las magnitudes instantáneas de la señal XYZ. Aquí, nuestros resultados concuerdan con otros obtenidos previamente [13, 129].

## 7.5. Conclusiones

Por medio de un procedimiento experimental, se han mostrado características dinámicas diferenciales que se extraen a partir de cardiomarcadores de velocidad, algunos de los cuales pueden ser muy útiles para la cuantificación del riesgo de arritmias. En particular, se han encontrado características distintivas que permiten la separación de las poblaciones de control de aquellas que reciben el suministro de d-Sotalol. Finalmente, Se ha expuesto un novedoso índice que representa una alternativa robusta a la medida del intervalo QT, el cual es el índice actual para la regulación internacional de medicamentos. Estas ideas representan una contribución al desarrollo futuro de terapias antiarrítmicas seguras.

# Capítulo 8

## Conclusiones generales

A lo largo de la presente memoria, principalmente en los Capítulos 3, 4, 5 y 7, se discutieron y concluyeron los aspectos centrales de los trabajos involucrados en la tesis doctoral. Se discuten finalmente en este Capítulo, las ideas y aportes generales al estado del arte y las líneas actuales y futuras asociadas.

### 8.1. Aportes a la definición de dispersión ventricular

Como se ha descrito detalladamente, la dispersión ventricular es entendida como el conjunto de las heterogeneidades que surgen en los potenciales de acción de los ventrículos a causa del proceso fisiológico normal. Empleando el electrocardiograma (ECG) o el vectorcardiograma (VCG), la dispersión puede ser medida, principalmente en la onda T, vinculada a la repolarización ventricular. Para distintas enfermedades cardíacas se han observado alteraciones anómalas de la dispersión a través del procesamiento digital del ECG y del VCG. Sin embargo, para los mismos fenómenos fisiológicos, ya sean sanos o patológicos, que forman la base de dichas alteraciones, existen grandes diferencias entre los resultados de distintos autores. El objetivo inicial, por este motivo, fue caracterizar la dinámica de la dispersión en condiciones normales. Empleando índices temporales, espaciales y morfológicos, se encontraron las propiedades que definen la medida de la heterogeneidad ventricular cuando se inducen cambios en la frecuencia del corazón.



Las alteraciones temporales mostraron que los cambios que la mayoría de los autores han observado en el QT son debidos a las alteraciones de dispersión en el ancho de la onda T:  $T_W$ . El  $T_W$  representa el tiempo total de repolarización de los dos ventrículos y se forma con las diferencias temporales en la fase 2 de los potenciales de acción. Por otra parte, se observó que la duración de la onda T tardía:  $T_{PE}$ , permanecía constante mientras que la duración de la onda T temprana:  $T_{OP}$ , variaba en los mismos términos que el  $T_W$ . Así, como los trabajos experimentales han observado que el fin de la onda T temprana (pico de la onda T) representa la finalización de la repolarización de los tejidos ventriculares exteriores, se concluye que es la fase de repolarización epicárdica la responsable principal de los cambios en la dispersión provocados por la abrupta variación de la frecuencia cardíaca.

Por otro lado, esta conclusión se ve respaldada por los índices morfológicos, que mostraron que el pico de la onda T presenta una reducción en amplitud:  $T_A$  y un desplazamiento hacia el complejo QRS. Conjuntamente, ambas pendientes de subida:  $S_{ET}$  y de bajada:  $S_{LT}$ , reducen sus valores para mantener constante la relación de áreas. Esta relación queda a su vez validada por el estudio espacial a través de la relación de energía entre ambas mitades de la onda T.

La definición de índices espaciales y morfológicos resulta de especial interés desde el punto de vista que no requieren una precisión alta para su determinación. Los índices temporales como  $T_W$  o  $T_{PE}$ , muy estudiados actualmente, requieren de la definición correcta con muy baja incertidumbre del fin de la onda T, lo cual representa un desafío numérico aparentemente inalcanzable.

Finalmente, se mostró que un correcto estudio de riesgo basado en alteraciones de dispersión debe considerar las características etarias. Pudo verse que los cambios abruptos en el ciclo cardíaco  $RR$  inducidos por el movimiento de la camilla, se producen con un tiempo de establecimiento mucho más rápido conforme la edad del sujeto aumenta. Como contrapartida, los marcadores de dispersión presentan cambios mucho más lentos en los sujetos adultos en comparación con los sujetos jóvenes. Un estricto conocimiento de las medidas normales de dispersión resulta de gran utilidad para la definición de sanidad de un paciente, ya que un estudio con valores que se alejan de los rangos reportados debería sugerir un estudio más profundo de riesgo cardíaco.

## 8.2. Aportes a la dinámica cardíaca

Apuntando consiguientemente al estudio de sujetos con patologías coronarias, se abordó de lleno con la condición con mayor probabilidad de desatar arritmias malignas: el síndrome coronario agudo. Se caracteriza aquí la dispersión pero desde el punto de vista de la cinemática de la punta del vector eléctrico cardíaco con el objetivo de acceder a las alteraciones patológicas que surgen en el infarto agudo de miocardio. Se define en el espacio cuaterniónico una metodología para medir las velocidades representativas del dipolo eléctrico. El enfoque del cuaternión representa una ventaja notable respecto de las metodologías actuales ya que presenta una robustez numérica significativa y es independiente de las marcas de inicio y fin de la onda T.

Con la hipótesis de que las alteraciones de conducción que aparecen en el infarto de miocardio se debían poder medir desde el VCG como alteraciones de la rapidez, se definió el índice ICVV con una combinación lineal de las velocidades. Los resultados obtenidos confirmaron la hipótesis mostrando un par sensibilidad/especificidad del 98%/100%, superando por mucho los valores del estado del arte. En este sentido, son requeridos futuros estudios con múltiples bases de datos que validen los resultados y ajusten de forma fina los parámetros requeridos. Sin embargo, se pone aquí un aporte novedoso y descorrelacionado de lo que se conoce que promete una mejora sustancial de los diagnósticos computarizados.

Asimismo, con estos resultados obtenidos se creó la hipótesis adicional que preveía que los aumentos de la resistividad en las *uniones gap* entre miocitos que sucede durante la hipoxia isquémica, deberían inducir alteraciones visibles de las velocidades del vector cardíaco. Esto permitiría también que se diagnostique tempranamente el síndrome coronaria agudo antes de llegar a la etapa de infarto. Tal y como se esperaba, los resultados mostraron que los desvíos y reducciones de corrientes en zonas isquémicas inducían resultantes de menor valor que se expresan en el VCG como disminuciones de velocidad. La validación de este estudio se hizo incluso con bases de datos independientes para demostrar la reproducibilidad. Finalmente, no sólo se logró la detección de isquemia sino también, la determinación de patrones característicos de velocidad angular que permiten la identificación de la zona afectada.

Por otra parte, se desarrolló una mejora de este algoritmo basada en la creación de una novedosa red neuronal cuaterniónica con realimentación

temporal. Este algoritmo permite reemplazar una de las peculiaridades más discutibles del método, el promediado de señales, el cual sugiere un efecto pasa bajos que podría permitir una pérdida de información. El aporte que realiza esta red es codificar la información de la dinámica permitiendo el diseño de índices con menor cantidad de parámetros.

Por último, empleando estas técnicas novedosas, se diseñaron cardiomarcadores de velocidad para la cuantificación de las alteraciones anómalas producidas por el efecto de una droga antiarrítmica. Estos cardiomarcadores muestran una gran robustez y una muy alta sensibilidad, pudiendo separar en un 95 % la población de control de la que recibió el suministro de droga. Adicionalmente, un resultado de lo más destacado es la definición del índice  $QT_{\omega}$ , el cual representa una medida robusta y de mayor exactitud que el intervalo QT. En base a esto, se requerirán futuras investigaciones que evalúen la viabilidad de este índice para su uso en la regulación de medicamentos y su aporte al desarrollo seguro de terapias antiarrítmicas.

Estas metodologías son cruciales ya que abrirían paso a la posibilidad de diagnósticos certeros y tempranos, que permitan el desarrollo de tratamientos adecuados e impedirían a su vez, la medicación innecesaria en caso de falsos positivos. Además, estas aplicaciones serían muy simples para embeber en registradores Holter (ECG y VCG de larga duración) los cuales podrían ser adquiridos en hospitales de bajos recursos, logrando una mejora sustancial en la medicina preventiva poblacional.

### 8.3. Líneas futuras

Como resultado de las investigaciones que fueron llevadas a cabo en el marco de esta tesis, surgieron nuevas líneas de investigación que se encuentran actualmente en vías de desarrollo o que se desarrollarán a la brevedad como continuidad de la temática.

- **Estudio sobre el surgimiento de arritmias malignas producto del suministro de drogas:** Tal y como se mostró en el Capítulo 7, uno de los orígenes más comunes de las arritmias malignas, en particular la Torsades de Pointes, es el consumo de fármacos. Este efecto altamente perjudicial no sólo es producido por drogas antiarrítmicas sino también por muchos otros tipos de drogas, como ser diuréticos, analgésicos o antibióticos. En esta tesis se desarrolló un experimento en corazón aislado de conejo que mostró resultados muy importantes como ser el surgimiento de un índice más sensible que el intervalo QT. A partir de lo observado, se puede hipotetizar que la dinámica de la dispersión puede ser una herramienta de definición de características proarrítmicas que ayuden al desarrollo de estrategias terapéuticas en seres humanos. Para este estudio, se consiguieron por medio de la aprobación de un proyecto internacional vinculado a esta tesis presentado ante las autoridades de Telemetric and Holter ECG Warehouse University of Rochester Medical Center, varias bases de datos de registros humanos bajo tratamiento con diferentes tipos de drogas (antiarrítmicas entre otras). En estos registros se incluyen mediciones de larga duración con surgimiento de Torsades de Pointes. Se buscará a futuro poder evaluar los biomarcadores en seres humanos y evaluar posibles pruebas de rutina para la determinación de riesgo de disparo de arritmias malignas.
- **Desarrollo de una red neuronal cuaterniónica no dividida:** La mejora presentada en el Capítulo 6 resaltó la ventaja de un mecanismo de aprendizaje automático de patrones con información temporal. Sin embargo, aún queda pendiente una limitación: el uso de la arcotangente de tipo dividida como función de decisión. Algunas críticas existen a estas funciones en el espacio cuaterniónico, en las cuales se sugiere el uso de funciones completamente cuaterniónicas. Este desarrollo se está realizando en paralelo con la presentación de esta memoria. Representa una complejidad matemática mucho más destacada pero los primeros resultados muestran un cambio significativo sobre lo observado en la red de tipo dividido. Se piensa que

una red de este estilo combinada con la metodología propuesta podrá alcanzar los niveles más altos de eficiencia con un mínimo número de parámetros.

## 8.4. Publicaciones derivadas de esta tesis

### 8.4.1. Artículos en revistas

- **Cruces, P.**, and Arini, P. A novel method for cardiac vector velocity measurement: Evaluation in myocardial infarction. *Biomed Signal Proc and Control* 28 (2016), 58-62. [24]
- **Cruces, P.**, and Arini, P. Quaternion-based study of angular velocity of the cardiac vector during myocardial ischaemia. *Int J Cardiol* 248 (2017), 57-63. [26]
- **Cruces, P.**, Correa, R., Laciari Leber, E., and Arini, P. Quaternion neural network with temporal feedback calculation: Application to cardiac vector velocity during myocardial infarction. *Revista Argentina de Bioingeniería* 21, 2 (2017). [29]
- **Cruces, P.**, Torkar, D., and Arini, P. Velocity cardiomarkers of ventricular heterogeneity based on quaternion methods. *Signal processing (Enviado - en revisión)*.

### 8.4.2. Artículos en congresos internacionales

- **Cruces, P.**, Bonomini, M., Teperino, M., Mincholé, A., Laguna, P., and Arini, P. Normal ventricular repolarization dispersion range with abrupt heart rate changes. *Computing in Cardiology* 41 (2014), 377-380. [27]
- **Cruces, P.**, Teperino, M., Mincholé, A., Laguna, P., Bonomini, M., and Arini, P. Characterization of the temporal evolution of the ecg indices under abrupt heart rate changes in healthy subjects. *CLAIB, Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica* (2014). [30]
- Teperino, M., Bonomini, M., **Cruces, P.**, and Arini, P. Dynamic response of electrocardiographic indices during abrupt heart rate changes - comparison between young and middle-aged subjects. *BIOSIGNALS, International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing (part of BIOSTEC)* (2015). [102]

### 8.4.3. Artículos en congresos nacionales

- Teperino, M., **Cruces, P.**, Bonomini, M., and Arini, P. Dynamic response of temporal and spatial ventricular repolarization dispersion indices during abrupt heart rate changes. Congreso RPIC (2013). [103]
- **Cruces, P.**, Bonomini, M., Teperino, P., and Arini, P. Effects of aging on the autonomic modulation of the ventricular repolarization dispersion. SABI, Sociedad Argentina de Bioingeniería (2015). [28]

### 8.4.4. Partes de libro

- **Cruces, P.**, and Arini, P. Metodología de alta sensibilidad para diagnóstico de infartos. En libro: Investigación, vinculación y transferencia, vol. 1. SecID- FIUBA, 2017. [25]

## 8.5. Abreviaturas

- $A_{ET}$  Area of early T-wave (área de la onda T temprana)
- $A_{LT}$  Area of late T-wave (área de la onda T tardía)
- $A_T$  Total area of T-wave (área total de la onda T)
- AV Aurículo-ventricular
- DRV Dispersión de la repolarización ventricular
- ECG Electrocardiograma
- $E_{ET}$  Energy of early T-wave (Energía de la onda T temprana)
- $E_{LT}$  Energy of late T-wave (Energía de la onda T tardía)
- $E_T$  Energy of T-wave (Energía de la onda T)
- ETWR Early T-wave residuum (Residuo de la onda T temprana)
- ICVV Index of cardiac vector velocity (índice de velocidad del vector cardíaco)
- ID Ischaemia detector (detector de isquemia)
- $\lambda_{1ET}$  Primer autovalor de la onda T temprana
- $\lambda_{21ET}$  Relación de autovalores onda T temprana
- $\lambda_{1LT}$  Primer autovalor de la onda T tardía
- $\lambda_{21LT}$  Relación de autovalores onda T tardía
- $\lambda_{1T}$  Primer autovalor de la onda T
- $\lambda_{21T}$  Relación de autovalores onda T
- LTWR Late T-wave residuum (Residuo de la onda T tardía)
- $QT$  QRS-complex to T-wave end (tiempo del complejo QRS al fin de la onda T)
- $RA_{ETT}$  Ratio of T-wave area (Relación área de la onda T)
- RNCT Red neuronal cuaterniónica con realimentación temporal



- $RR$  R-wave to R-wave (ciclo cardíaco: tiempo de onda R a onda R)
- $S_{ET}$  Slope early T-wave (pendiente ascendente de la onda T)
- $S_{LT}$  Slope late T-wave (pendiente descendente de la onda T)
- $T_A$  T-wave Amplitude (amplitud de la onda T)
- $\tilde{T}^{ABS}$  Onda T absoluta
- TBP Tradicional perceptrón con Back Propagation
- TdP Torsades de Pointes
- $T_{END}$  T-wave end (fin de la onda T)
- $T_{ON}$  T-wave onset (inicio de la onda T)
- $T_{OP}$  T-wave onset-to-peak (onda T tiempo de inicio al pico)
- $T_{PE}$  T-wave peak-to-end (onda T tiempo del pico al fin)
- $T_{PEAK}$  T-wave peak (pico de la onda T)
- $\Theta_D$  Demora inicial
- $t_r$  Response time (tiempo de respuesta)
- $T_W$  T-Wave Width (ancho de la onda T)
- TWR T-wave residuum (Residuo de la onda T)
- VCG Vectorcardiograma

# Bibliografía

- [1] ACAR, B., YI, G., HNATKOVA, K., AND MALIK, M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. *Med Biol Eng Comput* 37 (1999), 574–584.
- [2] AHMED, N., CARRICK, D., LAYLAND, J., OLDROYD, K., AND BERRY, C. The role of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in acute myocardial infarction (AMI). *Heart Lung Circ* 22, 4 (2013), 243–255.
- [3] ALMEIDA, R., MARTÍNEZ, J., ROCHA, A., AND LAGUNA, P. Multilead ECG delineation using spatially projected leads from wavelet transform loops. *IEEE Trans on Biomed Eng* 56, 8 (2009), 1996–2005.
- [4] ALPERT, J., THYGESEN, K., ANTMAN, E., AND BASSAND, J. Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36, 3 (2000), 959–969.
- [5] AMLIE, J. Dispersion of repolarization. A basic electrophysiological mechanism behind malignant arrhythmias. *European Heart J* 18 (1997), 1200–1202.
- [6] ANDERSEN, M., XUE, J., GRAFF, C., KANTERS, J., TOFT, E., AND STRUIJK, J. New descriptors of T-wave morphology are independent of heart rate. *J of Electrocardiol* 41 (2008), 557–561.
- [7] ANTZELEVITCH, C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *European Journal of Clinical Investigation* 31 (2001), 555–557.

- [8] ANTZELEVITCH, C. Transmural dispersion of repolarization and the T wave. *Cardiovasc Res* 50, 3 (2001), 426–431.
- [9] ANTZELEVITCH, C. M cells in the human heart. *Circ Res* 106, 5 (2010), 815–817.
- [10] ANYUKHOVSKY, E., SOSUNOV, E., GAINULLIN, R., AND ROSEN, M. The controversial M cell. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10, 2 (1999), 244–260.
- [11] A.P., D., LAVIE, C., MILANI, R., SHAH, S., AND GILLILAND, Y. Clinical implications of left atrial enlargement: A review. *Ochsner J* 9, 4 (2009), 191–196.
- [12] ARINI, P., BAGLIVO, F., MARTÍNEZ, J., AND LAGUNA, P. Evaluation of ventricular repolarization dispersion during acute myocardial ischemia: spatial and temporal ECG indices. *Med Biol Eng Comput* 52, 4 (2014), 375–391.
- [13] ARINI, P. D., BERTRÁN, G. C., VALVERDE, E. R., AND LAGUNA, P. T-wave width as an index for quantification of ventricular repolarization dispersion: Evaluation in an isolated rabbit heart model. *Biomed Signal Proc and Control* 3 (2008), 67–77.
- [14] ARINI, P. D., MARTÍNEZ, J. P., AND LAGUNA, P. Evolution of T wave width during severe ischemia generated by Percutaneous Transluminal Coronary Artery. *IEEE Proceeding Computers in Cardiology - XXXIII International Conference on Computers in Cardiology - Valencia, SPAIN 33* (2006), 713–716.
- [15] ARINI, P. D., VALVERDE, E. R., BERTRÁN, G. C., AND LAGUNA, P. Quantification of ventricular repolarization dispersion on the electrocardiogram by means of T wave duration. *XXXI Int Conf in Comp in Cardiol, IEEE Comp Soc 31* (september 2004), 757–760.
- [16] BARSKY, B., Ed. *Rethinking Quaternions. Theory and Computation*. Morgan & Claypool, California, 2010.
- [17] BIAGETTI, M. O., ARINI, P. D., VALVERDE, E. R., BERTRÁN, G. C., AND QUINTEIRO, R. A. Role of dipolar and non dipolar components of the T wave in determining the T wave resuduum in an isolated rabbit heart model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15, 3 (2004), 311–324.

- [18] BONOMINI, M., CORIZZO, S., LAGUNA, P., AND ARINI, P. 2D ECG differences in frontal vs preferential planes inpatientsreferred for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Biom Signal Proc and Control* 11 (2014), 97–106.
- [19] BOUSSELJOT, R., KREISELER, D., AND SCHNABEL, A. Nutzung der ekg-sigaldatenbank cardiodat der ptb über das internet. *Bio-medizinische Technik* 1, 317 (1995).
- [20] BRENNAN, T. P., AND TARASSENKO, L. Review of T-wave morphology-based biomarkers of ventricular repolarization using the surface electrocardiogram. *Biomed Signal Proc and Control* 7 (2012), 278–284.
- [21] BROCKWAY, M., FOSSA, A., AND MASON, J. Comparison of two highly automated ECG algorithms for detection of drug-induced cardiac ion channel block. *Clin Pharmacol Ther* (2017), doi: 10.1002/cpt.934.
- [22] BURN, J., AND HUKOVIĆ, S. Anoxia and ventricular fibrillation; with a summary of evidence on the cause of fibrillation. *Brit. J. Pharmacol.* 15 (1960), 67–70.
- [23] BURTON, F., AND COBBE, S. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc Res* 50 (2001), 10–23.
- [24] CAMM, A. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol* 237 (2017), 71–74.
- [25] COHEN, C., BEAN, B., COLATSKY, T., AND TSIEN, R. Tetrodotoxin block of sodium channels in rabbit purkinje fibers. *J Gen Physiol* 78 (1999), 383–411.
- [26] CORREA, R., ARINI, P., CORREA, L., VALENTINUZZI, M., AND LACIAR, E. Acute myocardial ischemia monitoring before and during angioplasty by a novel vectorcardiographic parameter set. *J Electrocardiol* 46 (2013), 635–643.
- [27] CORREA, R., ARINI, P., VALENTINUZZI, M., AND LACIAR, E. Novel set of vectorcardiographic parameters for the identification of ischemic patients. *Med Eng Phys* 35 (2013), 16–22.
- [28] CRUCES, P., AND ARINI, P. A novel method for cardiac vector velocity measurement: Evaluation in myocardial infarction. *Biomed Signal Proc and Control* 28 (2016), 58–62.

- [29] CRUCES, P., AND ARINI, P. *Metodología de alta sensibilidad para diagnóstico de infartos. En libro: Investigación, vinculación y transferencia*, vol. 1. SecID- FIUBA, 2017.
- [30] CRUCES, P., AND ARINI, P. Quaternion-based study of angular velocity of the cardiac vector during myocardial ischaemia. *Int J Cardiol* 248 (2017), 57–63.
- [31] CRUCES, P., BONOMINI, M., TEPERINO, M., MINCHOLE, A., LAGUNA, P., AND ARINI, P. Normal ventricular repolarization dispersion range with abrupt heart rate changes. *Computing in Cardiology* 41 (2014), 377–380.
- [32] CRUCES, P., BONOMINI, M., TEPERINO, P., AND ARINI, P. Effects of aging on the autonomic modulation of the ventricular repolarization dispersion. *SABI, Sociedad Argentina de Bioingeniería* (2015).
- [33] CRUCES, P., CORREA, R., LACIAR LEBER, E., AND ARINI, P. Quaternion neural network with temporal feedback calculation: Application to cardiac vector velocity during myocardial infarction. *Revista Argentina de Bioingeniería* 21, 2 (2017).
- [34] CRUCES, P., TEPERINO, M., MINCHOLE, A., LAGUNA, P., BONOMINI, M., AND ARINI, P. Characterization of the temporal evolution of the eeg indices under abrupt heart rate changes in healthy subjects. *CLAIB, Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica* (2014).
- [35] CUTLER, M., JEYARAJ, D., AND ROSENBAUM, D. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 32, 3 (2011), 174–180.
- [36] DI DIEGO, J. M., SUN, Z. Q., AND ANTZELEVITCH, C. Ito and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *A J Physiol* 271 (1996), H548.
- [37] EFRON, B. Bootstrap methods: Another look at the Jackknife. *Ann Stat* 7, 1 (1979), 1–26.
- [38] EINTHOVEN, W., FAHR, G., AND WAART, A. Über die richtung und die manifeste grösse der potentialschwankungen im menschlichen herzen und über den einfluss der herzlage auf die form des elektrokardiogramms. *Pflüger Arch. ges. Physiol.* 150 (1913), 275–315.

- [39] ELKO, P., AND ROWLANDSON, I. A statistical analysis of the ECG measurements used in computerized interpretation of acute anterior myocardial infarction with applications to interpretive criteria development. *J Electrocardiol* 25 (1992), 113–119.
- [40] ELKO, P., WEAVER, W., AND KUDENCHUK, P. The dilemma of sensitivity versus specificity in computer-interpreted acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 24 (1992), 2–7.
- [41] ENDRESEN, K., AND AMLIE, J. Electrical restitution and conduction intervals of ventricular premature beats in man: influence of heart rate. *PACE* 12 (1989), 1347–1354.
- [42] FARKAS, A., LEPRÁN, I., AND PAPP, J. Proarrhythmic effects of intravenous quinidine, amiodarone, D-sotalol, and almokalant in the anesthetized rabbit model of torsade de pointes. *J Cardiovasc Pharmacol* 39, 2 (2002), 287–297.
- [43] FAYN, J., RUBEL, P., PAHLM, O., AND WAGNER, G. Improvement of the detection of myocardial ischemia thanks to information technologies. *Int J Cardiol* 120 (2007), 172–180.
- [44] FRANK, E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation* 13 (1956), 737–749.
- [45] FRANK, E., HALL, M., AND WITTEN, I. *The WEKA Workbench. Online Appendix for Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. Morgan Kaufmann, 2016.
- [46] FULLER, M., SÁNDOR, G., PUNSKE, B., TACCARDI, B., MACLEOD, R., ERSHLER, P. R., GREEN, L. S., AND LUX, R. L. Estimates of repolarization dispersion from electrocardiographic measurements. *Circulation* 102 (2000), 685–691.
- [47] GARCÍA, J., LANDER, P., SÖRNMO, L., OLMOS, S., AND WAGNER, G. LAGUNA, P. Comparative study of local and Karhunen-Loève-Based ST-T indexes in recording from human subjects with induced myocardial ischemia. *Comp and Biomed Res* 31 (1998), 271–292.
- [48] GESELOWITZ, D. Dipole theory in electrocardiography. *Am J Cardiol* 14, 3 (1964), 301–306.

- [49] GOLDBERGER, A., AMARAL, L., GLASS, L., HAUSDORFF, J., IVANOV, P., MARK, R., MIETUS, J., MOODY, G., PENG, C.-K., AND STANLEY, H. Physiobank, Physiokit, and Physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 101, 23 (2000), e215–e220.
- [50] HAN, J., AND MOE, G. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circulation Res* 14 (1964), 44–60.
- [51] HASAN, M., ABBOTT, D., AND BAUMERT, M. Beat-to-beat vectorcardiographic analysis of ventricular depolarization and repolarization in myocardial infarction. *PLoS ONE* 7, 11 (2012), 1–10.
- [52] HERRING, N., AND PATERSON, D. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: Past, present and future. *Q J Med* 99 (2006), 219–230.
- [53] HOEKSTRA, J., O’NEILL, B., PRIDE, Y., LEFEBVRE, C., DIERCKX, D., PEACOCK, W., FERMAN, G., GIBSON, C., PINTO, D., GIGLIO, J., CHANDRA, A., CAIRNS, C., KONSTAM, M., MASSARO, J., AND KRUCOFF, M. Acute detection of ST-elevation myocardial infarction missed on standard 12-lead ECG with a novel 80-lead real-time digital body surface map: Primary results from the multicenter OCCULT MI trial. *Ann Emerg Med* 54, 6 (2009), 780–788.
- [54] HOPENFELD, B., STINSTRAL, J., AND MACLEOD, R. The effect of conductivity on ST-segment epicardial potentials arising from subendocardial ischemia. *Ann Biomed Eng* 33 (2005), 751–763.
- [55] HUANG, J.-H., LIN, Y.-Q., PAN, N.-H., AND CHEN, Y.-J. Aging modulates dispersion of ventricular repolarization in the very old of the geriatric population. *Heart Vessels* 25 (2010), 500–508.
- [56] HURD II, H., STARLING, M., CRAWFORD, M., DLABAL, P., AND O’ROURKE, R. Comparative accuracy of electrocardiographic and vectorcardiographic criteria for inferior myocardial infarction. *Circulation* 63, 5 (1981), 1025–1029.
- [57] ISOKAWA, T., KUSAKABE, T., MATSUI, N., AND PEPPER, F. Quaternion neural network and its application. *Lecture Notes in Computer Science* 2774 (2003), 1–7.

- [58] ISOKAWA, T., NISHIMURA, H., KAMIURA, N., AND MATSUI, N. Dynamics of discrete-time quaternionic hopfield neural networks. *Lecture Notes in Computer Science 4668* (2007), 848–857.
- [59] JAVIDI, S., CHEONG, C., AND MANDIC, D. Fast independent component analysis algorithm for quaternion valued signals. *IEEE Transactions on Neural Networks 22*, 12 (2011), 1967–1978.
- [60] JIE, C., JIAWEI, L., SHULIN, W., AND SHENG, Y. Feature selection in machine learning: A new perspective. *Neurocomp 300* (2018), 70–79.
- [61] KATZ, A. *The ischaemic heart*. Raven Press, New York, 1992.
- [62] KOBAYASHI, M. Global hyperbolic hopfield neural networks. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences 99*, 12 (2016), 2511–2516.
- [63] KORS, J. A., VAN HERPEN, G., AND VAN BEMMEL, J. H. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J 11* (1990), 1083–1092.
- [64] KOTTHOFF, L., THORNTON, C., HOOS, H., HUTTER, F., AND LEYTON-BROWN, K. Auto-weka 2.0: automatic model selection and hyperparameter optimization in weka. *J Machine Learning Res 18*, 1 (2017), 826–830.
- [65] KUIPERS, J. *Quaternions and rotation sequences: A primer with applications to orbits, aerospace and virtual reality*. Princeton University Press, 1999, ch. 5, pp. 103–139.
- [66] LAGUNA, P., JANÉ, R., AND CAMINAL, P. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with the CSE. *Comp Biomed Res 27* (1994), 45–60.
- [67] LAGUNA, P., AND SÖRNMO, L. The STAFF III ECG database and its significance for methodological development and evaluation. *J electrocardiol 47* (2014), 408–417.
- [68] LANDWEHR, N., HALL, M., AND FRANK, E. Logistic model trees. *Machine Learning 59* (2005), 161–205.



- [69] LANGLEY, P., DI BERNARDO, D., AND MURRAY, A. Quantification of t wave shape changes following exercise. *J of Pac and Clin Electrophysiol* 25, 8 (2002), 1230–1234.
- [70] LAU, C., FREEDMAN, A., FLEMING, S., MALIK, M., CAMM, A., AND WARD, D. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 22, 1 (1988), 67–72.
- [71] LÁZARO, J., GIL, E., BAILÓN, R., MICHOLÉ, A., AND LAGUNA, P. Deriving respiration from photoplethysmographic pulse width. *Med Biol Eng Comput* 51 (2013), 233–242.
- [72] MACFARLANE, P., VAN OOSTEROM, A., PAHLM, O., KLIGFIELD, P., JANSE, M., AND CAMM, J., Eds. *Comprehensive Electrocardiology*, vol. 3. Springer, 2011, ch. 23, pp. 1108–1112.
- [73] MALIK, M., ACAR, B., GANG, Y., YAP, Y. G., HNATKOVA, K., AND CAMM, A. J. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 11 (2000), 835–843.
- [74] MALIK, M., AND CAMM, A. J., Eds. *Spatial patterns of ST segment shift during myocardial ischaemia. In Dynamic Electrocardiographic.* Blackwell Futura, 2004.
- [75] MALIK, M., FÄRBOM, P., BATCHVAROV, V., HNATKOVA, K., AND CAMM, A. Relation between QT and RR intervals is highly individual among health subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 87, 3 (2002), 220–228.
- [76] MATHEMATICA, S., Ed. *A collection of papers in memory of Sir William Rowan Hamilton.* Scripta Mathematica Studies, 1945, ch. 5, pp. 37–49.
- [77] MENDIETA, J. Algoritmo para el delineado de señales electrocardiográficas en un modelo animal empleando técnicas avanzadas de procesamiento de señales. Electrical Engineering Thesis, Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.
- [78] MERRI, M., BENHORIN, J., ALBERTI, M., LOCATI, E., AND MOSS, A. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 80 (1989), 1301–1308.

- [79] MINCHOLÉ, A., SÖRNMO, L., AND LAGUNA, P. ECG-based detection of body position changes using a laplacian noise model. *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS* (2011), 6931–6934.
- [80] MINCHOLÉ, A., PUEYO, E., RODRIGUEZ, J. F., ZACUR, E., DOBLARÉ, M., AND LAGUNA, P. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Trans Biomed Eng* 58, 5 (2011), 1172–1182.
- [81] MINCHOLÉ LAPUENTE, A., MARTÍNEZ CORTES, J., ARINI, P., RISK, M., AND LAGUNA LASAOSA, P. T Wave Width alterations during valsalva maneuver in diabetic patients. *Comp in Cardiol* (2006), 709–712.
- [82] MOODY, G. B., AND MARK, R. G. Development and evaluation of a 2 lead ECG analysis program. *Comp in Cardiol* (1982), 39–44.
- [83] MURAMOTO, N., ISOKAWA, T., NISHIMURA, H., AND MATSUI, N. On processing three dimensional data by quaternionic neural networks. *IJCNN 1* (2013), 1–5.
- [84] NITTA, T. A quaternary version of the backpropagation algorithm. *Proceedings of IEEE International Conference on Neural Networks 5* (1995), 2753–2756.
- [85] OPIE, L. Products of myocardial ischemia and electrical instability of the heart. *J Am Coll Cardiol* 5 (1985), 162B–165B.
- [86] OPTHOF, T., CORONEL, R., WILMS-SCHOPMAN, F., PLOTNIKOV, A., SHLAPAKOVA, I., DANILO, P., ROSEN, M., AND JANSE, M. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm* 4 (2007), 341–348.
- [87] ORGANIZATION, W. H. Noncommunicable diseases country profiles. [www.who.int](http://www.who.int), 2014.
- [88] PAHLM, O., CASE, D., HOWARD, G., POPE, J., AND HAISTY, W. Decision rules for the ECG diagnosis of inferior myocardial infarction. *Comp Biomed Res* 23 (1990), 332–345.

- [89] PINTO, J., AND BOYDEN, P. Electrical remodeling in ischemia and infarction. *Cardiovasc Res* 42 (1999), 284–297.
- [90] POPE, J., AUFDERHEIDE, T., RUTHAZER, R., WOOLARD, R., FELDMAN, J., BESHANSKY, J., GRIFFITH, J., AND SELKER, H. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342, 16 (2000), 1163–1170.
- [91] POZNYAK, A. *Modelado Matemático de los Sistemas Mecánicos, Electricos y Electromecánicos*. Pearson, 2005, ch. 2, pp. 73–83.
- [92] PÉREZ RIERA, A., FERREIRA, C., FERREIRA FILHO, C., MENEGHINI, A., UCHIDA, A., SCHAPACKNIK, E., DUBNER, S., AND ZHANG, L. The enigmatic sixth wave of the electrocardiogram: the u wave. *Cardiol J* 15, 5 (2008), 408–421.
- [93] PÉREZ RIERA, A., UCHIDA, A., FERREIRA FILHO, C., MENEGHINI, A., FERREIRA, C., SCHAPACKNIK, E., DUBNER, S., AND MOFFA, P. Significance of vectorcardiogram in the cardiological diagnosis of the 21st century. *Clin Cardiol* 30 (2007), 319–323.
- [94] PRIORI, S., MORTARA, D., NAPOLITANO, C., DIEHL, L., PAGANINI, V., CANTÚ, F., CANTÚ, G., AND SCHWARTZ, P. Evaluation of the spatial aspects of T wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation* 96 (1997), 3006–3012.
- [95] PUEYO, E., SMETANA, P., CAMINAL, P., BAYES DE LUNA, A., MALIK, M., AND LAGUNA, P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans on Biomed Eng* 51, 9 (2004), 1511–1520.
- [96] ROMERO, D., MARTÍNEZ, J., LAGUNA, P., AND PUEYO, E. Ischemia detection from morphological QRS angle changes. *Physiol Meas* 37 (2016), 1004–1023.
- [97] ROWLANDSON, I., KUDENCHUK, P., AND ELKO, P. Computerized recognition of acute infarction: Criteria advances and test results. *J Electrocardiol* 23 (1990), 1–5.
- [98] RUMELHART, D., HINTON, G., AND WILLIAMS, R., Eds. *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition*, vol. 1. MIT Press/Bradford Books, 1986, ch. 8, pp. 317–362.

- [99] SAKAMOTO, Y., KOKUSHO, S., HIROKI, T., AND SANO, T. Depolarization phase of the spatial velocity electrocardiogram in normal and ventricular overloading. *J Electrocardiol* 6, 1 (1973), 19–26.
- [100] SALSEKAR, B., AND WADHWANI, A. Filtering of ECG signal using butterworth filter and its feature extraction. *Int J of Eng Sci and Tech* 4, 4 (2012), 1292–1298.
- [101] SANTALÓ, L. *Geometría proyectiva. pp. 41-46*. EUDEBA - Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966.
- [102] SHAH, R., AND HONDEGHEM, L. Refining detection of drug induced proarrhythmia: QT interval and TRIAD. *Heart Rhythm* 2 (2005), 758–772.
- [103] SHERIDAN, P., MARQUES, J., NEWMAN, C., HELLER, S., AND CLAYTON, R. Rate-dependent measures of repolarization predict inducibility of ventricular arrhythmias. *Eurospace* 12 (2010), 553–560.
- [104] SMETANA, P., BATCHVAROV, V., HNATKOVA, K., AND CAMM, A. Circadian rhythm of the corrected QT interval: Impact of different heart rate correction models. *PACE* 26, Pt. II (2003), 383–386.
- [105] SMETANA, P., SCHMIDT, A., ZABEL, M., HNATKOVA, K., FRANZ, M., HUBER, K., AND MALIK, M. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J of Electrocardiol* 44 (2011), 301–308.
- [106] SPERELAKIS, N., KURACHI, Y., TERZIC, A., AND COHEN, M., Eds. *Heart physiology and pathophysiology*. Academic Press, 2001.
- [107] STARC, V., AND SCHLEGEL, T. Change in angular velocity at the end of the QRS loop aids the electrocardiographic detection of acute inferior myocardial infarction. *Computing in Cardiology* 42 (2015), 601–604.
- [108] STARR, J., WAGNER, G., DRAFFIN, R., REED, J., WALATON II, A., AND SEHAR, V. Vectorcardiographic criteria for the diagnosis of anterior myocardial infarction. *Circulation* 53 (1976), 229–234.
- [109] STOCKBRIDGE, N., MORGANROTH, J., SHAH, R., AND GARNETT, C. Dealing with global safety issues: was the response to qt-liability

- of non-cardiac drugs well coordinated? *Drug safety* 36 (2013), 167–182.
- [110] SURAWICZ, B., CHILDERS, R., DEAL, B., AND GETTES, L. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part III. *Circulation* 119 (2009), e235–e240.
- [111] TELEMETRIC, AND HOLTER ECG WAREHOUSE. Intercity Digital Electrocardiogram Alliance (IDEAL) Database. <http://theproject.org/Database/E-HOL-03-0202-003.html>.
- [112] TELEMETRIC, AND HOLTER ECG WAREHOUSE. Ischemia Monitoring and Mapping in the Emergency Department in Appropriate Triage and Evaluation of Acute Ischemic Myocardium (IMMEDIATE AIM) Database. <http://theproject.org/Database/E-HOL-12-0171-014.html>.
- [113] TEPERINO, M., BONOMINI, M., CRUCES, P., AND ARINI, P. Dynamic response of electrocardiographic indices during abrupt heart rate changes - comparison between young and middle-aged subjects. *BIOSIGNALS, International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing (part of BIOSTEC)* (2015).
- [114] TEPERINO, M., CRUCES, P., BONOMINI, M., AND ARINI, P. Dynamic response of temporal and spatial ventricular repolarization dispersion indices during abrupt heart rate changes. *Congreso RPIC* (2013).
- [115] COMMITTEE FOR HARMONIZATION, I. Guidance for industry E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. <http://www.fda.gov/>, 2005.
- [116] DI BERNARDO, D., AND MURRAY, A. Explaining the T wave shape in the ECG. *Nature* 403 (2000), 40.
- [117] NOBLE, D., AND COHEN, I. The interpretation of the T wave of the electrocardiogram. *Cardiovasc. Res.* 12 (1978), 13–27.
- [118] THYGESEN, K., ALPERT, J., JAFFE, A., SIMOONS, M., B.R., C., AND WHITE, H. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33 (2012), 2551–2567.

- [119] TRÄGÅRDH, E., CLAESSON, M., WAGNER, G., ZHOU, S., AND PAHLM, O. Detection of acute myocardial infarction using the 12-lead ECG plus inverted leads versus the 16-lead ECG (with additional posterior and right-sided chest electrodes). *Clin Physiol Funct Imaging* 27 (2007), 368–374.
- [120] TRIPATHI, B., Ed. *High Dimensional Neurocomputing: Growth, Appraisal and Applications*, vol. 571. Springer, 2015, ch. 2, pp. 21–42.
- [121] UHANG, B., TOOK, C., AND MANDIC, D. Split quaternion nonlinear adaptive filtering. *Neural Networks* 23, 3 (2010), 426–434.
- [122] VAN HUYSDUYNEN, B., SWENNE, C., DRAISMA, H., ANTONI, M., VAN DE VOOREN, H., VAN DER WALL, E., AND SCHALIJ, M. Validation of ECG indices of ventricular repolarization heterogeneity: a computer simulation study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16, 10 (2005), 1097–1103.
- [123] WARNER, R., HILL, N., ROWLANDSON, I., MOOKHERJEE, S., AND SMULYAN, H. Importance of the distance and velocity of electrical forces in the diagnosis of inferior wall healed myocardial infarction: A vectorcardiographic study. *Am J Cardiol* 57 (1986), 725–728.
- [124] WEIL, M., OEHLER, M., SCHILLING, M., AND MAIER, L. First clinical evaluation of a novel capacitive ECG system in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 101 (2012), 165–174.
- [125] WILSON, F. N., JOHNSTON, F. D., ROSENBAUM, F., ERLANGER, H., KOSSMANN, C., HECHT, H., COTRIM, N., MENEZES DE OLIVEIRA, R., SCARSI, R., AND BARKER, P. The precordial electrocardiogram. *Am. Heart J.* 27 (1934), 19–85.
- [126] YAN, G., AND JACK, M. Electrocardiographic T wave: A symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles. *J of Cardiovasc Electrophysiol* 14 (2003), 639–640.
- [127] YOSHIDA, M., KUROE, Y., AND MORI, T. Models of Hopfield-type quaternion neural networks and their energy functions. *Int J Neural Syst* 15, 1-2 (2005), 129–135.
- [128] ZABEL, M., MALIK, M., HNATKOVA, K., PAPADEMETRIOU, M. D., PITTARAS, A., FLETCHER, R. D., AND FRANZ, M. R. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram

- for prediction of Long-Term prognosis in male US veterans. *Circulation* 105 (2002), 1066–1070.
- [129] ZABEL, M., PORTNOY, S., AND FRANZ, M. R. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25 (1995), 746–752.
- [130] ZAREBA, W., COUDERC, J., AND MOSS, A. *Automatic detection of spatial and temporal heterogeneity of repolarization In: Dispersion of ventricular repolarization pp.85-107.* Futura Publishing Company, Inc., 2000.
- [131] ZAREBA, W., MOSS, A., AND LE CESSIE, S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *The Am J of Cardiol* 74, 6 (1994), 550–553.
- [132] ZHAO, Y., HONG, W., AND ZHANG, T. Multichannel epileptic EEG classification using quaternions and neural network. *IEEE PCSPA 1* (2010), 568–571.
- [133] ZHELEV, Z., HYDE, C., YOUNGMAN, E., ROGERS, M., FLEMING, S., SLADE, T., COELHO, H., JONES-HUGHES, T., AND NIKOLAOU, V. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *B Med J* 350 (2015), 1–14.
- [134] ZHOU, S.-X., FANG, C., ZHENG, S.-X., ZHANG, Y.-L., LEI, J., AND WANG, J.-F. Effect of amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in a canine congestive heart failure model. *Clin and Experim Pharmacol and Physiol* 39 (2012), 241–246.





