

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA**

Programa de Doctorado en Ingeniería Biomédica

Tesis presentada para obtener el título de Doctor en Ingeniería Biomédica por la  
Universitat Politècnica de Catalunya

**DETECCIÓN DE ISQUEMIA DE MIOCARDIO Y  
ESTUDIO DE LA RESPUESTA AUTÓNOMA ASOCIADA  
MEDIANTE PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DE ECG**

Rudys Magrans Nicieza

**Director:** Dr. Pedro Gomis Román

Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAI)

Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB)

Barcelona, Septiembre de 2016



# Agradecimientos

Esta tesis es fruto del trabajo de estudio e investigación realizado durante los últimos diez años. Aunque durante todo este periodo de tiempo ha habido momentos de desconexión, finalmente he podido llegar al punto en el que la lectura de la tesis doctoral es ya un hecho. En parte, gracias a los consejos y apoyo recibido de muchas personas, quienes en todo momento me han animado a culminarla. A todos ellos quiero dedicar una líneas de sincero agradecimiento.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Pedro Gomis Román. Gracias a su experiencia investigadora, a su apoyo científico, a sus consejos y su tiempo dedicado durante estos largos años de mi formación, he podido adquirir un conjunto de habilidades científico-técnicas que han sido claves no solo para cerrar la etapa de mi formación como doctor sino que también me acompañarán durante el resto de mi carrera profesional. De mi director de tesis quiero además destacar su excelente calidad humana que sin duda alguna ha también influido positivamente en mi formación.

Un agradecimiento especial al Dr. Pere Caminal, líder del grupo de investigación del cual he formado parte, e investigador principal de los proyectos en los cuales se ha enmarcado mi trabajo de investigación. Su apoyo, consejos y preocupación, incluso por temas que trascienden el ámbito profesional, han sido de gran valor y han constituido un motor impulsor para finalizar la tesis.

Quiero agradecer también a los profesores en general del programa de doctorado en Ingeniería Biomédica, y en especial a aquellos que han estado vinculados de manera más directa con mi formación y con quienes he compartido jornadas en congresos, seminarios, y otras actividades de divulgación científica. Es el caso de los profesores Raimon Jané, Beatriz Giraldo, Abel Torres, Montserrat Vallverdú y Alexandre Perera. A Abel le agradezco además por el tiempo dedicado y soporte brindado en temas de procesamiento digital de señales. A Alex por sus consejos en general, ánimos y soporte científico en temas de aprendizaje de máquinas. De Beatriz, agradezco también su constante preocupación tanto por la culminación de esta tesis como por otros temas de carácter personal. Muchas gracias también para el equipo de administración del Departamento ESAII de la UPC. Siempre he contado con su apoyo en los diversos trámites administrativos propios del programa de doctorado, y en otros relacionados con la asistencia a congresos, convocatoria de becas, etcétera.

Agradezco al Prof. Andreas Voss y a su equipo del departamento *Medical Engineering and Biotechnology* de la *University of Applied Sciences Jena* en Alemania, con quienes tuve la oportunidad de realizar una estancia de investigación de 4 meses. Gracias por la calurosa acogida y soporte científico

brindado. Esta estancia fue financiada por una beca para estancias de investigación fuera de Cataluña (BE-DGR 2010) de la *Generalitat de Catalunya*.

Quiero agradecer a todos mis compañeros de laboratorio del CREB. A los de la vieja guardia, en especial a Ainara, Joan, Helena, Christian, José Fernando, y Raimon. A los que os habéis incorporando en los sucesivos años, especialmente a Puy, Andrés, Francesc, y también a los más recientes, Gio, María, y Sergi. Hemos realizado muchos intercambios de ideas y debates sobre diversos temas científicos que han enriquecido mi formación. Hemos vivido experiencias increíbles en los congresos. Hemos dedicado largas horas a conversaciones (algunas más disparatadas que otras) durante comidas y cafés. Por supuesto, no puedo dejar de mencionar en esta parte a mi gran amigo Leonardo, a quien agradezco especialmente por sus consejos, ánimos y todo tipo de apoyos que han contribuido a cerrar esta etapa de mi carrera profesional. Con todos vosotros he compartido grandes momentos profesionales pero también otros momentos que trascienden el ámbito profesional. Gracias a todos vosotros chicos por hacer de estos años una experiencia excepcional difícil de repetir.

Algunas personas no participaron de manera directa en mi formación doctoral, pero influyeron significativamente en los inicios de mi carrera profesional. En este punto quiero hacer una mención a mis profesores en la Universidad de Oriente en Santiago de Cuba, Fernando Valdés y Carlos Vázquez, posteriormente excompañeros de trabajo en la propia universidad. Gracias a ustedes por alentarme hacia la carrera investigadora, en particular en el campo de la Ingeniería Biomédica, y acompañarme en los inicios.

Quiero también agradecer al Casal Catalá “Emilio Bacardí Moreau” de Santiago de Cuba; especialmente a su expresidente, el Sr. Pedro Pujals, y a Yolanda Llosas. No estaría hoy aquí sino hubiese sido gracias al apoyo brindado por ellos para optar a la *Convocatòria de beques per a joves membres de comunitats catalanes a l'exterior* (BCC 2006) de la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la *Generalitat de Catalunya* para realizar una estancia predoctoral. Gracias a esta beca he podido completar la fase de docencia del programa de doctorado. Aprovecho además para agradecer a la *Generalitat de Catalunya* por el soporte recibido a través del programa de ayudas para la contratación de personal investigador novel (FI 2008) y sucesivas renovaciones que me fueron concedidas, las cuales me permitieron desarrollar la mayor parte de mis estudios de doctorado.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia, a mis padres, mi hermana y mi esposa por la constante preocupación en mi futuro profesional y por el apoyo recibido en todo momento. A pesar de los duros momentos que nos ha tocado vivir a todos y pese a la distancia, permanecemos unidos. Sé que la lectura de esta tesis es motivo de júbilo para ustedes.

A todos ustedes, a vosotros, muchas gracias por haber ayudado a cerrar exitosamente este capítulo de mi formación profesional.

# Resumen

La isquemia de miocardio, consecuencia de la enfermedad de las arterias coronarias, es el principal problema de salud que conduce a infarto de miocardio, arritmias y muerte. El sistema nervioso autónomo (SNA) regula la mayoría de funciones del organismo, entre éstas la frecuencia cardiaca. La caracterización de la complejidad de la respuesta del SNA con técnicas multifractales sobre la serie de intervalos RR, y su análisis antes y durante isquemia de miocardio inducida es un aporte valioso para la comprensión de los mecanismos autónomos de control cardiaco. Sin embargo, hasta el momento, el uso de tales técnicas en el diagnóstico clínico de enfermedades como la isquemia de miocardio y otras ha sido prácticamente nulo. Así mismo, el uso de índices derivados de los intervalos de despolarización y repolarización ventricular en la señal de electrocardiograma (ECG) es una de las vías habituales de detección de enfermedades isquémicas cardiacas.

El trabajo desarrollado en esta tesis tiene tres objetivos fundamentales. El primero es caracterizar la respuesta no lineal del SNA durante isquemia de miocardio inducida a través del análisis de la dinámica no lineal presente en las fluctuaciones de la serie de intervalos RR de corta duración, utilizando métodos de análisis fractal (mono y multifractal) y técnicas de *surrogate data*. El segundo objetivo es analizar índices de repolarización y despolarización ventricular a partir de la señal de ECG de alta resolución para identificar cuáles de éstos describen mejor los episodios de isquemia de miocardio en términos de la potencia estadística discriminatoria de cada uno por separado, del tamaño del efecto, así como su grado de interacción. Por último, construir un modelo altamente robusto de predicción de isquemia e infarto de miocardio (MI) con métodos de aprendizaje automático basados en las medidas anteriormente identificadas.

La base de datos empleada en esta tesis contiene señales de ECG de pacientes admitidos a angioplastia coronaria electiva para aumentar la luz de las arterias coronarias obstruidas. Los síntomas observados durante la oclusión coronaria completa producida por el inflado del balón de angioplastia son similares a los encontrados en pacientes que sufren MI, de ahí que la técnica es un modelo excelente para estudiar la isquemia y el MI. El procedimiento practicado aquí es único pues la duración de la oclusión ha sido más larga que lo habitual, lo cual permite estudiar episodios de isquemia transitoria de miocardio y la fase temprana de un MI.

En general, los resultados obtenidos muestran un aumento en la complejidad multifractal y la no linealidad del SNA durante isquemia, lo cual ha sido interpretado como un mecanismo de adaptación beneficioso para incrementar el flujo de sangre hacia las zonas afectadas del miocardio. El análisis desde

la perspectiva de la evaluación de los cambios autónomos a través de la serie de intervalos RR de corta duración representa un enfoque novedoso en el estudio de la base de datos aquí empleada. Ello, unido a la particularidad de la angioplastia practicada, brinda una relevancia especial a la investigación. Por otra parte, se ha observado que muchos de los índices de repolarización y despolarización están muy relacionados entre sí y por tanto aportan poco valor diferente al de otros que han resultado ser más significativos para identificar pacientes con isquemia en riesgo de sufrir MI. Finalmente, la cuidadosa metodología seguida para crear los diferentes modelos de predicción ha permitido que el modelo construido con las medidas más importantes tenga una mejor capacidad de generalización que la de otros modelos desarrollados previamente. El modelo puede servir como complemento a otros métodos estándar de diagnóstico de este tipo enfermedades.

# Abstract

Myocardial ischemia, consequence of coronary artery disease, is the major health problem leading to myocardial infarction (MI), arrhythmias and death. Autonomic nervous system (ANS) regulates several physiological functions including the heart rate. Characterization of the complexity of the autonomous nervous system (ANS) response by means of multifractal techniques over RR interval time series, and the analysis of such intervals before and during induced myocardial ischemia is valuable to understand the cardiac autonomic control mechanisms. To date, however, the use of such multifractal measures has been practically negligible for the clinic diagnosis of diseases such as myocardial ischemia assessment and others. In the same way, some indices derived from both the ventricular repolarization and depolarization intervals in the electrocardiogram (ECG) signal have been commonly used to detect ischemic heart diseases.

This thesis has three main aims. Firstly, to characterize the nonlinear response of the ANS during induced myocardial ischemia by analysing the nonlinear dynamics involved in the fluctuations of the short-term RR interval time series. For that, fractal (mono and multifractal) methods and surrogate data techniques are going to be used. Secondly, to analysis ventricular repolarization and depolarization indices from the high-resolution ECG signal to identify which of these indices describe better myocardial ischemia events. The analysis of the indices is going to be based in terms of the individual statistical discriminant power, the effect size measured, and the interaction degree collectively. Thirdly, building a highly robust prediction model of ischemia and myocardial infarction (MI) by using machine learning techniques based on the previously identified measures.

The database used in this thesis contains ECG signals from patients underwent elective coronary angioplasty to open obstructed coronary arteries. The symptoms occurred during a complete coronary occlusion by the angioplasty balloon inflation are similar to those found in patients suffering MI. Therefore, the coronary angioplasty represents an excellent model to study myocardial ischemia and infarction changes. The procedure of angioplasty practiced here is unique in the sense that the coronary occlusion duration was longer than usual. This fact has allowed studying transient myocardial ischemic events as well as the early phase of a MI.

In a general way, results show an increase in both the multifractal complexity and the nonlinearity of the ANS response during induced myocardial ischemia. It has been interpreted as a beneficial adaptive mechanism for increasing coronary blood flow to the damaged zones of myocardium. The research done from the standpoint of the assessment of the autonomic changes by means of short-term RR interval time

series analysis represents a novel approach for studying the database used here. All this, jointly with the particularity of the procedure of angioplasty practiced, provides a special relevance to the research developed here. On the other hand, it has been observed that several ventricular repolarization and depolarization indices are closely interrelated, providing in consequence little different value than others that have proven to be most significant in identifying patients with myocardial ischemia at risk of suffering heart attack. Finally, the methodology carefully planned to build the different prediction models has allowed the model built with the most important measures shows a better performance in comparison with that observed for models previously developed.



# Índice

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>i</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Índice</b> .....	<b>vii</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Índice de tablas</b> .....	<b>xix</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
1.1. Estado actual de las enfermedades isquémicas del corazón .....	1
1.2. Breve reseña del sistema cardiovascular .....	3
1.2.1. Generación y propagación del impulso eléctrico .....	4
1.3. Enfermedades isquémicas del corazón a estudiar .....	5
1.3.1. Enfermedad de las arterias coronarias .....	5
1.3.2. Isquemia e infarto agudo de miocardio .....	6
1.4. El sistema nervioso autónomo.....	7
1.4.1. Sistema nervioso simpático .....	9
1.4.2. Sistema nervioso parasimpático .....	10
1.4.3. Regulación del sistema cardiovascular por el SNA.....	10
1.5. Señales y series de tiempo cardíacas .....	11
1.5.1. La señal de electrocardiograma .....	11
1.5.2. La variabilidad de la frecuencia cardíaca .....	13
1.6. Los estudios STAFF y sus bases de datos .....	19
1.6.1. Base de datos STAFF III .....	20
1.7. Objetivos de la tesis.....	21
1.8. Resultados esperados.....	22
1.9. Estructura de la tesis.....	23
<b>2. Evaluación de la respuesta multifractal y no lineal del sistema nervioso autónomo durante isquemia de miocardio inducida</b> .....	<b>25</b>
2.1. Introducción .....	25

2.1.1. El comportamiento fractal o 1/f del espectro de potencias .....	26
2.1.2. Multifractalidad en la dinámica de los latidos cardiacos .....	27
2.1.3. Objetivos.....	28
2.2. Descripción del conjunto de datos.....	28
2.3. Obtención de los intervalos RR.....	29
2.4. Medidas HRV clásicas .....	30
2.5. Descripción de las metodologías .....	31
2.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias multifractal .....	31
2.5.2. Índices multifractales.....	33
2.5.3. Métodos de <i>surrogate data</i> .....	34
2.5.3.1. Determinación de la causa de multifractalidad.....	34
2.5.3.2. Caracterización no lineal .....	35
2.5.3.3. Número óptimo de secuencias de surrogate data.....	36
2.5.4. La dimensión fractal de Higuchi .....	36
2.5.4.1. El valor óptimo del parámetro $k_{max}$ .....	38
2.6. Análisis estadístico .....	38
2.7. Resultados y discusión .....	39
2.7.1. Efectos del procedimiento de angioplastia sobre las medidas multifractales .....	39
2.7.2. Efectos del procedimiento de angioplastia sobre las medidas lineales clásicas .....	43
2.7.3. Relación entre las diferentes medidas.....	44
2.7.4. Posible interpretación fisiológica de los cambios multifractales .....	45
2.7.5. Análisis por arteria coronaria ocluida y de acuerdo al lugar de la oclusión .....	46
2.7.6. Análisis entre grupos de pacientes y entre arterias coronarias ocluidas .....	47
2.7.7. Origen de la multifractalidad .....	48
2.7.8. No linealidad durante la angioplastia coronaria .....	49
2.7.9. Multifractalidad en los periodos control medidos antes y después de la intervención coronaria .....	50
2.7.10. Resultados en la estimación de la dimensión fractal de Higuchi.....	51
2.7.11. Limitaciones .....	53
2.8. Conclusiones.....	54
<b>3. Análisis de los cambios en la señal de ECG de alta resolución producidos por isquemia de miocardio inducida.....</b>	<b>57</b>
3.1. Introducción.....	57
3.2. Descripción del conjunto de datos.....	59
3.3. Obtención de la señal ECG promedio .....	60
3.4. Estimación del nivel de ruido en la señal SAECG .....	61

3.4.1. Inclusión de los pacientes en el estudio de acuerdo al nivel de ruido en el SAECG.....	63
3.5. Descripción de las medidas analizadas.....	63
3.5.1. Medidas derivadas del vector magnitud .....	64
3.5.2. Medidas calculadas sobre el SAECG sin filtrar .....	65
3.5.3. Medidas calculadas sobre el SAECG filtrado .....	66
3.6. Análisis estadístico .....	66
3.6.1. Tamaño del efecto .....	66
3.7. Resultados y discusión .....	67
3.7.1. Análisis del ruido.....	67
3.7.2. Cambios en los parámetros estudiados debido a la isquemia inducida .....	68
3.7.2.1. Considerando todos los pacientes.....	68
3.7.2.2. Relación entre los diferentes parámetros.....	72
3.7.2.3. Análisis por grupos de arterias coronarias ocluidas .....	75
<i>Oclusión LAD</i> .....	77
<i>Oclusión RCA</i> .....	79
<i>Oclusión LCX</i> .....	81
3.7.2.4. Análisis por grupos de pacientes según la historia de infarto de miocardio cicatrizado ...	81
<i>Sin infarto de miocardio previo, grupo noMI</i> .....	83
<i>Con infarto de miocardio previo, grupo MI</i> .....	83
3.7.3. Comparaciones entre grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida.....	85
3.7.4. Comparaciones entre grupos clasificados según la historia previa de infarto de miocardio ....	87
3.7.5. Limitaciones .....	87
3.8. Conclusiones .....	89
<b>4. Predicción de isquemia de miocardio a través de métodos de aprendizaje automático .....</b>	<b>91</b>
4.1. Breve introducción al aprendizaje de máquinas .....	91
4.2. Máquinas de soporte vectorial.....	94
4.2.1. Formulación matemática .....	95
4.2.1.1. Observaciones separables.....	96
4.2.1.2. Observaciones no separables.....	97
4.2.1.3. Observaciones no separables linealmente .....	98
4.3. Validación cruzada de k iteraciones .....	99
4.4. Validación ciega.....	101
4.5. Otras cantidades para evaluar el rendimiento de los modelos.....	102
4.6. Selección de variables o características.....	104
4.6.1. Análisis de componentes principales para reducción de dimensión.....	104

4.6.2. Filtrado con prueba estadística univariante y selección de variables secuencialmente .....	105
4.7. Aplicación de SVM al problema de detección de isquemia de miocardio .....	105
4.7.1. Descripción del conjunto de datos .....	106
4.7.2. Descripción de la metodología .....	107
4.7.2.1. Selección de los subconjuntos de entrenamiento y validación .....	107
4.7.2.2. Pre-procesamiento de los datos .....	107
<i>Transformación Z-score</i> .....	107
<i>Transformación con PCA</i> .....	108
<i>Selección secuencial de las variables más importantes</i> .....	108
4.7.2.3. Optimización de los parámetros del algoritmo y obtención del modelo de predicción final .....	109
4.7.2.4. Validación del modelo de predicción final .....	111
4.8. Resultados y discusión .....	111
4.8.2. Cuantificación de la calidad del ajuste y de la capacidad de generalización de los modelos en términos del error de clasificación.....	113
4.8.3. Determinación del número de componentes principales en la estrategia PCA-SVM .....	115
4.8.4. Determinación del número de variables más importantes en la estrategia FS-SVM.....	116
4.8.5. Selección de la mejor estrategia para obtener el modelo de predicción de isquemia .....	117
4.8.6. Relación con trabajos previos .....	118
4.8.7. Limitaciones .....	120
4.9. Conclusiones.....	120
<b>5. Conclusiones y extensiones futuras .....</b>	<b>123</b>
5.1. Estimación de la complejidad multifractal y no linealidad del SNA durante isquemia de miocardio .....	123
5.1.1. Aumento de la complejidad multifractal y no linealidad.....	123
5.1.2. Diferente respuesta del SNA según el lugar de la oclusión.....	124
5.2. Cambios en el ECG de alta resolución producidos por la isquemia de miocardio .....	124
5.2.1. Parámetros de mayor sensibilidad a los cambios .....	124
5.2.2. Interacción entre los diferentes parámetros .....	125
5.2.3. Sensibilidad de los parámetros al lugar de la oclusión y a la historia previa de MI.....	125
5.3. Construcción de un clasificador de isquemia de miocardio e infarto .....	125
5.3.1. Mejor estrategia de diseño.....	126
5.3.2. Independencia a las particiones creadas para ajustar los parámetros y validar el modelo final .....	126
5.4. Aportaciones realizadas.....	126
5.5. Extensiones futuras.....	127

<b>Anexo A. Publicaciones derivadas de la tesis.....</b>	<b>129</b>
A.1. Artículos en revistas indexadas al JCR.....	129
A.2. Congresos internacionales.....	129
A.3. Congresos nacionales.....	129
<b>Anexo B. Listado de abreviaturas.....</b>	<b>131</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>133</b>



# Índice de figuras

1.1.	Causas principales de defunciones en el mundo en el año 2012 (Organización Mundial de la Salud, 2014). .....	2
1.2.	Comparación de las principales causas de defunción en 2000 – 2012 (Organización Mundial de la Salud, 2014); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ECVRI (enfermedades de vías respiratorias inferiores). .....	3
1.3.	Sistema de conducción eléctrica del corazón y otras partes anatómicas: (1) nodo sinusal, (2) nodo atrioventricular, (3) haz de His, (4) rama izquierda del haz de His, (5) fascículo posterior izquierdo, (6) fascículo anterior izquierdo, (7) ventrículo izquierdo, (8) tabique interventricular, (9) ventrículo derecho, (10) rama derecha del haz de His. Las pequeñas ramificaciones al final de las estructuras del haz de His constituyen las fibras de Purkinje. Imagen de Heuser (2007). .....	4
1.4.	Arteria con flujo de sangre normal (arriba) y arteria con flujo reducido debido a un ateroma (abajo) depositado en las paredes de la arteria coronaria. Imagen de <i>National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, EEUU (NHLBI, 2016)</i> . ....	6
1.5.	Corte transversal del corazón (solo los ventrículos) mostrando un área infartada en el miocardio y las áreas afectadas que lo rodean. Imagen tomada de Medical Dictionary S.v. (2016) con permiso. ....	7
1.6.	Figura 1.6. Subsistemas simpático (rojo) y parasimpático (azul) del SNA. Órganos y sistemas de órganos inervados. Tomado de Wikimedia Commons ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray839.png">https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray839.png</a> ). .....	8
1.7.	Zonas del corazón inervadas por los subsistemas simpático y parasimpático del SNA. Imagen modificada de HumanPhysiology.Academy (2016). .....	10
1.8.	(a) Ubicación de los electrodos en la superficie del cuerpo para el registro del ECG de 12 derivaciones (reproducido de Drew et al. (2004), con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.). Los electrodos RA ( <i>right arm</i> ), LA ( <i>left arm</i> ), RL ( <i>right leg</i> ) y LL ( <i>left leg</i> ) registran las derivaciones estándar y aumentadas; los electrodos V1 – V6 registran las derivaciones precordiales. (b) Formas de onda típicas de las señales de ECG en las 12 derivaciones (imagen cortesía de Glenlarsen (2006)). .....	12
1.9.	Principales ondas en un ciclo cardíaco (arriba), señal de electrocardiograma (centro), y serie de intervalos RR de 5 minutos de duración (abajo). El punto J que marca el final del complejo QRS y el inicio del segmento ST aparece también indicado. ....	14
1.10.	Bandas de frecuencias de interés en el análisis de la HRV en registros de corta duración (2 a 5 min). <i>Very low frequency</i> , VLF: (0.003 – 0.04) Hz; <i>low frequency</i> , LF: (0.04 – 0.15) Hz; <i>high frequency</i> , HF: (0.15 – 0.4) Hz. En estudios de larga duración (18 horas o más) interesa además la banda de <i>ultra-low frequency</i> , ULF: $\leq 0.003$ Hz. ....	15

1.11. Serie de intervalos RR contaminada con artefactos de tipo falso positivo (4 en total) y falso negativo (5). A modo de ejemplo, se representa un segmento artificial de señal de ECG (trazo verde) mostrando una probable causa de ocurrencia de tales artefactos. ....	17
1.12. Diagrama en bloques que resume la metodología seguida por Huikuri et al. (1993) para la identificación y corrección automática de artefactos en la serie de intervalos RR. ....	17
1.13. Representación gráfica del procedimiento de PTCA. El catéter se introduce a través de la piel (de ahí el término percutáneo) desde la arteria femoral o desde la arteria radial hasta llegar al sitio obstruido en el corazón. Imagen de BruceBlaus (2016). ....	19
2.1. Una estructura autosimilar (izquierda) y un proceso fractal (derecha) como la frecuencia cardiaca, donde las fluctuaciones en diferentes escalas de tiempo son estadísticamente autosimilares. Reproducido de The Lancet, Goldberger (1996), Copyright 1996, con permiso de Elsevier. ....	26
2.2. Intervalo RR de un paciente y los períodos de análisis de interés. Aquí, el segmento que comprende al periodo pre_pci ha sido extraído de un archivo de ECG diferente al registrado durante el procedimiento PCI. Así mismo, la parte del archivo de ECG previo al inflado de balón se ha suprimido para representar únicamente los periodos de interés. ....	29
2.3. Representación gráfica de las medidas e índices multifractales calculados: (a) espectro multifractal, donde $m_1$ y $m_2$ son las pendientes del ajuste lineal del espectro sobre los intervalos $q \in [-5; 0]$ y $q \in [0; 5]$ respectivamente; (b) exponentes de singularidad; espectro de singularidad con ancho $\Delta\alpha$ y máximo en $\alpha_m$ . ....	32
2.4. Diferente grado de multifractalidad en sujetos sanos versus enfermos se manifiestan en (a) el espectro multifractal y (b) el espectro de dimensiones fractales (equivalente a $f(\alpha)$ ). En el grupo de sanos, las fluctuaciones de los intervalos RR tienen un espectro centrado alrededor del exponente de escala $h \approx 0.11$ , correspondiente a un $\alpha \approx 1.11$ . Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature, Ivanov et al. (1999), Copyright 1999. ...	34
2.5. Representación de las propiedades de las series de tiempo generadas por los métodos de <i>surrogate data</i> empleados respecto a las de la serie original. (a) Serie de tiempo original creada por un proceso auto-similar de tipo movimiento Browniano fraccional ( <i>fractional Brownian motion</i> , fBm) (Bardet et al., 2003), exhibiendo cierto grado de dependencia; y versiones de la serie obtenidas por los métodos de <i>surrogate data</i> : (b) <i>shuffled</i> y (c) AAFT. El correspondiente (d – f) histograma, (g – i) función de autocorrelación y (j – l) espectro de frecuencias de cada una de las series. Las figuras se aproximan al comportamiento teórico esperado, si bien solo se ha generado una única secuencia para cada versión. El espectro plano observado en (k) indica que las correlaciones han sido eliminadas por el procedimiento de aleatorización. ....	36
2.6. Espectro multifractal y espectro de singularidad promedios durante pre_pci (puntos azules), pci (cruces rojas) y post_pci (círculos negros) calculados sobre todos los pacientes (a – b) y sobre los grupos noMI (c – d) y MI (e – f). ....	40
2.7. Índices multifractales relativos en el grupo noMI (cajas blancas) y el grupo MI (cajas con barras cruzadas). Se indican con un (*) las diferencias estadísticamente significativas encontradas ( $p < 0.05$ ) entre ambos grupos resultado de aplicar la prueba de Mann-Whitney. El símbolo (+) representa valores extremos ( <i>outliers</i> ). ....	48
2.8. Contenido no lineal en la dinámica de la serie de intervalos RR durante los períodos del	



procedimiento (pre_pci: cajas blancas; pci: cajas barras cruzadas; post_pci: caja líneas discontinuas). Se indican las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.016$ ) entre los períodos del procedimiento. El símbolo (+) representa valores extremos ( <i>outliers</i> ). .....	50
2.9. Espectro multifractal (a) y espectro de singularidad (b) promedios durante los períodos control pre24 (cruces verdes) y post24 (cuadrados marrones) calculados sobre la casi totalidad de pacientes del grupo noMI. ....	50
2.10. Arriba, la dimensión fractal de Higuchi para los procesos fBm con diferentes valores de exponente H y longitudes de serie, en función de los valores de $k_{max}$ ensayados. Centro, función error cuadrático entre el valor D estimado y el valor teórico esperado para cada una de las series. Abajo, la función MSE para cada valor de $k_{max}$ . ....	51
2.11. Dimensión fractal de Higuchi en función de $k_{max}$ calculada para series de intervalos RR en los periodos del procedimiento PCI de 3 pacientes cualquiera de la base de datos STAFF III. ....	52
3.1. Relación de pacientes que cumplen el criterio STEMI y/o con reducción de las HF-QRS. Reproducido de Ringborn et al. (2010), Copyright 2010, con permiso de Elsevier. ....	59
3.2. Respuesta en magnitud (trazo azul) y fase (trazo verde) del filtro empleado para estimar el ruido en el latido promedio. ....	62
3.3. (a) SAECG de un paciente cualquiera resultado de promediar 5 minutos de señal de ECG (aproximadamente 420 latidos). El complejo QRS aparece delimitado por el par de líneas discontinuas verticales que cortan los puntos de inicio ( $QRS_{on}$ ) y fin ( $QRS_{off}$ ) del QRS. Para la representación se ha utilizado la derivación V4. (b) La misma señal SAECG filtrada con el filtro cuya respuesta en frecuencias se representa en la figura 3.2. El rectángulo representa el intervalo de 100 ms sobre la cual se calcula el valor RMS para estimar el nivel de ruido. ....	62
3.4. Evolución del nivel de ruido estimado sobre cada uno de los latidos promedios retenidos en las 3 etapas de análisis: pre_pci (trazo azul), pci (trazo rojo) y post_pci (trazo magenta). Los valores del ruido corresponden a la derivación V4 de uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los puntos negros sobre cada trazo representan los latidos SAECG de cada una de las etapas que han sido seleccionados por cumplir con las restricciones de nivel de ruido impuestas. En este caso, la combinación de latidos seleccionados está formada por el último latido promedio retenido de cada etapa, siendo los latidos 30, 29 y 20 respectivamente. La línea discontinua representa la máxima diferencia en cuanto a nivel de ruido entre los latidos. ....	63
3.5. Conjunto de señales en isquemia de uno de los pacientes considerados para este estudio. (a) – (c) Las derivaciones ortogonales X-Y-Z respectivamente. (d) El vector magnitud resultante indicando la posición del punto J que marca el final del complejo QRS y el punto ubicado 60 ms después del punto J para estimar la amplitud del segmento ST. (e) el VM de las diferencias del complejo QRS actual y el complejo de referencia; la parte destacada en color rojo corresponde a la región sobre la cual se calcula el área para obtener el QRSVD. ....	65
3.6. Nivel de ruido promedio de los latidos correspondientes a cada uno de los períodos analizados. ....	68
3.7. Valores de mediana de los parámetros calculados para cada una de las derivaciones durante los períodos de pre-inflado (barras azules) e inflado de balón (barras rojas). ....	72

3.8.	Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados en cada una de las derivaciones. ....	72
3.9.	Parte superior de la matriz de coeficientes de correlación entre los diferentes parámetros en los períodos pre_pci (a) y pci (b) individualmente. Las celdas en blanco corresponden a valores de correlación sin significancia estadística. El grado y signo de la correlación estadísticamente significativa encontrada se representa por un cuadrado que varía en tamaño y color respectivamente. ....	73
3.10.	Parte superior de la matriz de coeficientes de correlación entre las desviaciones absolutas de los parámetros. Las celdas en blanco corresponden a valores de correlación sin significancia estadística. El grado y signo de la correlación estadísticamente significativa encontrada se representa por un cuadrado que varía en tamaño y color respectivamente. ....	75
3.11.	Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados para los grupos de pacientes clasificados de acuerdo a la arteria coronaria ocluida: RCA (barras azules oscuro), LAD (barras verdes), LCX (barras marrones). Se indican las diferencias estadísticamente significativas: (*) y (+) significa $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente en comparaciones versus RCA; (#) y (o) es $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente en LCX vs. LAD. ....	86
3.12.	Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados para los grupos de pacientes clasificados de acuerdo a la historia previa de infarto de miocardio: noMI (barras azules oscuro), MI (barras marrones). El símbolo (+) indican una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). ....	88
4.1.	Compromiso sesgo – varianza y su relación con las situaciones de subajuste y sobreajuste en función de la complejidad de un modelo. Tomado de Gerardnico (2016) y modificada parcialmente. ....	93
4.2.	Funcionamiento de las SVMs suponiendo un problema binario (clase $y_i = +1$ : puntos rojos, clase $y_i = -1$ : puntos azules) y atendiendo a los tres casos de separabilidad de las observaciones: (a) Perfectamente separable linealmente. Las observaciones de ambas clases que aparecen circuladas constituyen los vectores de soporte, a partir de los cuales se obtiene la función de decisión lineal que maximiza el margen entre las dos clases. (b) No separable perfectamente. En este caso, cada observación tiene asociado una variable de holgura $\xi_i$ . Las observaciones $x_1, x_2, x_3$ representan casos no separables ( $\xi_1, \xi_2, \xi_3 > 0$ ), sin embargo, $x_3$ está bien clasificado ( $0 < \xi_3 < 1$ ), mientras que $x_1$ y $x_2$ están mal clasificadas ( $\xi_1, \xi_2 > 1$ ). (c) SVM no lineal. En este caso, las clases en el espacio $X$ $p$ -dimensional de las variables de entrada son mapeadas a un nuevo espacio $S$ de características, de mayor dimensión, para buscar la función lineal en $S$ que corresponde a una frontera de decisión no lineal en el espacio $X$ . ....	95
4.3.	Representación gráfica del procedimiento de validación cruzada para el caso particular de $k = 3$ iteraciones. El conjunto de datos original está compuesto por las clases X e Y. Observe que los datos de prueba nunca se solapan. ....	100
4.4.	Error de validación obtenido durante la optimización de un parámetro de un determinado método de aprendizaje para obtener un modelo de predicción a partir de un conjunto de datos cualesquiera. Izquierda: error de la validación simple resultado de un total de $N = 6$ repeticiones usando un subconjunto aleatorio diferente como entrenamiento y otro como prueba en cada repetición. Derecha: error de la validación cruzada de $k$ iteraciones	

repetiendo el proceso de validación cruzada 6 veces, con $k$ subconjuntos aleatorios diferentes cada vez como entrenamiento/prueba. En ambos casos, la variabilidad observada en el cálculo del error es debido a como las observaciones del conjunto de datos original se han incluido en los conjuntos de entrenamiento y de prueba. Se observa que la validación cruzada de $k$ iteraciones es menos sensible a la configuración de los conjuntos entrenamiento/prueba. ....	100
4.5. Ejemplo de tabla de confusión. ....	103
4.6. Diagrama en bloques de la metodología seguida para crear el modelo de predicción. Nótese que el número de observaciones destinadas para validar fue de $N_{val} = 24$ (es decir, un valor $P \approx 18\%$ del total), y el número de observaciones para entrenar el algoritmo fue de $N_{tr} = 110$ ( $Q \approx 82\%$ de $N$ ). El bloque “pre-procesar datos” aplica una transformación Z-score, una combinación de Z-score + PCA, o una selección de variables con una prueba estadística univariante, según sea la estrategia seguida para construir el modelo de predicción. El bloque “transformar datos” aplica en consecuencia la correspondiente transformación. ....	106
4.7. CDF de los $p$ -valores. La línea discontinua trazada para un $p$ -valor = 0.05 representa el punto de corte ( <i>cutoff</i> ). ....	109
4.8. Esquema del procedimiento de búsqueda en rejilla con validación cruzada de $k$ iteraciones repetida para la selección de los valores óptimos de los parámetros y obtención del modelo de predicción final. En la figura, $\alpha$ se refiere a un parámetro cualquiera o una combinación de varios. $\alpha'$ es el valor o combinación de valores óptimos. ....	111
4.9. Tasa de acierto ( <i>accuracy</i> ) de la validación cruzada en función de los parámetros $\sigma$ y $C$ durante el procedimiento de optimización por el método de búsqueda en rejilla con validación cruzada de $k = 5$ iteraciones repetida ( $Nrep = 25$ ). El valor de <i>Acc</i> indicado representa el promedio sobre las 25 repeticiones de la validación cruzada para una partición entrenamiento/validación en particular de todas las ensayadas. ....	112
4.10. Mapa de la distribución de valores de la mejor combinación de parámetros ( $C, \sigma$ ) encontrada y los histogramas. Los resultados representados corresponden a la estrategia S-SVM en las 25 particiones ensayadas. ....	113
4.11. Media y desviación estándar del error de clasificación en entrenamiento y en validación cruzada. Los valores representados se han calculado sobre las $Nrep = 25$ repeticiones del procedimiento de validación cruzada de $k$ iteraciones, y para cada una de los diferentes 25 subconjuntos de entrenamiento $D$ . Los resultados representados corresponden a la colección de modelos generados siguiendo la estrategia S-SVM. ....	114
4.12. Distribución del error medio en entrenamiento ( <i>errTr</i> ) y validación cruzada ( <i>errCV</i> ) y del error de la validación con datos ciegos ( <i>errVal</i> ) sobre las 25 particiones entrenamiento/validación ensayadas. Los resultados representados corresponden a la colección de modelos generados siguiendo la estrategia S-SVM. ....	115
4.13. Curva de la distribución del error de clasificación en validación cruzada en función del número de componentes principales para la mejor combinación de ( $C, \sigma$ ). Cada curva representa la distribución promedio (sobre las $Nrep = 25$ repeticiones de la validación cruzada) de las 25 diferentes particiones entrenamiento/validación ensayadas. En trazo grueso se representa la curva de la distribución de error promedio sobre las 25 particiones..	116
4.14. Varianza explicada acumulada promedio sobre los 25 subconjuntos de entrenamiento	

ensayados. Se indica con líneas discontinuas el promedio del número óptimo de componentes principales utilizadas para construir el modelo de predicción final, así como el valor de varianza acumulada promedio para este número de componentes. ....	116
4.15. Número de variables estadísticamente significativas seleccionadas como las más importantes para construir el modelo de predicción final en las diferentes particiones ensayadas. ....	117

# Índice de tablas

1.1.	Número de defunciones por las enfermedades más frecuentes dentro del grupo de las enfermedades circulatorias (Capítulo IX de la CIE-10). Elaborado a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2016). .....	2
1.2.	Medidas estadísticas clásicas de la HRV. Reproducido de (Task Force, 1996). .....	15
1.3.	Medidas clásicas para el análisis de la HRV en el dominio de la frecuencia. Reproducido de (Task Force, 1996). .....	16
1.4.	Resumen de métodos de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Reproducida a partir de (Seely y Macklem, 2004) y ampliada. ....	18
2.1.	Características de los pacientes y composición de los grupos de análisis. ....	29
2.2.	Percentiles 50(25, 75) de los índices en los períodos del procedimiento PCI para todos los pacientes y en cada subgrupo de pacientes por separado. ....	42
2.3.	Coefficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) entre las diferentes medidas para cada período del procedimiento. ....	44
2.4.	Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales durante el procedimiento PCI en los grupos de pacientes clasificados según el lugar de la oclusión respecto a la aorta. Se indican las diferencias significativas encontradas por la prueba de Wilcoxon para medidas repetidas y después de aplicar la corrección de Bonferroni. ....	47
2.5.	Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales derivados de las series de tiempo después de aplicar el método de <i>surrogate data</i> “ <i>shuffled</i> ”. ....	48
2.6.	Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales derivados de las series de tiempo después de aplicar el método de <i>surrogate data</i> AAFT. ....	49
3.1.	Algunos aspectos técnicos del equipamiento utilizado para registrar un HR-ECG versus un ECG estándar. ....	58
3.2.	Características de los pacientes incluidos en el estudio. ....	59
3.3.	Resumen de los parámetros utilizados. ....	64
3.4.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros en todos los pacientes (N = 67) y de su desviación absoluta. Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre <i>pre_pci</i> y <i>pci</i> . Nótese que <i>r</i> es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para <i>r</i> . ....	70
3.5.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LAD (N = 18). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre <i>pre_pci</i> y <i>pci</i> . Nótese que <i>r</i> es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para <i>r</i> . ....	76
3.6.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo RCA (N = 38). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre <i>pre_pci</i> y <i>pci</i> . Nótese que <i>r</i> es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para <i>r</i> . ....	78

3.7.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LCX (N = 11). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r. ....	80
3.8.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes sin MI previo (N = 44). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r. ....	82
3.9.	Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes con MI previo (N = 23). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r. ....	84
4.1.	Percentiles 50(25, 75) en (%) calculado sobre las 25 particiones de entrenamiento/validación ensayadas para cada una de las metodologías seguidas. ....	117

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Estado actual de las enfermedades isquémicas del corazón

La mayor causa de defunciones en la población adulta de los países desarrollados, incluido España, es debida a enfermedades crónicas, fundamentalmente a aquellas pertenecientes al grupo de las enfermedades del sistema circulatorio<sup>1</sup>.

De acuerdo a datos recientes del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2016), durante el año 2014 las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de muerte en España, representando el 29.7% del total de defunciones. Dentro de este grupo de enfermedades, las isquémicas del corazón (infarto, angina de pecho, enfermedad isquémica crónica, etc.) fueron las de mayor número de defunciones (27.7 % del total de defunciones del grupo). Las enfermedades isquémicas del corazón también ocuparon el primer puesto en cuanto a enfermedades más frecuentes como causa de muerte (8.2% del total), por encima de otras enfermedades como las cerebrovasculares (7%), el cáncer de tráquea, y las enfermedades de las vías respiratorias inferiores, etc. Así mismo, dentro de las enfermedades isquémicas, el infarto agudo de miocardio fue responsable de casi la mitad de las muertes (48.8%). La insuficiencia cardiaca, relacionada con la enfermedad de las arterias coronarias (*coronary artery disease, CAD*) y que puede derivar en un infarto de miocardio (*myocardial infarction, MI*), también ocupó un puesto importante en la clasificación por causas de defunción más frecuentes. En la tabla 1.1 se ofrece información a nivel más detallado.

Si bien en España, la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón ha descendido en los últimos años, no ocurre lo mismo en otros países. Según datos de la OMS, 3 de cada 10 muertes producidas en el mundo durante el año 2012 fueron debido a enfermedades cardiovasculares. De las cuales, aproximadamente 7.4 millones se atribuyeron a la cardiopatía isquémica (13.2 % del total de defunciones considerando todas las causas), cifra que es superior al número de defunciones producidas en el año 2000 debido a esta misma causa. Las figuras 1.1 y 1.2 proporcionan detalles adicionales.

---

<sup>1</sup> De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

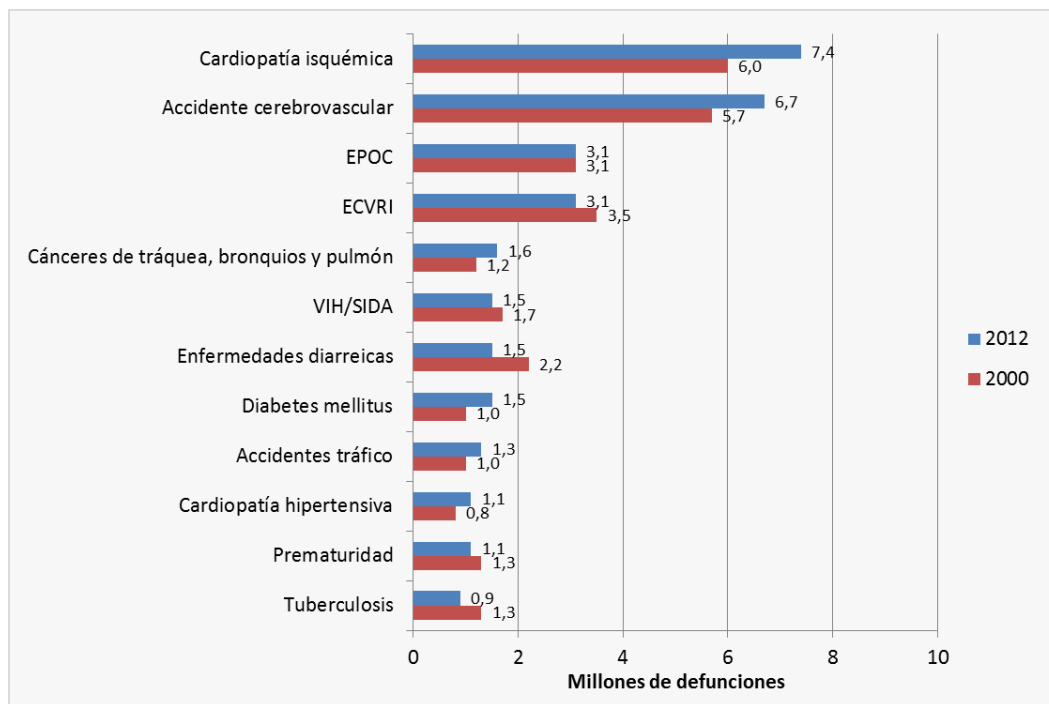
**Tabla 1.1.** Número de defunciones por las enfermedades más frecuentes dentro del grupo de las enfermedades circulatorias (Capítulo IX de la CIE-10). Elaborado a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2016).

	Número total	%	% (todas las causas)
<b>Enfermedades del sistema circulatorio</b>	<b>117393</b>	<b>100</b>	<b>29.7</b>
<b>Enfermedades isquémicas del corazón</b>	32564	27.7	8.2
<b>infarto agudo de miocardio</b>	15893	13.5	4.0
<b>enfermedad isquémica crónica</b> (cardiovascular aterosclerótica, isquemia silente, ...)	14730	12.5	3.7
<b>otras enfermedades isquémicas</b> (anginas de pecho, ...)	1941	1.7	0.5
<b>Enfermedades cerebrovasculares</b>	27579	23.5	7.0
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	17095	14.6	4.3



**Figura 1.1.** Causas principales de defunciones en el mundo en el año 2012 (Organización Mundial de la Salud, 2014).





**Figura 1.2.** Comparación de las principales causas de defunción en 2000 – 2012 (Organización Mundial de la Salud, 2014); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ECVRI (enfermedades de vías respiratorias inferiores).

El estudio llevado a cabo en esta tesis doctoral ha estado enmarcado dentro de la línea de investigación **Análisis de señales cardíacas para mejorar el diagnóstico de cardiopatías** del proyecto **Extracción e interpretación de información en observaciones multinivel en el sistema cardiovascular**, financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno de España (ref.: **TEC2007-63637**) para el período 2007 – 2010. El estudio ha estado también enmarcado en algunas de las líneas del proyecto **Herramientas de procesamiento de señal y bioinformática para la evaluación multinivel de desórdenes cardiovasculares y la monitorización de anestesia: Aproximación fenotípica**, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España (ref.: **TEC2010-20886-C02-01**) para el período 2010 – 2013.

## 1.2. Breve reseña del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y una amplia red de vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) formando un circuito cerrado. El movimiento continuo de la sangre a través de los vasos proporciona a las células del organismo el oxígeno y los nutrientes esenciales. La sangre también transporta desechos de los tejidos hacia los sistemas de órganos encargados de eliminarlos.

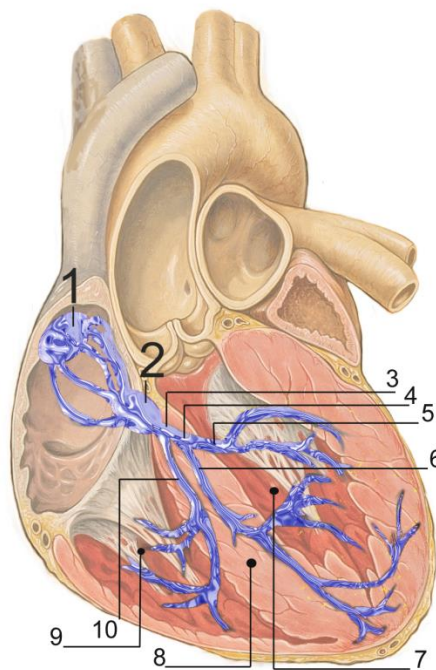
El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre hacia los diferentes tejidos y sistemas. Está dividido en dos mitades, una izquierda y otra derecha. A su vez, cada una de las mitades tiene una cavidad superior denominada aurícula y otra inferior denominada ventrículo. El ventrículo izquierdo y el derecho están separados (en condiciones normales) por el tabique interventricular (figura 1.3). El miocardio o tejido muscular cardíaco es la capa más voluminosa del corazón. Está compuesto por células

especiales, algunas de las cuales son capaces de generar un potencial de acción y otras de conducir el potencial. La estimulación eléctrica del miocardio se produce de manera coordinada para que su contracción sea eficaz y bombear la sangre a los tejidos. Cómo se explicará más adelante en esta tesis, el ritmo de contracción del miocardio está regulado por el sistema nervioso autónomo (SNA), en función del nivel de actividad o reposo del organismo.

Las arterias coronarias irrigan el miocardio para cubrir sus necesidades energéticas (de oxígeno). El corazón es el órgano del cuerpo que más oxígeno consume (Moreu-Burgos et al., 2007). A grandes rasgos, la arteria coronaria derecha (RCA, *right coronary artery*) irriga fundamentalmente el ventrículo derecho y la región inferior del ventrículo izquierdo. Por su parte, la arteria coronaria izquierda se divide en la arteria descendente anterior izquierda (LAD, *left anterior descending*) y la arteria circunfleja (LCX, *left circumflex*). La arteria LAD irriga la cara anterior y lateral del ventrículo izquierdo; mientras que la LCX irriga la cara posterior del ventrículo izquierdo (Bayes de Luna, 2007).

### 1.2.1. Generación y propagación del impulso eléctrico

El sistema de conducción eléctrica del corazón (figura 1.3) está formado por el nodo sinoauricular o sinusal (SA), el nodo atrioventricular o auriculoventricular (AV), el haz de His (y sus ramas izquierda y derecha, y los fascículos posterior y anterior izquierdos), y las fibras de Purkinje.



**Figura. 1.3.** Sistema de conducción eléctrica del corazón y otras partes anatómicas: (1) nodo sinusal, (2) nodo atrioventricular, (3) haz de His, (4) rama izquierda del haz de His, (5) fascículo posterior izquierdo, (6) fascículo anterior izquierdo, (7) ventrículo izquierdo, (8) tabique interventricular, (9) ventrículo derecho, (10) rama derecha del haz de His. Las pequeñas ramificaciones al final de las estructuras del haz de His constituyen las fibras de Purkinje. Imagen de Heuser (2007).

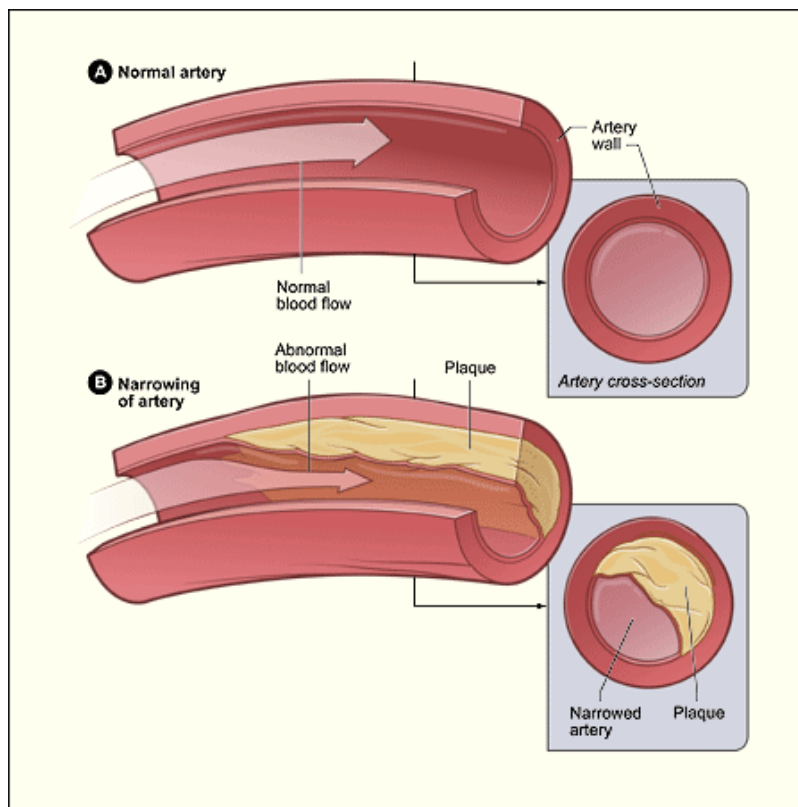
Se dice que el nodo SA es el marcapasos natural del corazón. Está constituido por células especiales que generan automáticamente el impulso eléctrico que excitará a otras células del miocardio. El estímulo generado por el nodo SA se distribuye por ambas aurículas (primero la derecha y luego la izquierda) produciendo la despolarización auricular hasta llegar al nodo AV. Una vez allí, el impulso es retardado (0.13 segundos aproximadamente) para dar tiempo a que la sangre pase de la aurícula a los ventrículos antes de que las válvulas que separan estas cavidades se cierren. A continuación, el impulso eléctrico se transmite a los ventrículos a través del haz de His y de las fibras de Purkinje, causando la contracción de los mismos. Esta fase se conoce con el nombre de despolarización ventricular. Completada la fase de despolarización ventricular, se entra en un período refractario (basal) durante el cual un nuevo estímulo no produce una nueva despolarización. Por último, comienza la fase de repolarización ventricular que termina cuando las células alcanzan su potencial de reposo, completándose así el ciclo cardiaco (el latido). El corazón queda preparado para que un nuevo estímulo provoque un nuevo potencial de acción y se repita la serie de contracciones y relajaciones. La suma de los gradientes de los potenciales de acción generados en diferentes intervalos de tiempo y espacio a lo largo del ciclo cardiaco da lugar a la señal de electrocardiograma (ECG).

### **1.3. Enfermedades isquémicas del corazón a estudiar**

A continuación se describen las condiciones patológicas más importantes para el estudio realizado en esta tesis.

#### **1.3.1. Enfermedad de las arterias coronarias**

La enfermedad de las arterias coronarias o aterosclerosis es la enfermedad isquémica del corazón más común. Consiste en la acumulación de placas de ateroma (grasa, colesterol, calcio y otras sustancias presentes en la sangre) en las paredes de las arterias coronarias. Estas placas hacen que las arterias se vuelvan más duras y estrechas, lo cual dificulta el flujo de sangre que llega al miocardio (ver figura 1.4). El proceso de acumulación de las placas no es inmediato, sino que se produce en el transcurso de muchos años. Los hábitos de vida poco saludables (tabaquismo, alcoholismo, mala alimentación, sobrepeso, sedentarismo, entre otros) influyen significativamente en el desarrollo de la enfermedad (Graham et al., 2007; Wood et al., 1998).



**Figura 1.4.** Arteria con flujo de sangre normal (arriba) y arteria con flujo reducido debido a un ateroma (abajo) depositado en las paredes de la arteria coronaria. Imagen de *National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, EEUU* (NHLBI, 2016).

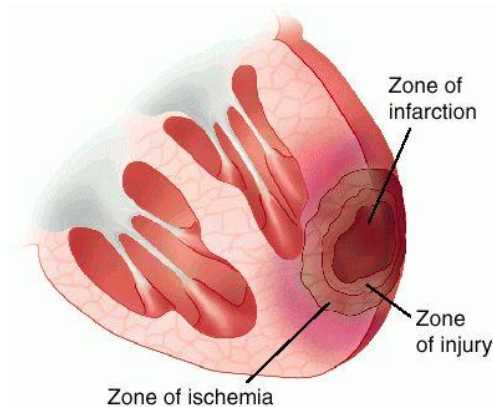
Con el paso del tiempo, la aterosclerosis puede provocar insuficiencia cardiaca debido a un debilitamiento del músculo cardiaco y arritmias. La aterosclerosis puede también provocar infarto de miocardio, al desprenderse una placa de ateroma y bloquear totalmente el flujo de sangre que circula por la arteria.

### 1.3.2. Isquemia e infarto agudo de miocardio

La isquemia de miocardio ocurre cuando la demanda de oxígeno por el miocardio supera el aporte. Los factores que influyen en el aporte de oxígeno al miocardio son la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (debido generalmente a factores no relacionados con el corazón) y el flujo coronario. La aterosclerosis de las arterias coronarias es la causa principal de que el miocardio no reciba suficiente flujo de sangre. En presencia de obstrucción coronaria, un incremento de los requerimientos energéticos por parte del miocardio, durante por ejemplo ejercicio físico, taquicardia, estrés psíquico y todas las situaciones que aumentan la secreción de catecolaminas, conduce a un desbalance transitorio entre el aporte y la demanda. Este desbalance puede revertirse en un primer momento antes de llegar al daño irreversible con muerte celular (Moreu-Burgos, 2007).

El término infarto describe necrosis o muerte de las células miocárdicas. La distinción entre isquemia e infarto es que en el primer caso el daño es reversible. La aterosclerosis es la causa más

común de infarto de miocardio o infarto agudo de miocardio (AMI, por sus siglas en inglés). Durante MI, la parte central del área necrótica está generalmente rodeada por un área de lesión, que a su vez está rodeada por un área isquémica (figura 1.5). Estas áreas modifican la vía de excitación y transmisión del impulso eléctrico (Breithardt et al., 1991), debido a cambios en las propiedades eléctricas de las células del tejido cardíaco afectado. El área necrótica del miocardio es eléctricamente silente (no presenta actividad eléctrica) y por tanto no contribuye durante la despolarización cardíaca. Por su parte, la conducción del impulso eléctrico en las áreas lesionadas del miocardio ocurre más despacio que en las áreas normales. La diferencia en la velocidad de conducción entre ambas áreas crea un circuito de reentrada (o realimentación) que se cree es la causa de las arritmias ventriculares (taquicardia y fibrilación ventricular) observadas después de un MI. Estas arritmias son responsables de muchas de las muertes producidas por ataques cardíacos (Berbari y Steinberg, 2000).



**Figura 1.5.** Corte transversal del corazón (solo los ventrículos) mostrando un área infartada en el miocardio y las áreas afectadas que lo rodean. Imagen tomada de Medical Dictionary S.v. (2016) con permiso.

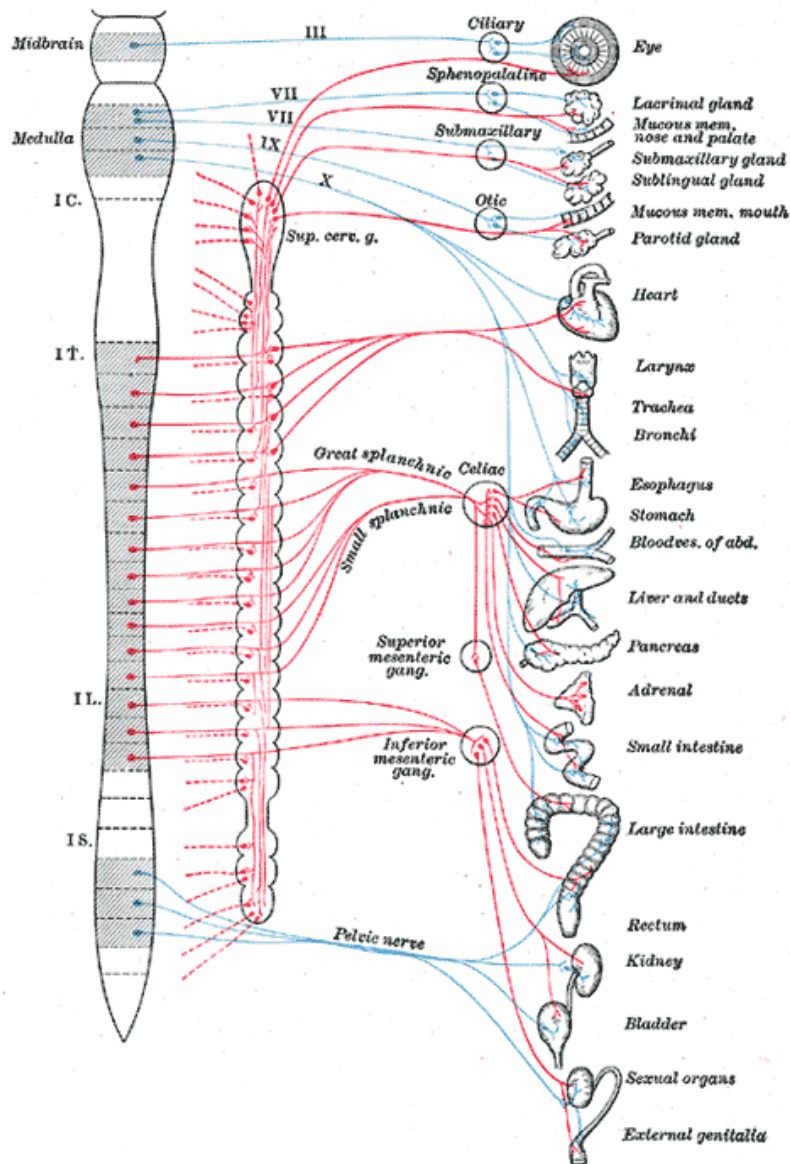
El registro de la señal de electrocardiograma (ECG) es una herramienta de diagnóstico útil para la evaluación de posible isquemia e infarto de miocardio. Los cambios observados en la señal de ECG pueden variar en función de la severidad de la isquemia y de la presencia o no de necrosis en el miocardio. Los cambios también pueden variar según sea el área del miocardio afectada, lo cual está relacionado con la arteria coronaria obstruida. Por otra parte, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (*heart rate variability*, HRV) constituye otra herramienta para estudiar, en este caso, el comportamiento del sistema nervioso autónomo durante isquemia y MI. A lo largo de esta tesis se profundizará más en todos estos temas.

#### 1.4. El sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo, también conocido como sistema nervioso vegetativo, es la parte del sistema nervioso que gobierna todas las funciones automáticas (o inconscientes) del cuerpo como por ejemplo la respiración, la frecuencia cardíaca, la contracción y dilatación de vasos sanguíneos, salivación, digestión, secreción de glándulas del sistema endocrino, etcétera. La función general del SNA es

contribuir a la homeostasis, es decir, al mantenimiento de un estado relativamente estable en el organismo, proporcionando respuestas de adaptación ante cambios en el medio externo e interno (McCorry, 2007; Navarro, 2002).

El SNA se subdivide esencialmente en dos subsistemas: el sistema nervioso simpático (SNS), y el sistema nervioso parasimpático (SNP). Una tercera componente (o subsistema) del SNA es el sistema nervioso entérico, formado por numerosas neuronas que revisten el sistema gastrointestinal y cuya función es controlar directamente todos los procesos que realiza dicho sistema (Navarro, 2002).



**Figura 1.6.** Subsistemas simpático (rojo) y parasimpático (azul) del SNA. Órganos y sistemas de órganos inervados. Tomado de Wikimedia Commons (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray839.png>).

Los órganos y sistemas del organismo son inervados por nervios de los sistemas nervioso simpático y parasimpático, como se puede apreciar en la figura 1.6. Se dice que el SNA es fundamentalmente un sistema eferente (neuronas motoras), que transmite impulsos nerviosos desde el sistema nervioso central

(SNC) hacia la periferia, para estimular los órganos y sistemas orgánicos periféricos. Normalmente existe un balance entre la actividad de los subsistemas simpático y parasimpático. Por ejemplo, en el control del ritmo cardíaco, un incremento de la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca mientras que un incremento de la actividad parasimpática la disminuye. Por tanto, la operación del sistema nervioso autónomo es el resultado de la interacción de ambos subsistemas, los cuales son antagónicos (Brodal, 2004). Una descripción detallada a nivel anatómico-fisiológico acerca de la organización de las vías sensoriales (o aferentes) y motoras (o eferentes) para la comunicación del impulso nervioso se puede encontrar en Brodal (2004).

Todos los efectos del SNA comentados anteriormente son consecuencia de una cascada de procesos fisiológicos que segrega un tipo de compuesto químico denominado neurotransmisor<sup>2</sup>. Los neurotransmisores clásicos liberados por las neuronas del SNA son la acetilcolina y la norepinefrina (o noradrenalina). Las fibras nerviosas que liberan acetilcolina se denominan fibras colinérgicas; mientras que las que liberan norepinefrina se denominan fibras noradrenérgicas. La epinefrina (o adrenalina) es otra sustancia química que puede actuar como neurotransmisor del SNA. Tanto la norepinefrina como la epinefrina son catecolaminas. Un mismo neurotransmisor puede inducir una respuesta diferente en el organismo, dependiendo del tipo de receptor presente en el tejido sobre el cual interactúa y de las propiedades biomecánicas de las células que forman el tejido (McCorry, 2007). Los receptores presentes en las células pueden ser de tipo colinérgico o adrenérgico, según el tipo de fibras nerviosas que los activan. Los receptores colinérgicos se clasifican en dos tipos, nicotínicos y muscarínicos, los cuales a su vez se subdividen en otros específicos (Navarro, 2002). Por su parte, los receptores adrenérgicos (o adrenoreceptores) pueden ser de dos clases, alfa y beta. A su vez, dentro de cada clase existen dos subclases de receptores:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (McCorry, 2007; Navarro, 2002).

#### 1.4.1. Sistema nervioso simpático

El subsistema (o rama) simpático del SNA está compuesto por una cadena de ganglios paravertebrales a ambos lados de la columna vertebral y de algunos ganglios prevertebrales. Los nervios simpáticos tienen su origen en la médula espinal, entre los segmentos T1 a L2 (ver figura 1.6). Debido a esta localización, se dice que este sistema es de disposición toraco-lumbar. Desde allí viajan primero a uno de los ganglios y desde ahí se extienden por la mayor parte del cuerpo. La acción se ejecuta de forma bidireccional, a través de una vía aferente y otra eferente, mediante un arco reflejo.

Las fibras simpáticas liberan el neurotransmisor norepinefrina y epinefrina. Desde una perspectiva psicológica el SNS nos prepara para la acción, activándose en situaciones de estrés, ejercicio físico, y emergencia.

---

<sup>2</sup> sustancia química que transmite información de una neurona (célula nerviosa) a otra neurona inmediata, célula muscular o célula glandular mediante la sinapsis (Brodal, 2004). Interacciona con un receptor específico induciendo una respuesta fisiológica, que puede ser excitatoria o inhibitoria para aumentar o disminuir respectivamente la probabilidad de que la célula con la que entra en contacto produzca un potencial de acción.

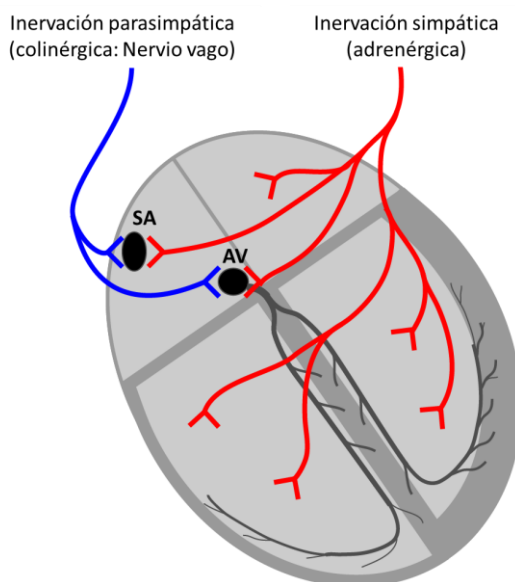
### 1.4.2. Sistema nervioso parasimpático

El subsistema (o rama) parasimpático del SNA está compuesto por varios nervios que nacen en el encéfalo formando parte de los nervios craneales; específicamente el nervio oculomotor, el nervio facial, el nervio glosofaríngeo y el nervio vago. En la médula espinal se encuentra a nivel de las raíces sacras de S2 a S4, como se puede apreciar en la figura 1.6. De ahí que se diga que este sistema es de disposición cráneo-sacra.

El sistema nervioso parasimpático actúa sobre el nivel de estrés del organismo mediante la liberación del neurotransmisor acetilcolina, para provocar o mantener un estado corporal de descanso o relajación tras un esfuerzo. Interviene también en la realización de funciones importantes como la digestión o el acto sexual. Las funciones que realiza son opuestas y complementarias a las funciones que realiza el sistema nervioso simpático. El SNP participa en la regulación de varios sistemas orgánicos, entre estos el sistema cardiovascular.

### 1.4.3. Regulación del sistema cardiovascular por el SNA

Generalmente se suele indicar que un estímulo parasimpático disminuye la frecuencia cardiaca, mientras que un estímulo simpático la incrementa. A continuación veremos brevemente de qué manera el SNA regula el funcionamiento del sistema cardiovascular. La figura 1.7 muestra las zonas inervadas por cada subsistema del SNA.



**Figura 1.7.** Zonas del corazón inervadas por los subsistemas simpático y parasimpático del SNA. Imagen modificada de HumanPhysiology.Academy (2016).

La estimulación simpática libera el neurotransmisor norepinefrina y epinefrina. Estos neurotransmisores actúan sobre adrenoreceptores para aumentar la frecuencia de disparo del nodo SA, disminuir el umbral de excitación de todas las células del corazón y aumentar la fuerza de contracción



cardiaca. El adrenoreceptor predominante en el corazón es el  $\beta_1$  (McCorry, 2007). Ambos neurotransmisores tienen igual afinidad por los receptores  $\beta_1$ . La epinefrina sin embargo, tiene la capacidad de estimular un número mayor de receptores, de ahí que ejerce un mayor poder estimulante sobre el corazón (McCorry, 2007).

La estimulación simpática puede producir además un efecto vasoconstrictor<sup>3</sup> aumentando consecuentemente la presión sanguínea. La epinefrina actúa sobre los receptores  $\alpha_1$  del músculo liso provocando una fuerte vasoconstricción, pero también actúa sobre los receptores  $\beta_2$  presentes causando vasodilatación. Este es un claro ejemplo de cómo un mismo neurotransmisor induce una respuesta diferente en el sistema según el tipo de receptor que estimula. El resultado final es un efecto vasoconstrictor más débil que el provocado por el neurotransmisor norepinefrina, el cual estimula solamente a los receptores  $\alpha_1$  del músculo liso (McCorry, 2007).

Por su parte, el sistema nervioso parasimpático actúa sobre el corazón a través del nervio vago. Específicamente, la estimulación del nervio vago libera el neurotransmisor acetilcolina a nivel de los receptores del nodo SA y del nodo AV, donde mayoritariamente inerva (ver figura 1.7). Este neurotransmisor disminuye la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio por múltiples mecanismos. Fundamentalmente, a través de la disminución del ritmo por el cual se generan los estímulos en el nodo SA y por el aumento del umbral de excitación del nodo AV, es decir, la estimulación vagal frena la producción de estímulos por parte del nodo SA y disminuye la velocidad de conducción del nodo AV. Otros mecanismos a través de los cuales el neurotransmisor consigue su objetivo son: por alargamiento del período refractario<sup>4</sup>, y por la inhibición de las terminaciones nerviosas del SNS sobre las células miocárdicas. La acetilcolina tiene además un efecto vasodilatador sobre el sistema cardiovascular por la administración exógena del neurotransmisor con fines clínicos. Este efecto no se observa fisiológicamente puesto que los vasos sanguíneos carecen de inervación parasimpática.

## 1.5. Señales y series de tiempo cardíacas

### 1.5.1. La señal de electrocardiograma

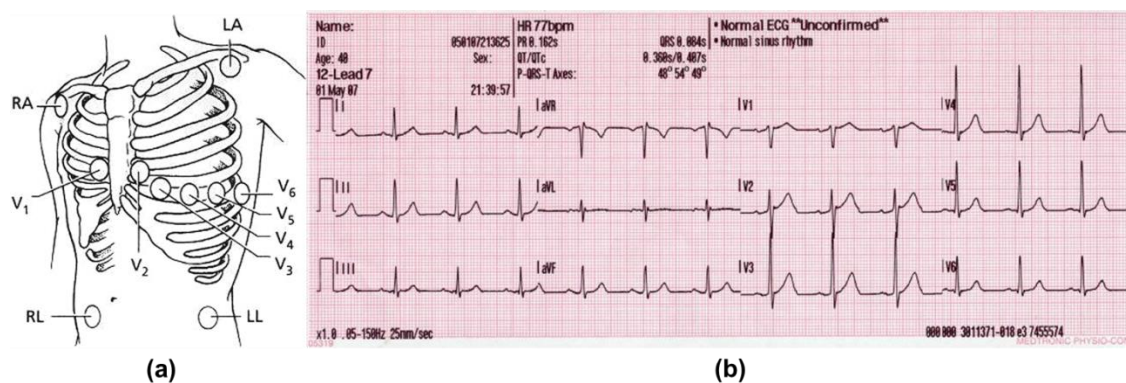
La señal de electrocardiograma describe las variaciones de la actividad eléctrica del corazón con el transcurso del tiempo, resultado de la contracción y relajación del miocardio en cada ciclo cardíaco. Estas variaciones llegan a la superficie del cuerpo y son registradas a través de un conjunto de electrodos colocados en diferentes puntos. La colocación de los electrodos en el cuerpo sigue una determinada configuración. Es importante respetar dicha configuración para registrar una señal de ECG con una morfología<sup>5</sup> correcta.

<sup>3</sup> Estrechamiento de un vaso sanguíneo fisiológicamente producido por la contracción del músculo liso presente en la superficie del vaso sanguíneo o bien rodeándolo. El efecto contrario es la vasodilatación.

<sup>4</sup> Intervalo de tiempo durante el cual es imposible desencadenar un nuevo potencial de acción en una célula excitable.

<sup>5</sup> Se refiere a la secuencia de ondas P, Q, R, S, T, y en ocasiones U que forman el latido cardíaco normal.

En los inicios de la electrocardiografía, se registraban tres derivaciones<sup>6</sup> conocidas como derivaciones estándar o de miembros I, II y III, basadas en el muy conocido triángulo de Einthoven (Barold, 2003). Otra configuración, que tiene sus orígenes en la década de los cincuenta del siglo XX, produce las llamadas derivaciones ortogonales X – Y – Z (o derivaciones de Frank), populares en estudios de vectorcardiografía (Frank, 1956). Actualmente, gracias al avance de la instrumentación electrónica requerida para adquirir biopotenciales y al aumento de la velocidad de los ordenadores, muchos de los sistemas comerciales registran 12 derivaciones: las derivaciones I, II, y III mencionadas anteriormente; las derivaciones de miembros aumentadas aVL, -aVR, y aVF; y las derivaciones precordiales V1 – V6. Las derivaciones de miembros aumentadas también pueden ser sintetizadas a partir de las derivaciones estándar por medio de un sistema de ecuaciones matemáticas; de ahí que algunos equipos solo registran 9 derivaciones. El registro de múltiples derivaciones tiene como objetivo evaluar la actividad eléctrica del corazón desde diferentes ángulos de medida, es decir, desde diferentes áreas anatómicas del corazón.



**Figura 1.8.** (a) Ubicación de los electrodos en la superficie del cuerpo para el registro del ECG de 12 derivaciones (reproducido de Drew et al. (2004), con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.). Los electrodos RA (*right arm*), LA (*left arm*), RL (*right leg*) y LL (*left leg*) registran las derivaciones estándar y aumentadas; los electrodos V1 – V6 registran las derivaciones precordiales. (b) Formas de onda típicas de las señales de ECG en las 12 derivaciones (imagen cortesía de Glenlarsen (2006)).

Normalmente, durante la etapa de registro de la señal de ECG existen diferentes fuentes de ruido o interferencias que pueden afectar considerablemente a su morfología. Estas fuentes pueden ser de origen biológico o electromagnético. Entre las primeras tenemos: (1) ruido electromiográfico debido a la actividad de los músculos esqueléticos, (2) variaciones suaves de la línea de base de la señal debido generalmente a la respiración, (3) cambios abruptos de la línea de base y en ocasiones saturación de la señal debido a variaciones de impedancia entre los electrodos y la piel por movimientos del paciente. Las fuentes de origen electromagnético pueden ser: (1) interferencia de la red de distribución de corriente alterna (50 Hz), (2) electroquirúrgico producido por la presencia de otros dispositivos médicos en el entorno del paciente, (3) interferencias debido al funcionamiento de los componentes electrónicos del propio sistema de medida, entre otras muchas fuentes. Las propiedades de cada una de estos ruidos e interferencias están bien caracterizadas tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la

<sup>6</sup> La palabra “derivaciones” se refiere a la medida de la diferencia de potencial entre dos electrodos.

frecuencia. Se han desarrollado un amplio abanico de herramientas, tanto a nivel de hardware como de software, para minimizar sus efectos sobre la señal de ECG (Clifford et al., 2006; Sörnmo y Laguna, 2005). Durante la etapa de procesamiento de la señal es importante determinar la naturaleza del ruido presente para poder elegir el algoritmo o método de cancelación apropiado.

El análisis de la señal de ECG constituye la herramienta tradicional para evaluar el funcionamiento del corazón de manera no invasiva. La evaluación de la morfología de la señal y sus variaciones en el tiempo es útil para el diagnóstico clínico e investigación de diversas enfermedades cardíacas, incluyendo las enfermedades isquémicas, y otras muchas condiciones cardíacas tanto patológicas como normales.

Una variante de la señal de ECG es el electrocardiograma de alta resolución (HR-ECG, *high-resolution electrocardiogram*). El análisis de este tipo de señal requiere el empleo de un equipamiento de registro especial y métodos de procesamiento capaces de extraer información de muy baja amplitud y muy alta frecuencia que a menudo se confunde con el ruido. Más adelante en esta tesis doctoral se abundará en este tipo de señal de ECG.

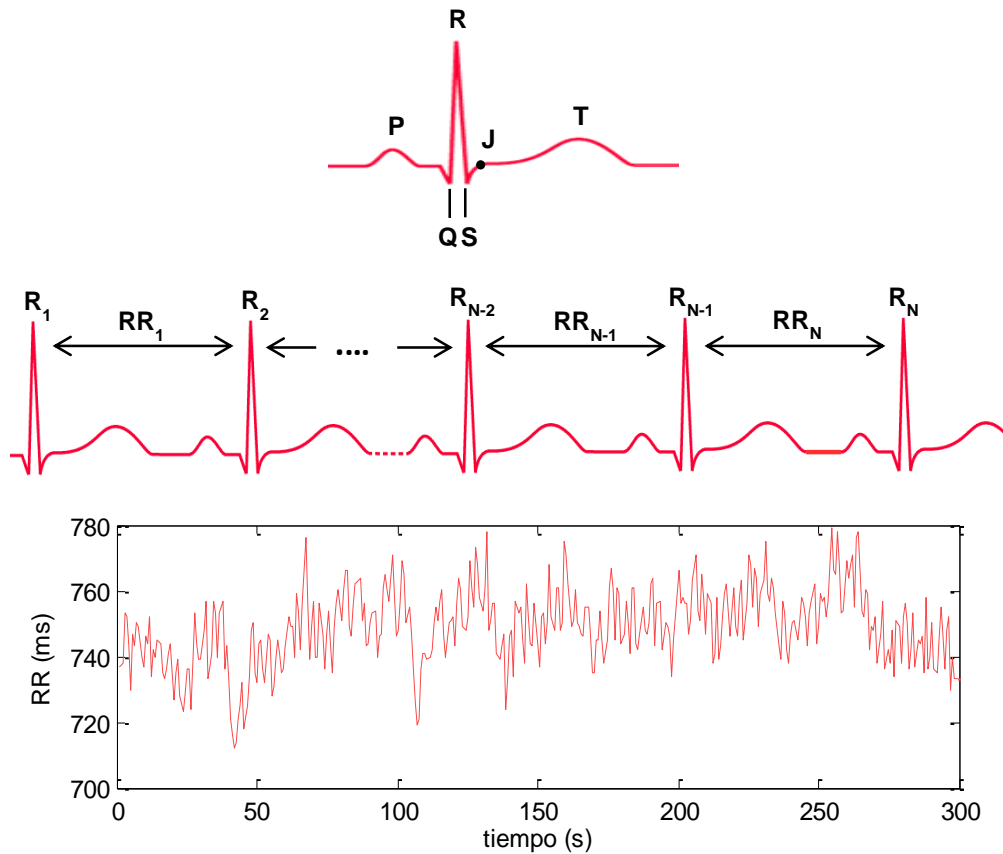
### 1.5.2. La variabilidad de la frecuencia cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca o serie de intervalos RR (término convencionalmente aceptado) describe la variación en tiempo entre ciclos cardíacos consecutivos. Matemáticamente, cada elemento de la serie puede expresarse como:

$$RR_i = R_{i+1} - R_i \quad (1.1)$$

donde  $RR_i$  es el elemento  $i$  de la serie ( $i = 1, 2, \dots, N-1$ ),  $R_i$  y  $R_{i+1}$  son las posiciones de los latidos  $i$  e  $i+1$  respectivamente, y  $N$  es el número total de latidos o ciclos cardíacos. La posición de cada ciclo cardíaco de la señal de ECG se determina habitualmente por el máximo de la onda R (ver figura 1.9), por ser ésta la de mayor amplitud en la mayoría de las derivaciones y la de más fácil detección por medio de algoritmos automáticos.

Con el transcurso de los años, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha convertido en la herramienta más ampliamente usada para evaluar de manera indirecta y no invasiva la función del sistema nervioso autónomo en el estudio de enfermedades del corazón. Existen numerosos estudios que han mostrado una conexión entre enfermedades cardiovasculares (incluyendo AMI e isquemia) y una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Lombardi et al., 2001; Malliani, 2000; Task Force, 1996).



**Figura 1.9.** Principales ondas en un ciclo cardiaco (arriba), señal de electrocardiograma (centro), y serie de intervalos RR de 5 minutos de duración (abajo). El punto J que marca el final del complejo QRS y el inicio del segmento ST aparece también indicado.

Tradicionalmente la HRV se ha caracterizado a partir de medidas extraídas del análisis lineal en los dominios del tiempo (Tabla 1.2) y de la frecuencia (Tabla 1.3). La *European Society of Cardiology* y la *North American Society of Pacing and Electrophysiology* crearon un comité de trabajo (*Task Force*) con el objetivo de estandarizar todo un conjunto de términos y métodos de análisis de la HRV (Task Force, 1996) que hasta ese momento se venían usando.

La mayoría de las medidas presentadas en la tabla 1.2 dependen de la duración del intervalo de análisis, por tanto, no es apropiado comparar entre sí medidas estimadas sobre registros de diferente duración. Es por esto que el cálculo de algunas está acotado a un intervalo de análisis de 5 minutos de duración. En relación al índice SDNN, como la desviación estándar es igual a la raíz cuadrada de la varianza, y dado que la varianza es matemáticamente igual a la potencia total del espectro de frecuencias, entonces el índice refleja todas las componentes de frecuencias responsables de variabilidad en el intervalo de análisis. Al disminuir la duración del intervalo de análisis, SDNN estima cada vez componentes más rápidas. Además, la varianza total de la HRV incrementa con la duración del intervalo de análisis. En muchos estudios, el índice SDNN se calcula sobre registros de 24 horas, para estudiar cambios en el ciclo cardiaco debido tanto a variaciones de alta frecuencia como a otras de muy bajas

frecuencias. RMSSD, pNN50 y NN50 son todas medidas de corta duración (5 min), de ahí que estiman variaciones en la HRV debido a altas frecuencias y están altamente correlacionadas entre sí.

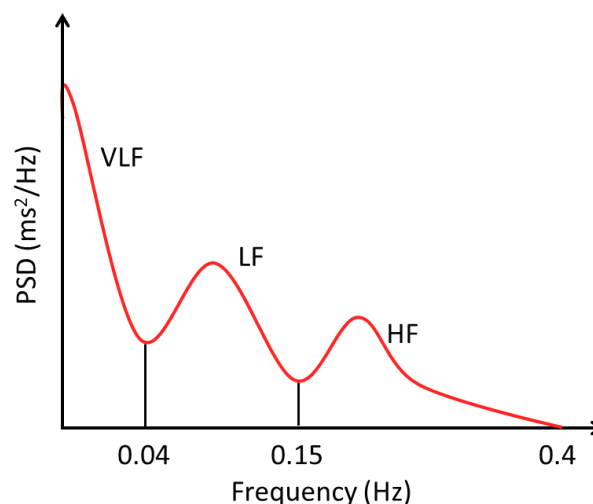
**Tabla 1.2.** Medidas estadísticas clásicas de la HRV. Reproducido de (Task Force, 1996).

Variable	Descripción
<b>HR</b> (ms o bpm)	Frecuencia cardíaca, valor medio de todos los intervalos NN
<b>SDNN</b> (ms)	Desviación estándar de todos los intervalos NN
<b>SDANN</b> (ms)	Desviación estándar de los promedios de los intervalos NN sobre segmentos de 5 min en toda la serie
<b>RMSSD</b> (ms)	Raíz cuadrada de la media de la suma del cuadrado de las diferencias entre intervalos NN consecutivos
<b>SDNN index</b> (ms)	Media de la desviación estándar de todos los intervalos NN para todos los segmentos de 5 min de la serie
<b>SDSD</b> (ms)	Desviación estándar de las diferencias entre intervalos NN consecutivos
<b>NN50 count</b>	Número de pares de intervalos NN consecutivos que difieren en más de 50 ms en toda la serie
<b>pNN50</b> (%)	NN50 count dividido por el número total de intervalos NN

bpm: *beats per minute*

NN: de *normal-to-normal*; se refiere al intervalo entre latidos normales generados en el nodo sinusal, es decir, no ectópicos u otro tipo de latidos anormales o artefactos en la serie de tiempo.

La figura 1.10 muestra las bandas de frecuencia de interés para el estudio de la HRV en el dominio de la frecuencia. Existe cierta correspondencia entre las medidas estadísticas en el dominio del tiempo y las calculadas en el dominio de la frecuencia, debido tanto a relaciones matemáticas como a causas fisiológicas (Task Force, 1996).



**Figura 1.10.** Bandas de frecuencias de interés en el análisis de la HRV en registros de corta duración (2 a 5 min). *Very low frequency*, VLF: (0.003 – 0.04) Hz; *low frequency*, LF: (0.04 – 0.15) Hz; *high frequency*, HF: (0.15 – 0.4) Hz. En estudios de larga duración (18 horas o más) interesa además la banda de *ultra-low frequency*, ULF:  $\leq 0.003$  Hz.

**Tabla 1.3.** Medidas clásicas para el análisis de la HRV en el dominio de la frecuencia. Reproducido de (Task Force, 1996).

Variable	Descripción
<b>Pt</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia total sobre el segmento de 5 min. Equivalente a la varianza de los intervalos NN del segmento; rango frecuencias $\leq 0.4$ Hz
<b>VLF</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia en la banda de muy bajas frecuencias
<b>LF</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia en la banda de bajas frecuencias
<b>LFn</b>	Potencia LF en unidades normalizadas, $LF/(Pt - VLF) \times 100$
<b>HF</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia en la banda de altas frecuencias
<b>HFn</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia HF en unidades normalizadas, $HF/(Pt - VLF) \times 100$
<b>LF/HF</b>	Ratio entre la potencia LF y la potencia HF
<b>ULF</b> (ms <sup>2</sup> )	Potencia en la banda de ultra bajas frecuencias*

\*solo para registros de larga duración ( $\geq 18$  horas)

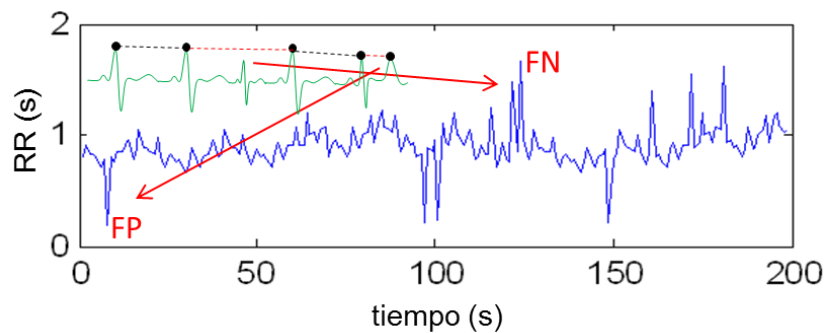
Los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca también se pueden estudiar a través de una variedad de métodos o medidas no lineales. Estos métodos intentan extraer información “oculta” derivada de la dinámica no lineal de la serie de intervalos RR, que no puede ser explicada por los métodos lineales. Entre los más utilizados se encuentran: análisis de fluctuaciones sin tendencias (Peng et al., 1995b), los exponentes de Lyapunov (Signorini y Cerutti, 1994), entropía aproximada (Porta et al., 2007a; Mäkikallio et al., 1996; Ho et al., 1997), entropía muestral (Tuzcu et al., 2006), entropía multiescala (Costa et al., 2002), dinámica simbólica (Porta et al., 2007a, 2001; Kurths et al., 1995), entre otros. Una excelente revisión que recoge estas y otras medidas es el desarrollado por Voss et al. (2009), agrupando las medidas en cuatro familias (medidas fractales, medidas de entropía, medidas de dinámica simbólica y gráficos de Poincaré). Algunas de estas medidas aparecen también descritas en el trabajo de Valencia (2010), y son utilizadas para estimar la complejidad de la HRV de pacientes con diversas patologías cardiacas.

Igualmente que con las medidas lineales, se observa también una correlación entre diferentes medidas no lineales empleadas para cuantificar la dinámica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El estudio realizado por Maestri et al. (2007) analizó un total de 20 índices pertenecientes a las principales familias de métodos no lineales, sobre una población de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC). Los autores encontraron un alto grado de redundancia en la información proporcionada por la mayoría de los índices, aunque con diferencias en el valor pronóstico de cada uno. La tabla 1.4 presenta un resumen de la mayoría de los métodos e índices utilizados para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Para una información más detallada es recomendable consultar las referencias indicadas en dicha tabla.

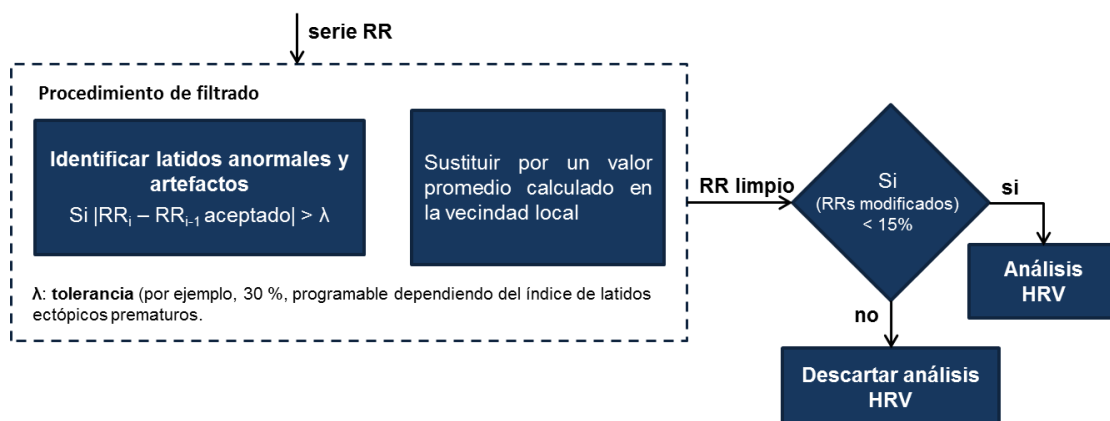
La presencia de artefactos<sup>7</sup> (figura 1.11) en la serie de intervalos RR constituye un serio problema en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que afecta tanto a las medidas estadísticas en el

<sup>7</sup> Se refiere a un valor anormalmente alto (falso negativo, FN) o bajo (falso positivo, FP) en la serie de intervalos RR debido a la no detección de un complejo QRS existente o a la detección de un QRS que no existe respectivamente. Su origen está relacionado con perturbaciones en el ECG que provocan que un algoritmo convencional de detección de ondas R falle al etiquetar un latido. En este contexto, los latidos anormales o ectópicos son a menudo definidos (en términos de su tiempo de ocurrencia) como prematuros o tardíos respecto a la ocurrencia del latido sinusal (normal).

dominio del tiempo como al cálculo de la potencia en todas las bandas de frecuencias de interés (Berntson y Stowell, 1998; Task Force, 1996). Existe un número importante de trabajos (Clifford et al., 2002; Acar et al., 2000; Huikuri et al., 1993) dedicados a estudiar este problema y minimizar su impacto mediante el uso de algoritmos de detección automática y corrección de los intervalos RR anormales. La influencia de los artefactos ha sido también evaluada sobre medidas no lineales de la HRV, estudiando además diferentes alternativas de filtrado (Wessel et al., 2000). No obstante, en la medida de lo posible es recomendable que cada ciclo cardiaco del registro de ECG sea evaluado visualmente por un experto y editado manualmente para asegurar la mejor calidad de la serie de intervalos RR (Task Force, 1996). Algunos trabajos (Huikuri et al., 1993) complementan la etapa de corrección automática de los artefactos (figura 1.12) con la revisión visual por parte de un observador experimentado de la señal de ECG correspondiente a aquellas porciones de la serie más cuestionables. El objetivo es garantizar un intervalo de análisis de la HRV que sea lo más estacionario posible.



**Figura 1.11.** Serie de intervalos RR contaminada con artefactos de tipo falso positivo (4 en total) y falso negativo (5). A modo de ejemplo, se representa un segmento artificial de señal de ECG (trazo verde) mostrando una probable causa de ocurrencia de tales artefactos.



**Figura 1.12.** Diagrama en bloques que resume la metodología seguida por Huikuri et al. (1993) para la identificación y corrección automática de artefactos en la serie de intervalos RR.

**Tabla 1.4.** Resumen de métodos de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Reproducida a partir de (Seely y Macklem, 2004) y ampliada.

Método HRV	Descripción	Ventajas	Limitaciones	Medidas
<b>Dominio del tiempo</b> (Lombardi et al., 2001; Task Force, 1996)	Medidas estadísticas de los intervalos probada; distinción “gruesa” de variaciones de incapacidad para distinguir entre señales biológicas (medias y desviaciones estándar idénticas pero con muy diferentes ritmos subyacentes).	Simples, fáciles de calcular; utilidad clínica para distinguir entre señales biológicas (medias y desviaciones estándar idénticas pero con muy diferentes ritmos subyacentes).	Sensible a artefactos; estacionariedad; SDNN, SDANN, RMSSD, SDSD, pNN50, etc.	
	Medidas geométricas (gráfico del número de observaciones que caen dentro de un rango seleccionado o intervalos)	Representación visual de los datos; Posibilidad de ajustar a una distribución normal o log-normal.	Carecen de aplicación clínica; número arbitrario de intervalos.	TINN, HRV índice triangular, índice diferencial, índice logarítmico
<b>Dominio de la frecuencia</b> (Lombardi et al., 2001; Task Force, 1996)	Representación del espectro en frecuencias (estimado por FFT y autoregresivos)	Representación visual y cuantitativa de la contribución de cada frecuencia a la señal; evalúa relación con mecanismos fisiológicos; amplia aceptación clínica para evaluar la HRV.	periodicidad; sensible a cambios de postura, relación con mecanismos fisiológicos; amplia aceptación clínica para evaluar la HRV.	UJLF ( $\leq 0.003$ Hz), VLF (0.003-0.04 Hz), LF (0.04-0.15 Hz), HF (0.15-0.4 Hz), LF/HF, etc.
<b>Fractales</b> (Peng et al., 1995; Ivanov et al., 2001, 1999)	Análisis de fluctuaciones sin tendencias, DFA (gráfico de log F(n) vs. log n)	Amplia aplicación biológica; caracterización de la dinámica de la señal con una simple relación lineal; posibilita el pronóstico.	Estacionariedad, periodicidad, datasets grandes; artefactos afectan las componentes espectrales. - $10^{-2}$ Hz).	Exponente $\beta$ (pendiente de la recta de regresión del gráfico log-log de PSD vs. f en el rango de $10^{-4}$ a $10^{-2}$ Hz).
	Análisis multifractal (métodos WTMM y MF-DFA)	Identifica variaciones intrínsecas (vs. externos), no requiere estacionariedad.	Datos con al menos 8000 puntos; método mono-fractal, dependencia a latidos ectópicos. $\alpha_1$ (corto plazo, $4 \leq n \leq 16$ ), $\alpha_2$ (largo plazo, $16 \leq n \leq 64$ )	
<b>Entropías y ratios de entropías</b> (Voss et al., 2009; Porta et al., 2007a)	Medidas del grado de desorden (información o complejidad)	Representación multifractal, no requiere estacionariedad. Describe señales más complejas que las caracterizadas por un modelo mono-fractal.	Requieren muchos exponentes locales (teóricamente infinitos) para caracterizar estacionariedad. Describe señales más complejas que las caracterizadas por un modelo mono-fractal.	Espectro multifractal $\tau(q)$ ; espectro de singularidades $f(\alpha)$ con exponente local $\alpha$
		Única representación of data; requiere pocos puntos (~100 - 900).	Estacionariedad; sensible a artefactos; necesidad de ser complementadas por otras técnicas.	SE, H <sub>wp</sub> , ApEn, SampEn, MSE, CE
<b>Dinámica simbólica</b> (Voss et al., 2009; Porta et al., 2007a, 2001)	Medida de la dinámica de fluctuaciones de la señal basándose en un alfabeto de símbolos.	La secuencia de símbolos conserva información no redundante que no era observable originalmente; requiere pocos puntos (~300).	Simbolización elimina información detallada; “forbidden words”; afectan a las cadenas de símbolos.	wpsum02, wpsum13, 0V, 1V, 2LV, 2UV, 0V%, 1V%, 2LV%, 2UV%, 2UV%
<b>Gráficos Poincaré</b> (Voss et al., 2009; Task Force, 1996)	Gráfico 2D y representación cuantitativa de RR <sub>n</sub> vs. RR <sub>n+1</sub>	Evalúan dinámica de la señal en un espacio de fases simplificado.	Dependen de otras medidas en el dominio del tiempo.	SD1 (corto plazo), SD2 (largo plazo), SD1/SD2

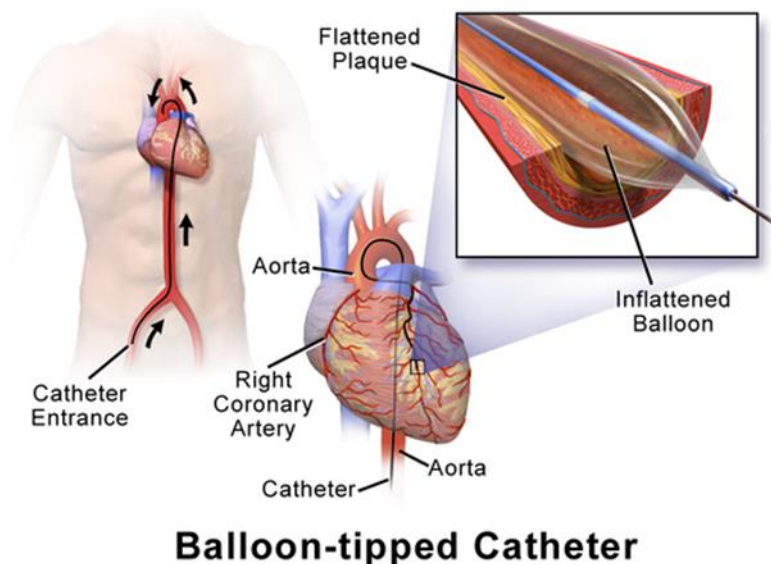
TINN, índice de interpolación triangular del histograma de los intervalos NN; PSD, densidad espectral de potencia; UJLF, ultra bajas frecuencias; HF, muy bajas frecuencias; LF, altas frecuencias; LF, bajas frecuencias; PSD, densidad espectral de potencia; ApEn, entropía aproximada; SampEn, entropía muestral; MSE, entropía multiescala; CE, entropía condicional; SE, entropía de Shannon; H<sub>wp</sub>, entropía de Renyi; 0V, 1V, 2LV, 2UV, familia de patrones, y 0V%, 1V%, 2LV%, 2UV, frecuencias de ocurrencia de los patrones; wpsum02, wpsum13, porcentaje de palabras compuestas solo por símbolos 0 y 2, y por símbolos 1 y 3 respectivamente; SD1 y SD2, desviación estándar de la representación en la dirección perpendicular y longitudinal respectivamente.



## 1.6. Los estudios STAFF y sus bases de datos

La base de datos utilizada en esta tesis doctoral es resultado de los estudios **STAFF** realizados durante los años 90, liderados por Stafford Warren de la *West Virginian University* en Charleston, Estados Unidos (Warren y Wagner, 2014).

Los estudios STAFF están enmarcados en la era *pre-stent*, donde el protocolo para tratar las oclusiones de las arterias coronarias debido a aterosclerosis se realizaba por un procedimiento de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*). Brevemente, el procedimiento consiste en introducir un catéter (tubo largo y hueco) especial dentro de la arteria coronaria a tratar. El catéter tiene en su punta un pequeño balón que al ser inflado comprime el tejido graso de la arteria y crea una abertura más grande dentro de la arteria mejorando la circulación del flujo sanguíneo. Durante el tiempo que el balón está inflado se produce una oclusión total de la arteria. La figura 1.13 ilustra el procedimiento de PTCA.



**Figura 1.13.** Representación gráfica del procedimiento de PTCA. El catéter se introduce a través de la piel (de ahí el término percutáneo) desde la arteria femoral o desde la arteria radial hasta llegar al sitio obstruido en el corazón. Imagen de BruceBlais (2016).

La novedad introducida por Warren y colaboradores fue el realizar una única oclusión total prolongada de aproximadamente 5 minutos con el objetivo de alcanzar resultados clínicos óptimos, en lugar de las típicas oclusiones cortas de 20 – 60 segundos practicadas habitualmente. Adicionalmente, el protocolo simula un episodio de isquemia transitoria y la etapa inicial de un infarto de miocardio, lo cual proporcionó la oportunidad de estudiar los cambios producidos en el ECG durante los primeros 5 minutos de la oclusión coronaria. Los estudios STAFF proporcionan también un registro de ECG del propio paciente previo al inicio del procedimiento de angioplastia, lo cual es muy importante para evaluar los cambios producidos durante el episodio de isquemia respecto a la fase basal. En la actualidad el

procedimiento de PTCA descrito ha dejado de utilizarse en la práctica clínica, dando paso al uso de *stents* con tiempos de inflado no mayores de 30 segundos (Warren y Wagner, 2014). El procedimiento se ha rebautizado con el nombre de intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) o simplemente angioplastia, siendo este el término que se usará en lo adelante en la tesis.

Durante los últimos 20 años, el conjunto de datos y señales recogidos en los estudios STAFF ha sido analizado desde diferentes perspectivas por investigadores de múltiples centros académicos internacionales. Nuestro grupo de investigación también ha contribuido significativamente a la serie de estudios STAFF, con resultados desde diferentes perspectivas de análisis (Gomis et al., 2014, 2012, 2006, 1997; Benitez et al., 2009; Claria et al., 2002), incluidos los presentados en esta tesis doctoral. Desde el año 1997, se celebra cada uno o dos años el simposio STAFF, con el objetivo de compartir los nuevos hallazgos y resultados derivados de los estudios. Este año se celebrará la edición número 14 del simposio, en Eslovaquia. La excepcionalidad del procedimiento de angioplastia coronaria practicado por Warren y colaboradores ha hecho posible que a fecha de hoy los estudios STAFF y las bases de datos derivadas sigan teniendo una alta significancia para el desarrollo y validación de nuevos métodos de análisis e índices para la detección y la caracterización de la isquemia de miocardio transitoria y de otras enfermedades isquémicas del corazón.

### 1.6.1. Base de datos STAFF III

En esta tesis se utiliza la base de datos **STAFF III**, la cual es la más reciente derivada de la serie de estudios STAFF y la que mayor importancia práctica ha tenido a lo largo de los años (Laguna y Sörnmo, 2014). La base de datos fue registrada en el *Charleston Area Medical Center, West Virginian*, EEUU durante los años 1995 – 1996. Comprende un total de 108 pacientes sometidos a angioplastia coronaria electiva sobre una o más arterias coronarias. La duración de la oclusión fue mantenida durante 5 minutos o más en los casos clínicamente factibles. El tiempo medio de las oclusiones practicadas fue de 4 min y 23 s, variando desde 1 min y 30 s hasta los 9 min y 54 s. Este tiempo de oclusión es considerablemente mayor que el habitualmente usado en este tipo de procedimientos. El estudio fue aprobado por el comité local de ética, con el consentimiento previo de cada uno de los pacientes involucrados en el estudio.

La señales fueron adquiridas con equipos Siemens–Elema AB (Solna, Sweden), a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución en amplitud de 0.6  $\mu$ V, con la intención de obtener señales de alta resolución. Se registraron 9 derivaciones estándar de ECG. Las derivaciones precordiales V1 – V6 registradas con electrodos colocados en el sitio estándar; y las derivaciones de miembros I, II y III con electrodos en la configuración Mason-Likar para minimizar el ruido originado por los músculos esqueléticos (Mason y Likar, 1966).

Para cada paciente se obtuvo un registro de ECG pre-inflado, adquirido en el laboratorio de cateterización, previo a la inserción del catéter de angioplastia, en reposo y en posición supina, durante aproximadamente 5 minutos. El registro de ECG durante inflado fue iniciado aproximadamente 1 minuto

antes del inflado del balón de angioplastia, continuó durante todo el período de inflado, y finalizó aproximadamente 4 minutos después del desinflado del balón (período de reperfusión). En pacientes con problemas en varias arterias coronarias se les practicó más de un inflado de balón, que se almacenaron en registros de ECG individuales. Finalizado el procedimiento de angioplastia, se adquirió otro registro de ECG (no utilizado en esta tesis), bajo condiciones similares a las del registro ECG pre-inflado. Para algunos pacientes se dispone además de registros ECG control adquiridos 24 horas antes y 24 horas después del procedimiento de angioplastia. Durante el procedimiento también se obtuvieron imágenes de angiografía coronaria con el propósito únicamente de facilitar la detección de la obstrucción de la arteria coronaria (Laguna y Sörnmo, 2014).

Se realizó una anotación cuidadosa acerca de la arteria coronaria ocluida (RCA, LAD y/o LCX), el lugar de la oclusión dentro de la arteria (proximal, media, distal, etcétera), y los instantes de tiempo del inflado y el desinflado del balón. Se anotó además la existencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, etcétera), y si el paciente fue tratado con betabloqueantes<sup>8</sup>.

## 1.7. Objetivos de la tesis

El estudio de las enfermedades isquémicas tiene dos vertientes de interés. Una de estas vertientes es el estudio del comportamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) a los cambios producidos por la enfermedad, partiendo de la base de que es el SNA quien actúa directamente sobre el corazón para regular la generación de los impulsos cardiacos. La otra vertiente de estudio está dirigida a caracterizar las alteraciones sobre los intervalos de repolarización y despolarización ventricular que se manifiestan en la señal de electrocardiograma, debido a problemas en la conducción del impulso eléctrico generado por el nodo sinusal. Dentro de cada una de estas vertientes los métodos de análisis son muy variados. Los mecanismos fisiológicos que intervienen por separado en ambas vertientes de estudio no están totalmente claros. Mucho menos lo está el entendimiento de tales mecanismos en su conjunto.

El objetivo general de esta tesis es evaluar un conjunto de metodologías no invasivas para el análisis de señales cardiacas para mejorar el diagnóstico de enfermedades isquémicas.

Los objetivos específicos de la tesis son:

- ✓ Realizar una revisión del estado actual del arte relacionado con el uso de métodos no lineales y particularmente los métodos fractales (mono y multifractales) de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca para cuantificar la función del sistema nervioso autónomo en presencia de la isquemia e infarto agudo de miocardio.
- ✓ Estudiar la respuesta no lineal del sistema nervioso autónomo durante isquemia de miocardio inducida a través del análisis de la dinámica no lineal presente en las fluctuaciones de la serie de intervalos RR de corta duración. Para ello se utilizarán métodos de análisis fractal y multifractal así

<sup>8</sup> Clase de fármacos que bloquean los receptores beta adrenérgicos que son activados por las fibras nerviosas simpáticas.

como técnicas de *surrogate data*. La dinámica de los intervalos RR será estudiada durante la etapa basal, durante oclusión de las arterias coronarias, y durante reperfusión.

- ✓ Comparar la respuesta no lineal del sistema nervioso autónomo con la obtenida por los métodos clásicos de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo y de la frecuencia. El cálculo de los índices clásicos será realizado cuidando las recomendaciones propuestas en la literatura al respecto, a fin de que los resultados obtenidos sean interpretables desde el punto de vista clínico.
- ✓ Identificar los probables mecanismos fisiológicos responsables de los cambios clínicos observados durante cada una de las etapas analizadas en el conjunto de pacientes estudiados. En esta parte será de interés el análisis de los resultados por grupos de arterias coronarias ocluidas y por la historia previa de infarto de miocardio.
- ✓ Calcular un conjunto de medidas para caracterizar los intervalos de repolarización y despolarización ventricular durante las etapas de interés (basal, de isquemia y de reperfusión), a partir de la señal de electrocardiograma de alta resolución. Para esto, se seguirán los estándares de procesamiento de la señal recomendados para obtener el latido promedio representativo de cada una de las etapas anteriores.
- ✓ Identificar un conjunto de medidas derivadas de la señal de electrocardiograma de alta resolución que mejor describan los episodios de isquemia de miocardio en términos de la potencia estadística discriminatoria y del tamaño del efecto de cada medida independientemente.
- ✓ Desarrollar modelos altamente robustos de predicción de isquemia e infarto de miocardio utilizando métodos de aprendizaje automático supervisado basándose en las medidas anteriormente identificadas. Concretamente se utilizará las máquinas de soporte vectorial combinadas con una etapa de pre-procesamiento basada en análisis de componentes principales y en un algoritmo de selección secuencial de las variables más importantes, para determinar la mejor estrategia de diseño a seguir.
- ✓ Estudiar la capacidad de generalización de los modelos y la variabilidad del error en la predicción con ayuda de métodos de validación cruzada y de un conjunto de índices.

### **1.8. Resultados esperados**

Esta tesis pretende hacer contribuciones en el área del análisis y el procesamiento de señales biomédicas, específicamente en el área de señales cardiovasculares para mejorar el diagnóstico de enfermedades coronarias que pueden producir isquemia e infarto agudo de miocardio. Las contribuciones originales de esta tesis estarán enfocadas en la comprensión de la respuesta no lineal del sistema nervioso autónomo ante isquemia de miocardio, a través de la medida no invasiva e indirecta de la serie de intervalos RR de corta duración; así como la predicción de eventos isquémicos para la detección temprana de isquemia de

miocardio. El modelo de isquemia empleado en esta tesis es único puesto que el tiempo de la oclusión coronaria practicada fue considerablemente mayor que el usado normalmente en procedimientos de angioplastia coronaria, debido a que el protocolo de tratamiento ha incluido una única oclusión prolongada en lugar de una serie de oclusiones cortas. Esto permite estudiar la isquemia transitoria y la fase temprana de un infarto de miocardio.

## **1.9. Estructura de la tesis**

El presente documento está dividido en 5 capítulos. El primer capítulo ha estado orientado a presentar la problemática que a día de hoy continúan siendo las enfermedades isquémicas del corazón, en términos del número de muertes que producen cada año. Se han definido las enfermedades isquémicas de interés para este estudio. Se han introducido parte de la terminología anatómico y fisiológica del sistema nervioso autónomo y del sistema cardiovascular. Se han descrito las principales líneas de estudio seguidas a lo largo de la tesis, las señales utilizadas para cuantificar los cambios producidos por las enfermedades, y la base de datos que se utilizará. Por último, el capítulo 1 ha presentado los objetivos generales y específicos que se persiguen con esta tesis doctoral y se han comentado las principales aportaciones esperadas en el campo de estudio de este tipo de enfermedades del sistema circulatorio.

El capítulo 2 está dedicado a caracterizar la respuesta del SNA a la isquemia de miocardio inducida, a través del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca por medio de técnicas de análisis fractal de la señal. Para el análisis los pacientes son divididos en diferentes grupos de arterias coronarias ocluidas, y de acuerdo a la historia previa de infarto de miocardio cicatrizado. Se realiza además un estudio de acuerdo al sitio de la oclusión dentro de la arteria ocluida. Todo lo anterior permite estudiar la respuesta fractal del SNA según la zona irrigada del miocardio alterada. Se realiza además una comparación entre los índices fractales calculados y los índices clásicos de análisis de la HRV en los dominios del tiempo y de la frecuencia. Esta comparación puede resultar interesante para clarificar cuales mecanismos fisiológicos podrían estar asociados a los cambios observados por los índices fractales, partiendo del conocimiento previo que se tiene de los índices clásicos. Por último se realiza una discusión de las probables causas fisiológicas asociadas a los cambios explicados por los índices.

El capítulo 3 se centra en la caracterización de la isquemia de miocardio inducida a partir de los cambios a nivel eléctrico que se manifiestan en la señal de ECG. Para esto, se calculan un conjunto de medidas de los intervalos de despolarización y repolarización ventricular. Estas medidas son calculadas sobre un latido promedio de la señal de ECG de alta resolución en cada una de las 12 derivaciones de la señal de ECG. Algunas de las medidas anteriores se derivan del vectorcardiograma. Otras del latido promedio filtrado para extraer información relativa a las altas frecuencias. Similarmente al capítulo 2, el análisis se realiza sobre el conjunto total de pacientes incluidos en el estudio y por grupos de arterias coronarias ocluidas. Se considera además dos subgrupos de análisis adicionales, atendiendo a la historia previa de infarto de miocardio cicatrizado.

El capítulo 4 está dirigido a obtener un modelo de predicción de isquemia e infarto de miocardio para asistir al personal clínico en la toma de decisiones. Se utilizan algoritmos de aprendizaje automático supervisado. Las medidas o variables de entrada del modelo se determinan a partir de las medidas calculadas en el capítulo 3. La calidad del ajuste de los parámetros de los modelos y la capacidad de generalización de los mismos se evalúa en términos del error de predicción, y otros parámetros como la sensibilidad y la especificidad. Se utilizan métodos de validación cruzada robustos para garantizar una alta fiabilidad de los parámetros de calidad anteriores. Con esto, la predicción final es totalmente independiente del conjunto de datos utilizado para construir el modelo final.

Por último, el capítulo 5 resume las conclusiones finales de la tesis doctoral y recomienda líneas futuras de actuación para continuar el trabajo realizado.

# Capítulo 2

## Evaluación de la respuesta multifractal y no lineal del sistema nervioso autónomo durante isquemia de miocardio inducida

### 2.1. Introducción

La isquemia de miocardio debido a oclusión coronaria provoca reflejos cardiovasculares complejos que pueden conducir a cambios significativos en la dinámica de la frecuencia cardiaca, e incluso arritmias fatales (Lombardi et al., 2001; Schwartz et al., 1984; Malliani et al., 1969). Estudios experimentales han mostrado que las oclusiones coronarias activan la vía aferente (hacia el SNC) de los nervios simpáticos cardiacos, conduciendo un reflejo simpático que puede modificar la actividad generada por las neuronas cardiacas intrínsecas (Malliani et al., 1969). Un estudio realizado en perros, por Schwartz et al. (1984), mostró que durante ejercicio la isquemia de miocardio inducida por oclusión de una de las arterias coronarias produjo una respuesta diferente de la frecuencia cardiaca con tendencia diferente del balance simpático-vagal. Concretamente, en un grupo de perros “resistentes” la frecuencia cardiaca disminuyó y predominó la respuesta vagal; mientras que otro grupo sufrió fibrilación ventricular asociada con un predominio de los reflejos simpáticos.

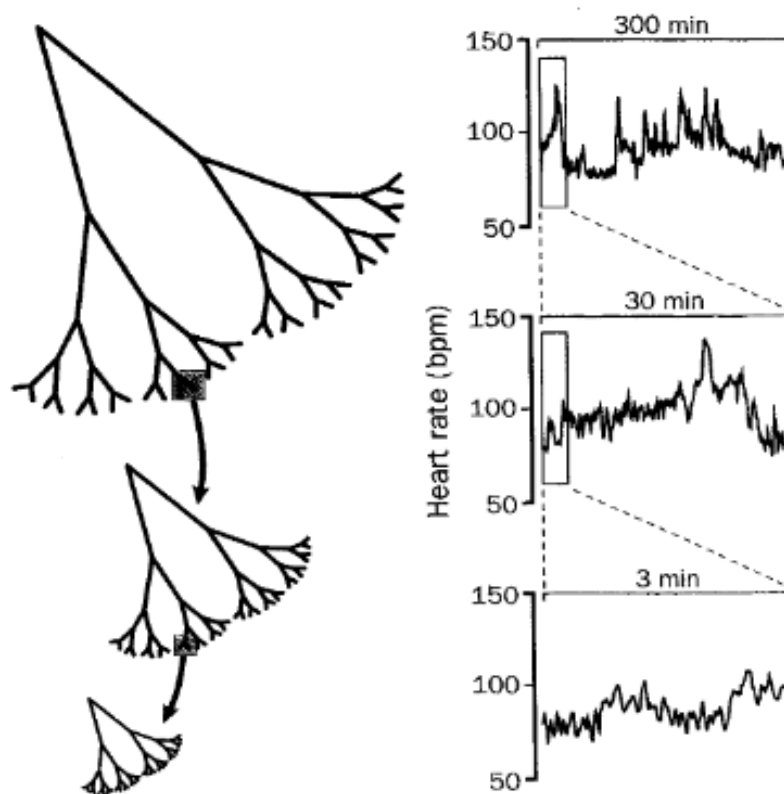
Evaluaciones clínicas de la HRV durante isquemia de miocardio debido a oclusión coronaria han estimado la influencia de la actividad simpática y parasimpática o su balance, a través de medidas estándar en los dominios del tiempo y de la frecuencia, produciendo resultados diferentes (Gomis et al., 2012; Manfrini et al., 2004; Joho et al., 2002, Airaksinen et al., 1999). Por ejemplo, Manfrini et al. (2004) evaluaron la actividad del SNA durante isquemia espontánea y oclusión por inflado de balón. Los resultados mostraron que las oclusiones totales agudas provocan un predominio vagal; mientras que los episodios espontáneos de isquemia producen una activación simpática. Al contrario, Joho et al. (2002) encontraron signos evidentes de reflejos simpáticos durante isquemia de miocardio producida por oclusión coronaria.

Los métodos anteriores son a menudo insuficientes para extraer las propiedades no lineales involucradas en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El sistema cardiaco está caracterizado por un nivel de complejidad alto debido a que está en constante interacción con otros sistemas fisiológicos, fundamentalmente con el SNA. Por esta razón, las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos presentan características caóticas, particularmente propiedades fractales (Goldberger, 1992). En

otras palabras, la estructura de las fluctuaciones es autosimilar<sup>1</sup> cuando es estudiada en varias escalas de tiempo.

### 2.1.1. El comportamiento fractal o $1/f$ del espectro de potencias

Las señales fisiológicas, como por ejemplo la frecuencia cardiaca de sujetos sanos, tienen propiedades de invariancia a escala complejas caracterizadas por un comportamiento  $1/f$  del espectro de potencias  $S(f)$ , donde  $f$  es la frecuencia, y correlaciones de largo plazo (*long-range temporal correlations*), reportados en varios trabajos (Goldberger et al., 2002b, Peng et al., 1995a). Las fluctuaciones que exhiben un comportamiento  $1/f$  son llamadas “complejas”. El concepto “invariancia a escala” se refiere a que no es posible identificar una escala específica de tiempo en los datos estudiados, es decir, no hay cambios si la escala es ampliada. Un concepto relacionado al de invariancia a escala es la autosimilaridad (Figura 2.1).



**Figura 2.1.** Una estructura autosimilar (izquierda) y un proceso fractal (derecha) como la frecuencia cardiaca, donde las fluctuaciones en diferentes escalas de tiempo son estadísticamente autosimilares. Reproducido de The Lancet, Goldberger (1996), Copyright 1996, con permiso de Elsevier.

El comportamiento  $1/f$  o fractal encontrado en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca de sujetos sanos ha tenido un interés particular en la comprensión de los mecanismos autónomos de control cardiaco. En presencia de algunas patologías cardiacas, como por ejemplo insuficiencia cardiaca y muerte

---

<sup>1</sup> La autosimilaridad es un concepto empleado para describir objetos (o señales) donde el todo es aproximadamente igual a una parte de sí mismo, o dicho de otra manera, las partes muestran las mismas propiedades estadísticas en diversas escalas de observación.



súbita, se ha observado que este comportamiento fractal desaparece (Goldberger et al., 2002a, 2002b; Peng et al., 1995a), consecuencia de perturbaciones en el control de la frecuencia cardiaca por alteraciones en la función neuro-autónoma. Para determinar la presencia o ausencia de las propiedades de correlación fractal en la dinámica de la frecuencia cardiaca, Peng et al. (1995b) desarrollaron un método conocido como análisis de fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis*, DFA). Sin embargo, el método proporciona un único valor (o exponente de escala), por lo cual es más apropiado para el análisis de señales monofractales<sup>2</sup> (Ivanov et al., 1999).

### 2.1.2. Multifractalidad en la dinámica de los latidos cardiacos

En la última década, se ha hecho popular el uso de métodos del campo de la física estadística moderna, en particular los métodos derivados del formalismo multifractal (Muzy et al., 1993), para estudiar la complejidad de procesos fisiológicos. Las investigaciones llevadas a cabo por Ivanov et al. (2004, 2001, 1999), han demostrado que la dinámica de la frecuencia cardiaca va más allá de una organización fractal, exhibiendo propiedades multifractales. A diferencia de las monofractales, las señales multifractales son intrínsecamente más complejas y no homogéneas, requiriendo de muchos exponentes (teóricamente un número infinito de exponentes) para describir completamente sus propiedades a escala.

El análisis de este tipo de señales está basado en descomponer la señal en varios subconjuntos, cada uno caracterizado por un exponente local,  $h$ , que cuantifica el comportamiento o singularidad local. Las propiedades estadísticas de los diferentes subconjuntos descritos por los diferentes exponentes locales, puede ser cuantificada por una función de dimensiones fractales,  $D(h)$ , donde por ejemplo,  $D(h_i)$  representa la dimensión fractal del subconjunto caracterizado por el exponente local  $h_i$ .

Un problema asociado a los métodos multifractales, y en general a los métodos fractales, es la longitud de la secuencia. La precisión de estos métodos está directamente relacionada con la longitud de la serie. Estudios al respecto plantean la necesidad de disponer de un número suficiente de puntos (por encima de 4000 puntos) para obtener estimaciones fiables (Vitanov et al., 2006; Oswiecimka et al., 2006). Sin embargo en muchos casos, debido a la propia naturaleza del proceso o dependiendo del tipo de estudio, es imposible registrar datos durante un tiempo mayor.

El análisis multifractal se ha convertido en los últimos años en una herramienta potente para estudiar la multifractalidad de series de tiempo no estacionarias. Desafortunadamente, el uso e interpretación de medidas multifractales de la HRV en la práctica clínica, y su relación con otros métodos clásicos no son muy conocidos aún.

---

<sup>2</sup> Las señales monofractales son homogéneas, es decir, tienen aproximadamente las mismas propiedades de escala en toda la señal, pudiendo ser caracterizadas por un único exponente global.

### 2.1.3. Objetivos

En esta tesis, se utiliza una metodología de análisis multifractal, combinada con técnicas de *surrogate data*, con el objetivo de evaluar las características multifractales y no lineales del control autónomo de la frecuencia cardíaca durante eventos isquémicos producidos por procedimientos de PCI inusualmente prolongados. Adicionalmente, se calculan algunos índices lineales, de mayor aceptación clínica, para establecer una relación entre éstos y las medidas multifractales. Se estudia además la influencia en la respuesta del SNA que tiene la localización de la isquemia y la condición previa de haber sufrido un infarto de miocardio en el pasado. Se hace también una revisión general de la viabilidad del uso de los métodos fractales en series de corta duración y se calcula una medida específica para este tipo de series.

## 2.2. Descripción del conjunto de datos

Del total de pacientes de la base de datos STAFF III, se han seleccionado 87 pacientes. El criterio de inclusión fue una duración de la oclusión de al menos 3 minutos. Los criterios de exclusión fueron: (1) evidencia clínica o en el ECG de un infarto de miocardio reciente, (2) fibrilación/aleteo auricular al inicio o durante PCI. Se ha considerado solamente la primera oclusión (en los casos donde existe más de una) para evitar la influencia de oclusiones recientes sobre el SNA.

Los pacientes incluidos en el estudio han sido clasificados en 3 grupos atendiendo a la arteria coronaria ocluida: RCA, LAD y LCX. Los pacientes se han clasificado además en dos grupos, de acuerdo a su historia previa de infarto de miocardio cicatrizado (*healed*): no infarto previo (noMI) e infarto cicatrizado (MI). Se ha estudiado también la influencia de la posición del balón de oclusión con respecto a la aorta, para lo cual se han definido otros tres subgrupos: proximal (PROX), media (MID) y distal (DIST). La tabla 2.1 muestra algunas características de los pacientes incluidos en el estudio así como el número de pacientes en cada uno de los grupos analizados.

Se analizan 3 minutos de señal correspondiente a 3 períodos: (1) pre-inflado (*pre\_pci*) extraído del ECG registrado minutos antes del procedimiento en el laboratorio de cateterización (ver apartado 1.6.1), (2) el comienzo de la oclusión (*pci*) y (3) desinflado de balón o reperusión (*post\_pci*). Los períodos *pci* y *post\_pci* son extraídos del ECG registrado durante el procedimiento de angioplastia. Los pacientes cuyo período *post\_pci* no es lo suficientemente largo (es decir, menos de 3 min) se descartan en las comparaciones estadísticas que involucran a este período (ver tabla 2.2 para detalles). Adicionalmente, se analizan los últimos 3 minutos de la oclusión (*pci2*) pero sobre un número menor de pacientes (55 de los 57 pacientes del grupo noMI). En dicho análisis, los períodos *pci1* (o *pci*) y *pci2* se solaparon (de media un 60%), como se aprecia en la figura 2.2.

Se analizan además dos segmentos (o períodos) de intervalos RR obtenidos de señales de ECG control registradas 24 horas antes (pre24) y 24 horas después (post24) del procedimiento de PCI. Estas señales control corresponden a 30 de los 57 pacientes que conforman el grupo noMI.

**Tabla 2.1.** Características de los pacientes y composición de los grupos de análisis.

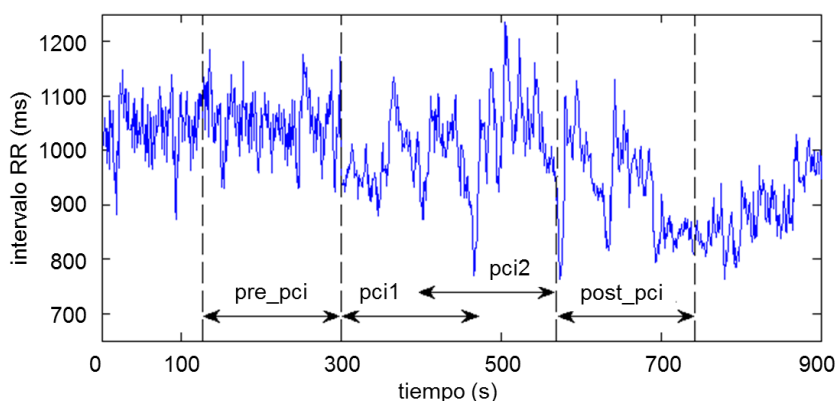
<b>Edad</b> , media(rango) en años	60(32 – 80)
<b>Sexo</b> , masc./fem.	55/32, $p < 0.05^+$
<b>Duración de la oclusión</b> , media(rango), en min.	4.7(3.0 – 9.9)
<b>Historia previa de <i>healed MI</i>*</b> , no/si	57/30, $p < 0.01^+$
<b>Arteria ocluida</b> , RCA/LAD/LCX	40/28/19, $p < 0.05^+$
<b>Lugar de oclusión</b> <sup>#</sup> , PROX/MID/DIST	42/25/15, $p < 0.001^+$
<b>Comorbilidades</b> <sup>‡</sup> , no/si	
<b>Diabetes mellitus</b>	10/11
<b>Hipertensión</b>	5/16
<b>Hipercolesterolemia</b>	6/15
<b>Tratamiento en curso con betabloqueantes</b>	24/33

\* relativo al tiempo transcurrido (29 días o más) según la definición dada por the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000).

<sup>+</sup> utilizando la prueba de bondad de ajuste chi cuadrado; Ho: igual proporción de casos.

<sup>#</sup> las oclusiones practicadas en otros sitios (n = 7) no se tuvieron en cuenta.

<sup>‡</sup> esta información no está disponible para todos los pacientes.



**Figura 2.2.** Intervalo RR de un paciente y los períodos de análisis de interés. Aquí, el segmento que comprende al periodo pre\_pci ha sido extraído de un archivo de ECG diferente al registrado durante el procedimiento PCI. Así mismo, la parte del archivo de ECG previo al inflado de balón se ha suprimido para representar únicamente los periodos de interés.

### 2.3. Obtención de los intervalos RR

Para extraer los intervalos RR se utilizó la derivación del ECG con la mejor relación señal a ruido; generalmente la derivación V4. El algoritmo empleado para el delineado del complejo QRS y de la onda R está basado en análisis wavelet y es robusto al ruido (Martínez et al., 2004). Para minimizar el impacto de los artefactos y latidos ectópicos, y trabajar únicamente con latidos normales (resultado de las despolarizaciones del nodo SA), la serie de intervalos RR fue filtrada utilizando una metodología que

reemplaza el elemento rechazado por un valor promedio calculado a partir de los vecinos inmediatos (Huikuri et al., 1993). Se utilizó una ventana deslizante de 5 intervalos para rechazar cualquier intervalo cuyo valor se desvié más de un 15% de la duración media de los intervalos de la ventana (Clifford et al., 2002, Accar et al., 2000). El valor de umbral está basado en el supuesto de que los mecanismos fisiológicos que controlan el nodo sinusal (es decir, durante ritmo sinusal normal) no provocan cambios abruptos de la frecuencia cardíaca. Además, con este valor (15%) es posible detectar y rechazar algunos latidos anormales (ectópicos). Sin embargo, dentro de la tolerancia de normalidad fijada previamente pueden aún ocurrir algunos ectópicos. El número de intervalos reemplazados fue contabilizado (sobre 55 pacientes que representan el 63% del total), siendo inferior al 1.5% del total de intervalos RR para todos los períodos. En todos los casos, no obstante, se verificó visualmente la calidad de las señales de ECG, la presencia de latidos ectópicos o artefactos y la precisión en la detección de la onda R.

## 2.4. Medidas HRV clásicas

Se utilizó el valor medio de la frecuencia cardíaca (*heart rate*, HR) como índice en el dominio del tiempo. En el dominio de la frecuencia se utilizaron los índices LF, HF, LFn, HFn y LF/HF descritos en la tabla 1.3 del apartado 1.5.2.

Para el cálculo de los índices en el dominio de la frecuencia, la serie de intervalos RR fue re-muestreada a 4 Hz utilizando interpolación lineal cúbica (*splines*) con el objetivo de obtener una señal RR muestreada uniformemente. A continuación se eliminó la tendencia central para tener media cero. La densidad espectral de potencia de las señales RR se estimó utilizando un modelo autorregresivo, con el objetivo de obtener una adecuada resolución espectral al evaluar segmentos de corta duración (Malliani, 2005). Brevemente, los parámetros del modelo y la varianza del ruido blanco fueron estimados por el método de Burg (Therrien, 1992; Baselli et al., 1987). El orden del modelo autorregresivo fue elegido de acuerdo al criterio de información combinada (CIC) de Broersen (Broersen, 2000), seleccionando un orden  $p = 16$  para todas las señales. El valor del orden del modelo y la frecuencia de re-muestro usados siguen las recomendaciones de estudios previos de análisis de señales RR de corta duración (Boardman et al., 2002).

Como se indicó en el capítulo 1, la actividad vagal y la simpática del SNA interactúan antagónicamente. La banda HF se ha asociado con cambios en la modulación vagal de la frecuencia cardíaca. La banda LF ha sido asociada tanto con reflejos simpáticos como parasimpáticos; mientras que el índice LFn se ha considerado que refleja excitación simpático (Task Force, 1996). El índice LF/HF se ha sugerido que refleja el balance simpático-vagal o que refleja la modulación simpática sobre el nodo sinusal (Malliani, 2000; Task Force, 1996; Malliani et al., 1969).

## 2.5. Descripción de las metodologías

### 2.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias multifractal

En esta tesis, la caracterización multifractal de las series de intervalos RR se realiza por el método de análisis de fluctuaciones sin tendencias multifractal (*multifractal detrended fluctuation analysis*, MF-DFA) desarrollado por Kantelhardt et al. (2002). El método es una generalización del algoritmo DFA (Peng et al., 1995b). Consta de varios pasos, algunos de los cuales son iguales a los del DFA. El algoritmo MF-DFA ha tenido un mejor desempeño que otros métodos de estimación multifractal, incluso cuando la longitud de la serie de datos es más corta, lo cual ha sido demostrado tanto con datos sintéticos como reales (Oswiecimka et al., 2006; Kantelhardt et al., 2002). Esta es la razón principal que ha motivado su uso en esta tesis. A continuación se explica con detalles.

La serie de intervalos RR, con media cero, es integrada para obtener una nueva serie  $Y(i)$ , de acuerdo a:

$$Y(i) \equiv \sum_{k=1}^i [RR(k) - RR_m], \quad i = 1, \dots, N \quad (2.1)$$

donde  $RR(k)$  es el elemento  $k$ -ésimo de la serie de longitud  $N$  y  $RR_m$  el valor medio de toda la serie.

La serie  $Y(i)$  de los valores integrados se divide en  $N_s = \text{int}(N/s)$  segmentos no solapados  $v$  de longitud  $s$ . El procedimiento de segmentación se realiza primero comenzando por el inicio de la serie hasta el final, y luego desde el final de la serie hasta el inicio, de manera que existirán  $2N_s$  segmentos. La repetición del procedimiento de segmentación se realiza para no excluir la parte final de la serie cuando  $N$  no es múltiplo del intervalo de observación (o escala de tiempo)  $s$ . En cada segmento de  $Y(i)$  se ajusta un polinomio  $P_v$  de orden  $l$  por mínimos cuadrados, que representa la tendencia local en el segmento, y se elimina dicha tendencia sustrayéndola de cada segmento. El polinomio puede ser lineal, cuadrático, cúbico, etcétera. En esta tesis se ha usado un polinomio de segundo orden (convencionalmente MF-DFA2), siguiendo recomendaciones de los propios creadores (Kantelhardt et al., 2002) y otros (Makowiec et al., 2009), a fin de estimar las propiedades multifractales de manera más precisa. El método MF-DFA2 tiene la capacidad de eliminar tendencias de segundo orden en la serie integrada, o lo que es lo mismo, de primer orden en la serie RR original.

El siguiente paso es calcular la varianza  $F^2(s, v)$  de cada uno de los segmentos de la serie integrada, según:

$$F^2(s, v) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[(v-1)s + i] - P_v(i)\}^2, \quad (2.2)$$

para cada segmento  $v = 1, \dots, N_s$ , y

$$F^2(s, v) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[N - (v - N_s)s + i] - P_v(i)\}^2, \quad (2.3)$$

para  $v = N_s + 1, \dots, 2N_s$ .

La contribución de un determinado segmento a las fluctuaciones de la serie se determinó por la función de fluctuación  $F_q(s)$ , construida como la raíz  $q$ -ésima de la media de la  $q/2$ -ésima potencia de  $F^2(s, v)$  sobre todos los segmentos de longitud  $s$ ,

$$F_q(s) \equiv \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(s, v)]^{q/2} \right\}^{1/q}. \quad (2.4)$$

Aquí, el índice variable  $q$  puede tomar cualquier valor real excepto cero. Cuando  $q = 0$ , entonces:

$$F_0(s) \equiv \exp \left\{ \frac{1}{4N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} \ln[F^2(s, v)] \right\}. \quad (2.5)$$

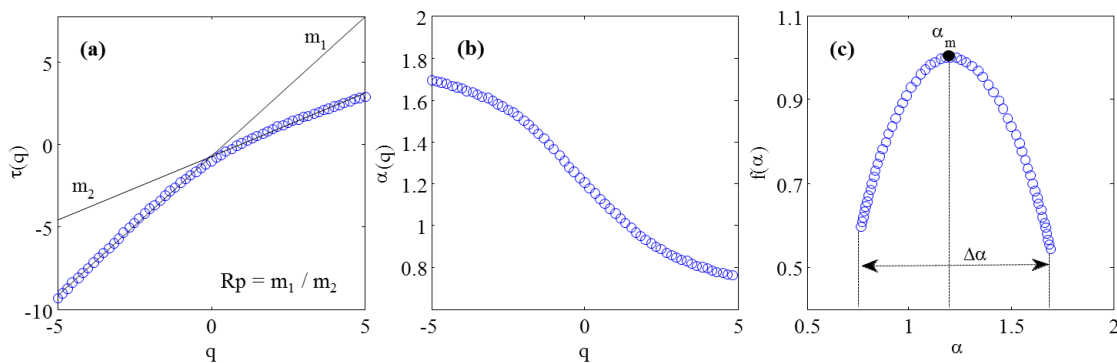
Se utilizaron valores de  $s$  en el rango de  $[4:N]$ , y  $q$  variando en el rango de  $[-5:5]$  con saltos  $\Delta q = 0.1$ , siguiendo recomendaciones de estudios sobre las propiedades de invarianza a escala en señales de frecuencia cardiaca (Makowiec et al., 2009, 2006a; Ivanov et al., 1999).

La función  $F_q(s)$  está relacionada con la función exponentes de escala multifractales  $\tau(q)$  (conocida también como espectro multifractal) del formalismo multifractal a través de la siguiente ley de potencias,

$$F_q(s) \cong s^{1+\tau(q)}. \quad (2.6)$$

Por último, se obtiene el espectro de singularidad  $f(\alpha)$ , con exponente de singularidad  $\alpha$ , relacionado con  $\tau(q)$  por una transformada de Legendre (Havlin et al., 1999),

$$\alpha = \frac{d\tau(q)}{dq} \text{ y } f(\alpha) = q\alpha - \tau(q). \quad (2.7)$$



**Figura 2.3.** Representación gráfica de las medidas e índices multifractales calculados: (a) espectro multifractal, donde  $m_1$  y  $m_2$  son las pendientes del ajuste lineal del espectro sobre los intervalos  $q \in [-5; 0]$  y  $q \in [0; 5]$  respectivamente; (b) exponentes de singularidad; espectro de singularidad con ancho  $\Delta\alpha$  y máximo en  $\alpha_m$ .

### 2.5.2. Índices multifractales

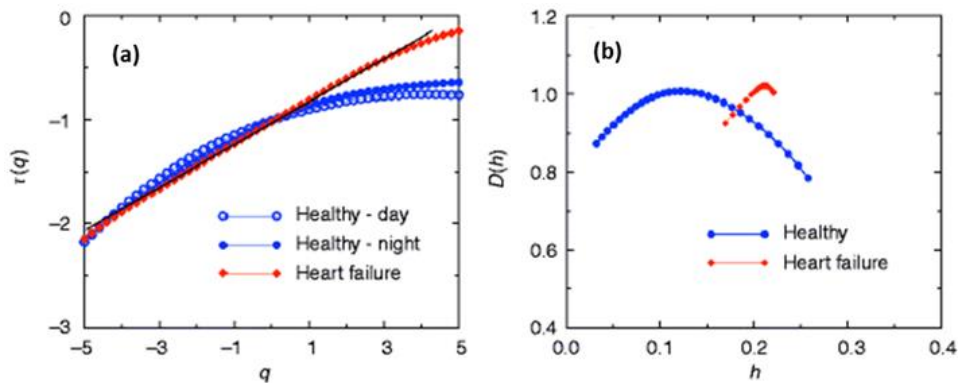
Se calculan dos índices para determinar el grado de multifractalidad presente en la serie de intervalos RR, basados en la forma de las funciones  $\tau(q)$  y  $f(\alpha)$ . Adicionalmente, se calcula otro índice para estudiar las dependencias (o correlaciones) a corto (o largo) plazo de las fluctuaciones en la dinámica de la serie de intervalos RR. Las correlaciones son responsables de parte de la multifractalidad observada en la serie de tiempo (Kantelhardt et al., 2002).

El uso del espectro multifractal  $\tau(q)$  (figura 2.3a) para determinar el grado de multifractalidad es menos popular que el uso del espectro de singularidades. El espectro multifractal tiene forma lineal para series monofractales; mientras que para series multifractales, experimenta un cambio de pendiente alrededor del valor  $q = 0$  (figura 2.4a). De acuerdo a la literatura consultada, su estudio se ha generalmente limitado a una simple descripción visual de la forma, y son pocos los trabajos (Makowiec et al., 2006b) que han extraído algún valor cuantitativo. En la investigación realizada en esta tesis, se ha propuesto el índice  $R_p$  definido como el ratio entre la pendiente de  $\tau(q)$  determinada por ajuste lineal sobre el intervalo  $q \in [-5; 0]$  y la pendiente sobre el intervalo  $q \in [0; 5]$ . Un aumento del grado de multifractalidad se corresponde con un valor de  $R_p$  mayor.

La función  $f(\alpha)$  es una función cóncava hacia abajo (figura 2.3c). Su forma y extensión contiene información significativa sobre la distribución del conjunto de datos. En presencia de series monofractales, el espectro de singularidades tiene una forma muy estrecha (figura 2.4b). Atendiendo a esto, se han utilizado varios índices para realizar una caracterización multifractal de la señal (Galaska et al., 2008; Makowiec et al., 2006b; Ivanov et al., 2001, 1999). Aquí, se usará el ancho de  $f(\alpha)$ , definido como  $\Delta\alpha = \alpha_{\max} - \alpha_{\min}$ , donde  $\alpha_{\min}$  y  $\alpha_{\max}$  son los valores mínimo y máximo del conjunto de exponentes de singularidad respectivamente. Similar a  $\tau(q)$ , un incremento en el grado de multifractalidad se traduce en un aumento del ancho de  $f(\alpha)$  y por ende un valor de  $\Delta\alpha$  mayor.

La familia de exponentes de singularidad  $\alpha$  (figura 2.3b) son una función decreciente de  $q$  para señales multifractales, mientras que  $\alpha(q)$  es independiente de  $q$  para señales monofractales. Cuando  $q = 2$ , el método MF-DFA es equivalente al análisis DFA estándar (Kantelhardt et al., 2002). El valor de  $\alpha(q = 2)$  es, por tanto, similar al exponente del análisis DFA; el cual es útil para estudiar las correlaciones a corto (o largo plazo) de las fluctuaciones en la dinámica de señales monofractales (Voss et al., 2009; Peng et al., 1995b). En esta tesis, sin embargo, se utiliza el valor  $\alpha_m$  del exponente de singularidad para el cual la función  $f(\alpha)$  tiene el máximo, debido a que este valor contiene la parte (subconjuntos) estadísticamente más significativa de la serie de tiempo. El índice  $\alpha_m$  ha sido usado anteriormente (Makowiec et al., 2006a; Ivanov et al., 2001, 1999) y brinda una caracterización más completa de las fluctuaciones en la dinámica de señales más complejas, como es el caso de la serie de intervalos RR. Para valores de  $0 < \alpha_m < 0.5$  las fluctuaciones están anti-correlacionadas, es decir, el intervalo RR se acelera y desacelera sucesivamente en el tiempo produciendo una serie de intervalos más irregular (Havlin et al., 1999). Si  $\alpha_m = 0.5$ , la serie

es completamente aleatoria (ruido blanco), es decir, el valor del intervalo RR en un instante de tiempo no está correlacionado con ningún otro valor, siendo la serie completamente irregular. Un  $0.5 < \alpha_m < 1$  indica que las fluctuaciones están correlacionadas positivamente, es decir, a un intervalo RR mayor es más probable que le siga otro intervalo mayor y viceversa, resultando una serie más regular. El valor  $\alpha_m = 1$  corresponde a una serie con comportamiento fractal  $1/f$ . Para  $\alpha_m > 1$ , existen correlaciones en la serie pero no en forma de ley de potencias. Cuando  $\alpha_m$  está cercano al valor 1.5, la serie se comporta como un proceso de tipo *random walk* (o ruido Browniano)<sup>3</sup>.



**Figura 2.4.** Diferente grado de multifractalidad en sujetos sanos versus enfermos se manifiestan en (a) el espectro multifractal y (b) el espectro de dimensiones fractales (equivalente a  $f(\alpha)$ ). En el grupo de sanos, las fluctuaciones de los intervalos RR tienen un espectro centrado alrededor del exponente de escala  $h \approx 0.11$ , correspondiente a un  $\alpha \approx 1.11$ . Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: *Nature*, Ivanov et al. (1999), copyright 1999.

Adicionalmente, se calcula un índice “relativo” nuevo, definido a partir de cualquiera de los índices anteriores, con el objetivo de cuantificar los cambios de la complejidad multifractal producidos durante inflado y desinflado de balón respecto al período basal (el pre\_pci),  $\text{índice\_relativo} = |I_x - I_o|/I_o$ , donde  $I_x$  es el índice durante pci o post\_pci e  $I_o$  corresponde al valor durante pre\_pci.

### 2.5.3. Métodos de *surrogate data*

Aquí se emplean dos métodos diferentes de *surrogate data*. Uno de ellos tiene como objetivo identificar el origen de la multifractalidad observada en cada uno de los periodos de interés. El otro ayuda a caracterizar el grado de no linealidad presente en las series de tiempo, a partir de los propios índices multifractales. En ambos métodos se propone generar un número adecuado de secuencias de *surrogate data*.

#### 2.5.3.1. Determinación de la causa de multifractalidad

De acuerdo a Kantelhardt et al. (2002), una de las causas de multifractalidad en las series de tiempo es debido a los diferentes tipos de correlaciones en sus fluctuaciones, siendo esta además la principal causa

<sup>3</sup> Matemáticamente es la integral del ruido blanco. En el dominio de la frecuencia está caracterizado por un espectro inversamente proporcional al cuadrado de la frecuencia, es decir, la potencia del espectro decae a razón de  $1/f^2$ .



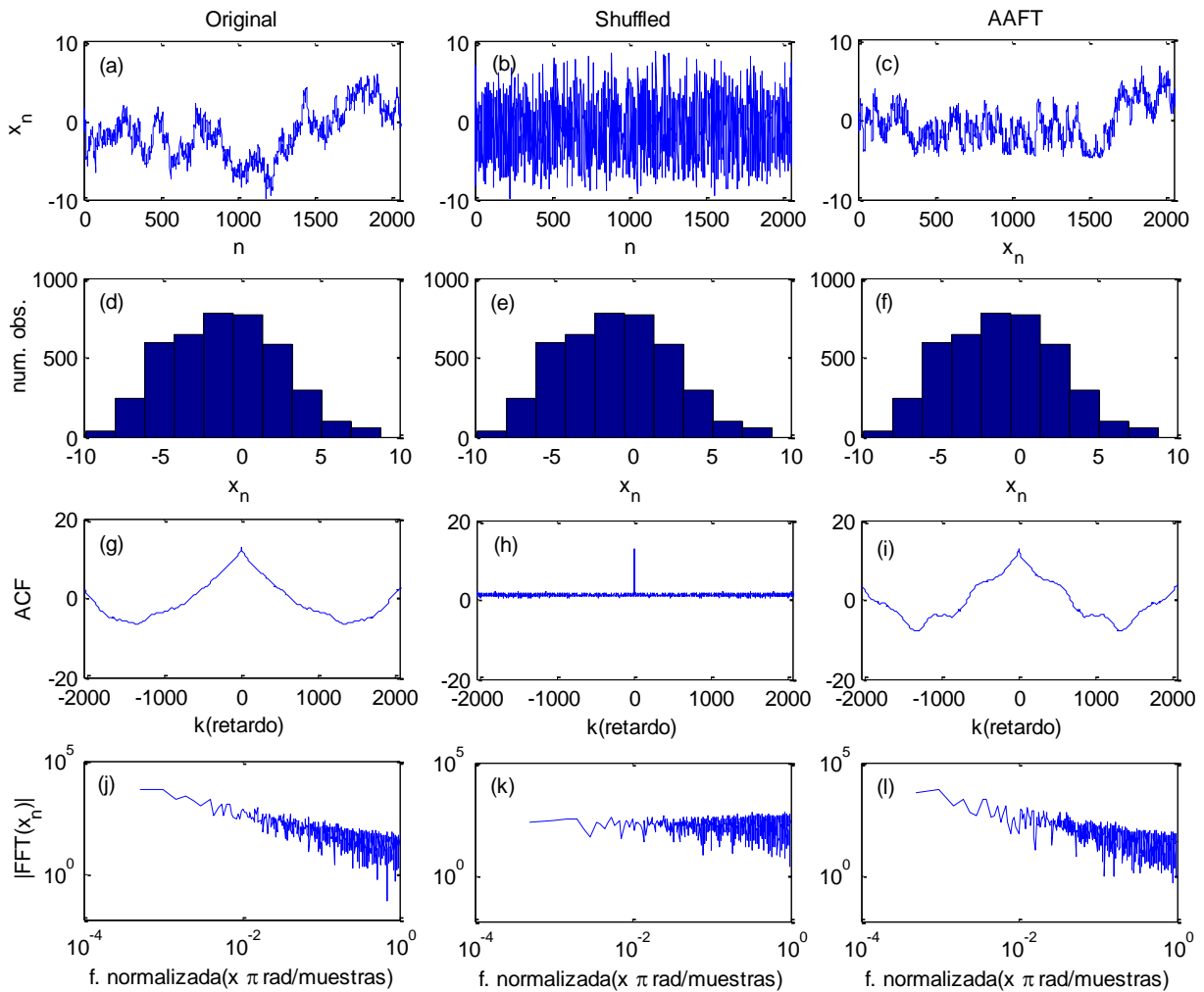
en series derivadas de procesos fisiológicos. Para determinar si la multifractalidad es debido a esta causa se puede generar un conjunto de datos subrogados (*surrogate data*), a partir de la serie de intervalos RR original, reordenando aleatoriamente sus valores e integrando los incrementos ( $RR(i+1) - RR(i)$ ). Este tipo de metodología de *surrogate data* (Theiler et al., 1992), denominada *shuffled*, mantiene la estadística lineal de la serie (figura 2.5e) pero destruye las correlaciones temporales existentes (figura 2.5h). Si la causa de multifractalidad se debe solo a las correlaciones, la serie de *surrogate data* exhibirá teóricamente un comportamiento monofractal caracterizado por un único exponente de singularidad, similar al ruido Browniano ( $\alpha = 1.5$ ). Si la multifractalidad presente se debe solo en parte a las correlaciones, la serie generada exhibirá un grado de multifractalidad menor que la serie de intervalos RR originales. Si la causa es otra, entonces la nueva serie generada mantendrá el mismo conjunto de exponentes de singularidad  $\alpha(q)$  que la serie original.

### 2.5.3.2. Caracterización no lineal

Ivanov et al. (2001, 1999) han demostrado que existe una relación entre el grado de multifractalidad y la complejidad no lineal observada en la dinámica de la serie de intervalos RR. Dicha no linealidad se encuentra “cifrada” en la fase del espectro de Fourier, aunque su origen no está claro (Ivanov et al., 2001). El ancho del espectro de singularidad ha disminuido, fundamentalmente en sujetos sanos, después de “extraer” esta no linealidad, siendo este un índice para evaluar también las propiedades no lineales.

La no linealidad puede ser extraída o eliminada de la serie utilizando otro procedimiento de *surrogate data* (Theiler et al., 1992) conocido como transformada de Fourier con fase aleatorizada amplitud ajustada (*amplitude adjusted phase randomized*, AAFT), partiendo de la hipótesis nula de que la serie de tiempo es una transformación no lineal monótona de un proceso Gaussiano lineal. El procedimiento consiste en generar un nuevo conjunto de series que mantienen las características lineales (figura 2.5f), es decir, media, desviación estándar y otros percentiles, y el mismo espectro de potencias (figura 2.5l) que la serie de tiempo original, pero se eliminan las no linealidades en el paso de aleatorización de la fase de Fourier. Brevemente, los pasos son: normalizar la amplitud de la serie original a una distribución Gaussiana, calcular la transformada de Fourier de la serie original normalizada, luego realizar una permutación (o muestreo sin reemplazamiento) de la fase de Fourier con una secuencia de números aleatorios distribuidos uniformemente, posteriormente calcular la transformada inversa de Fourier, y finalmente re-normalizar a la distribución de la serie original. El procedimiento se ha utilizado con anterioridad para detectar no linealidades en series RR de corta duración (Porta et al., 2007b).

En esta tesis se ha calculado además la función error cuadrático medio (MSE, por sus siglas en inglés) a partir del valor del índice multifractal original ( $R_p$  y  $\Delta\alpha$ ) y su correspondiente valor después de la metodología de *surrogate*, para realizar la caracterización no lineal de la dinámica de las series de intervalos RR durante el procedimiento PCI.



**Figura 2.5.** Representación de las propiedades de las series de tiempo generadas por los métodos de *surrogate data* empleados respecto a las de la serie original. (a) Serie de tiempo original creada por un proceso auto-similar de tipo movimiento Browniano fraccional (*fractional Brownian motion*, fBm) (Bardet et al., 2003), exhibiendo cierto grado de dependencia; y versiones de la serie obtenidas por los métodos de *surrogate data*: (b) *shuffled* y (c) AAFT. El correspondiente (d – f) histograma, (g – i) función de autocorrelación y (j – l) espectro de frecuencias de cada una de las series. Las figuras se aproximan al comportamiento teórico esperado, si bien solo se ha generado una única secuencia para cada versión. El espectro plano observado en (k) indica que las correlaciones han sido eliminadas por el procedimiento de aleatorización.

### 2.5.3.3. Número óptimo de secuencias de surrogate data

De acuerdo a recomendaciones de Schreiber y Schmitz (2000), para verificar la hipótesis nula con un nivel de significación  $\alpha$  particular, se han de generar al menos  $M = 2/\alpha - 1$  secuencias de *surrogate data* (para un test de 2 colas). Por tanto, para un nivel de significación del 95% ( $\alpha = 0.05$ ) se requieren al menos 39 secuencias. En esta tesis se han generado un total de  $M = 150$  secuencias con el objetivo de incrementar la potencia discriminadora ( $\alpha \approx 0.01$ ).

### 2.5.4. La dimensión fractal de Higuchi

La dimensión fractal de Higuchi (Higuchi, 1988) es una medida que cuantifica la complejidad y autosimilaridad de una señal. El método es adecuado para señales biomédicas de corta duración (Accardo

et al., 1997; Higuchi, 1988). Sin embargo, pocos trabajos lo han utilizado para estudiar patologías cardiacas, lo cual lo convierte en un estimador relativamente nuevo para estos casos. El algoritmo que hay detrás opera en el dominio del tiempo, por tanto es computacionalmente más simple y rápido que otros métodos de estimación fractal. Brevemente, partiendo de una serie de datos dada (por ejemplo la serie RR) de  $N$  puntos,  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ , el método construye  $k$  series nuevas definidas como:

$$X_m^k = \{x(m), x(m+k), x(m+2k), \dots, x(m + \text{int}[(N-m)/k]k)\}, \quad m = 1, 2, \dots, k \quad (2.8)$$

donde  $m$  es el valor inicial de tiempo,  $k$  es el intervalo discreto de tiempo entre los puntos (o retardo), e  $\text{int}[*]$  es la parte entera de  $*$ . Suponiendo por ejemplo que  $N = 512$  puntos y  $k = 4$ , entonces:

$$\begin{aligned} X_1^4 &= \{x(1), x(5), x(9), \dots, x(509)\} \\ X_2^4 &= \{x(2), x(6), x(10), \dots, x(510)\} \\ X_3^4 &= \{x(3), x(7), x(11), \dots, x(511)\} \\ X_4^4 &= \{x(4), x(8), x(12), \dots, x(512)\}. \end{aligned}$$

A continuación, se calcula la longitud  $L_m(k)$  de cada nueva serie o secuencia como:

$$L_m(k) = \frac{\left\{ \left( \sum_{i=1}^{\text{int}[(N-m)/k]} |x(m+ik) - x(m+[i-1]k)| \right) \frac{N-1}{\text{int}[(N-m)/k]k} \right\}}{k} \quad (2.9)$$

El término  $\frac{N-1}{\text{int}[(N-m)/k]k}$  al final del numerador en 2.9 es un factor de normalización. De ahí que,  $L_m(k)$  representa la suma normalizada de los valores absolutos de la diferencia de los pares de puntos distantes  $k$  muestras, comenzando por la muestra  $m$ -ésima,  $x(m)$ .

La longitud de la curva para el intervalo de tiempo  $k$ ,  $L(k)$ , es un valor promedio de los  $k$  valores de  $L_m(k)$ ,

$$L(k) = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L_m(k), \quad k = 1, 2, \dots, k_{\max}. \quad (2.10)$$

La curva tendrá un comportamiento fractal con dimensión fractal  $D$  si  $L(k)$  es proporcional a  $k^{-D}$ . De ahí que, por medio de un procedimiento de ajuste lineal por mínimos cuadrados sobre el gráfico de  $L(k)$  vs.  $k$  en escala log-log, el valor  $D$  es la pendiente de la línea que ajusta los pares  $\{\ln(1/k); \ln(L(k))\}$ .

El parámetro  $k_{\max}$  es crítico para la correcta estimación de la dimensión fractal de Higuchi; sin embargo, este aspecto no fue tratado en detalle en el trabajo original. Accardo et al. (1997) han indicado que el mejor desempeño del método es una combinación de  $k_{\max}$  y de la longitud  $N$  de la serie de datos.

El valor de dimensión fractal de Higuchi es equivalente a otros valores de dimensión fractal estimados por otros métodos. Utilizando la relación de conversión adecuada (Eke et al., 2002), por ejemplo, su valor se aproxima al valor del exponente  $\alpha$  del análisis DFA a través de:  $\alpha = 3 - D$ .

#### 2.5.4.1. El valor óptimo del parámetro $k_{max}$

En esta tesis se ha profundizado en este aspecto, a fin de seleccionar el valor óptimo del parámetro, en lugar de usar un valor arbitrario. Se utilizan series sintéticas de dimensión fractal conocida para evaluar el desempeño del algoritmo de Higuchi en función del valor  $k_{max}$  y de la longitud de la serie.

Las series sintéticas fueron producidas por un proceso auto-similar de tipo movimiento Browniano fraccional (Bardet et al., 2003) para tres valores del exponente H de Hurst (0.7, 0.5, y 0.3) para obtener series con correlaciones o dependencias a largo plazo, sin dependencias y con dependencias a corto o medio plazo respectivamente. La relación de la H del movimiento Browniano fraccional con la dimensión fractal es  $D = 2 - H$ , de ahí que los valores teóricos de D serán 1.3, 1.5, y 1.7 respectivamente. La longitud de las series varió de 150 a 300 puntos en pasos de 25 para simular series de intervalos RR de 3 minutos de duración con frecuencia cardiaca entre 50 – 100 latidos/min. En total se generaron 21 series. El valor del parámetro  $k_{max}$  varió entre 2 y 50 para estudiar su influencia en la estimación del valor de D. Se utilizó una función error cuadrático medio para evaluar la precisión en la estimación,

$$MSE(k) = \frac{\sum_{i=1}^n (D_{-e_i}(k) - D_{-th_i})^2}{n}, \quad (2.11)$$

donde  $n = 7$  es el número de series generadas con diferente longitud para un valor particular de D.  $D_{-e}$  y  $D_{-th}$  representan el valor de D estimado y el teórico respectivamente.

La influencia de  $k_{max}$  y de N en la estimación de la dimensión fractal de Higuchi es también evaluada con series reales de 3 pacientes cualquiera de la base de datos durante los tres períodos considerados (9 series RR en total).

## 2.6. Análisis estadístico

Aquí, se utilizan un conjunto de pruebas estadísticas no paramétricas para evaluar la significación estadística de las diversas comparaciones realizadas. La elección de este tipo de pruebas está fundamentada en que no se asume a priori que la distribución de los datos se ajusta a un tipo de distribución conocida. Los métodos estadísticos no paramétricos son además más robustos que los paramétricos (aquellos que requieren el cumplimiento de determinados supuestos sobre la forma de la distribución y otros) cuando el tamaño de la muestra es bajo, como es el caso de esta tesis. Las medidas se han representado por los percentiles 50(25, 75), lo cual es apropiado para describir su comportamiento cuando se desconoce la distribución que siguen.

Se utiliza la prueba de bondad de ajuste chi cuadrado para las comparaciones entre los datos categóricos representados en la tabla 2.1.

Para evaluar la significación estadística de las comparaciones de los valores de los parámetros en los diferentes períodos se utiliza la prueba de Friedman para medidas repetidas seguida de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. En las comparaciones que involucran a más de dos períodos se aplica una corrección de Bonferroni para mantener el nivel de significancia estadística global ( $\alpha = 0.05$ ); en estos casos, una comparación será significativa estadísticamente si el  $p$ -valor  $< \alpha/n$ , siendo  $n$  el número de comparaciones. Las comparaciones entre el valor original del índice y su valor *surrogate* correspondiente son también evaluadas utilizando la prueba de Wilcoxon. La misma prueba también se usa para las comparaciones entre los periodos control pre24 y post24.

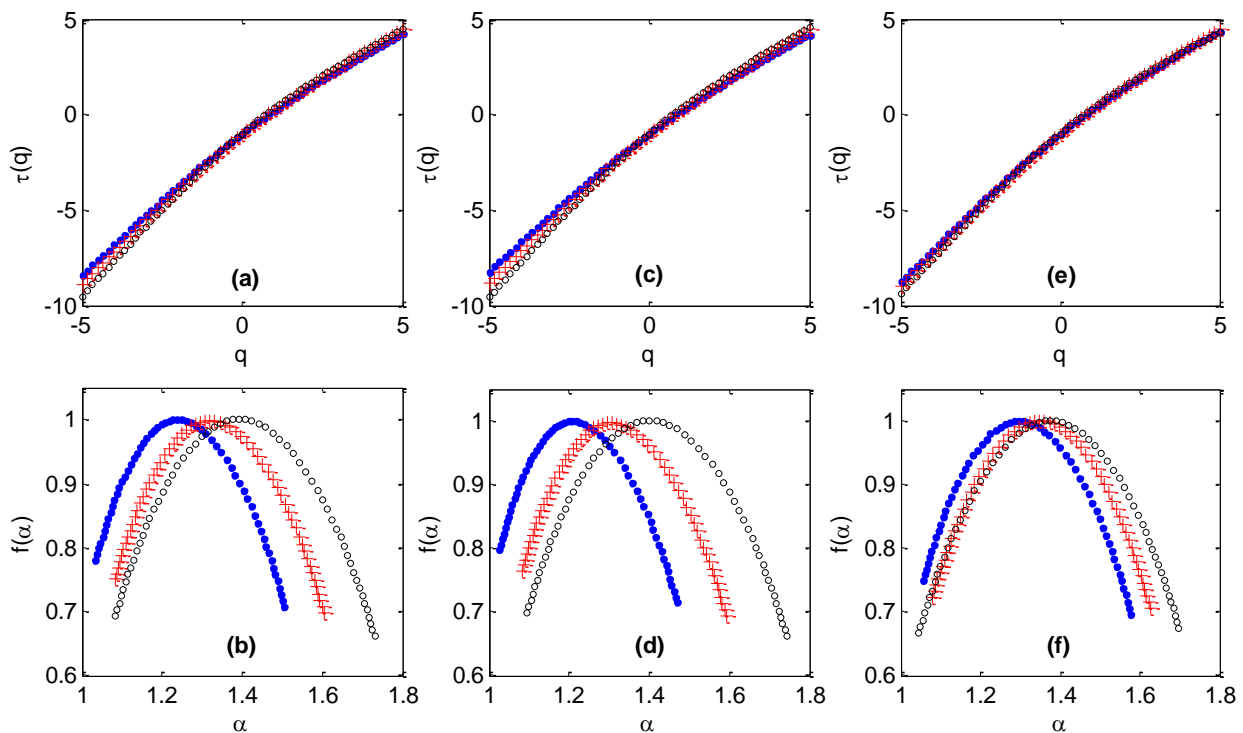
La significación estadística de las comparaciones entre grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida (RCA vs. LAD, RCA vs. LCX, y LAD vs. LCX) es evaluada utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para datos independientes seguida de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se utiliza también la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones entre los grupos clasificados atendiendo a la historia previa de infarto de miocardio (noMI vs. MI).

Para estudiar la relación entre los índices se calcula la medida no paramétrica de correlación de Spearman,  $\rho$ , verificando además el  $p$ -valor de la correlación determinado a través de un test de permutación.

## 2.7. Resultados y discusión

### 2.7.1. Efectos del procedimiento de angioplastia sobre las medidas multifractales

La figura 2.6 muestra una descripción visual del comportamiento de los espectros promedios. Al considerar todos los pacientes, el espectro multifractal  $\tau(q)$  promedio tuvo una curvatura más pronunciada (los puntos describieron una forma menos lineal) durante el período post\_pci respecto a los períodos previos. El espectro de singularidad  $f(\alpha)$  promedio mostró una forma más ancha y se desplazó hacia un valor mayor del exponente de singularidad, del período pre\_pci al post\_pci. En los grupos de pacientes según la historia previa de infarto de miocardio, los espectros promedios del grupo noMI mostraron un patrón de cambios similar al observado para todos los pacientes; mientras que en el grupo MI los cambios del período pre\_pci al post\_pci fueron menores.



**Figura 2.6.** Espectro multifractal y espectro de singularidad promedios durante pre\_pci (puntos azules), pci (cruces rojas) y post\_pci (círculos negros) calculados sobre todos los pacientes (a – b) y sobre los grupos noMI (c – d) y MI (e – f).

El comportamiento anterior ha sido evaluado en términos cuantitativos por los índices multifractales recogidos en la tabla 2.2. En el conjunto total de pacientes se observaron varios cambios estadísticamente significativos. El índice  $R_p$  aumentó significativamente ( $p < 0.001$ ) de pre\_pci a post\_pci. El índice  $\Delta\alpha$ , por su parte, fue más sensible a los cambios, experimentando un aumento estadísticamente significativo de pre\_pci a pci ( $p < 0.016$ ) y durante post\_pci respecto a los períodos previos (con un  $p < 0.001$  en ambos casos). La organización temporal de la dinámica de las series de tiempo, medidas por el índice  $\alpha_m$ , también cambió significativamente durante los períodos pci ( $p < 0.016$ ) y post\_pci ( $p < 0.001$ ) respecto al período basal. En el grupo sin infarto previo (noMI), también se encontraron varios cambios estadísticamente significativos al comparar los valores de los índices entre los diferentes períodos. La tendencia fue un aumento de los valores de pre\_pci a post\_pci. El grupo con infarto previo (MI) mostró únicamente un cambio estadísticamente significativo ( $p < 0.016$ ) en el valor del índice  $\Delta\alpha$  en post\_pci vs. pre\_pci; aunque los valores de los índices fueron mayores que los encontrados en el mismo período en el grupo noMI.

El aumento del rango de exponentes de singularidad indica un aumento del grado de multifractalidad en la dinámica de los latidos cardiacos durante los períodos del procedimiento. Dicho comportamiento puede también ser capturado por el índice  $R_p$ , el cual representa una vía nueva para evaluar cuantitativamente los cambios de  $\tau(q)$ . Se conoce (Ivanov et al., 2001) que el cambio en la curvatura de la función  $\tau(q)$  proporciona información sobre el grado de multifractalidad de la serie de

tiempo, sin embargo, el uso de  $\tau(q)$  ha estado limitado en muchos casos a una simple caracterización visual, siendo el ancho de  $f(\alpha)$  el índice más popular para esto.

La dinámica de los latidos cardiacos, caracterizada por un valor mayor del exponente de singularidad, mostró un decremento en las correlaciones o dependencias en las fluctuaciones, acercándose a las propiedades de un ruido Browniano ( $\alpha_m \approx 1.5$ ) durante el período post\_pci, es decir, hacia una dinámica con una organización más aleatoria.

El sub-estudio que investigó las propiedades multifractales del segmento de la serie RR que comprende los últimos minutos del inflado de balón (pci2) no mostró cambios estadísticamente significativos respecto al segmento de los primeros minutos (el pci). No se incluye por tanto tabla o figura al respecto, pero los resultados de esta comparación se encuentran en alguna de las publicaciones derivadas de esta tesis y que aparecen citadas en el Anexo A.

**Tabla 2.2.** Percentiles 50(25, 75) de los índices en los periodos del procedimiento PCI para todos los pacientes y en cada subgrupo de pacientes por separado.

	TODOS (n = 87; RCA: 40, LAD: 28, LCX: 19)			noMI (n = 57; RCA: 26, LAD: 20, LCX: 11)			MI (n = 30; RCA: 14, LAD: 8, LCX: 8)		
	pre_pci	pci	post_pci <sup>a</sup>	pre_pci	pci	post_pci <sup>a</sup>	pre_pci	pci	post_pci <sup>a</sup>
<b>Medidas clásicas</b>									
HR (beats/min)	68.4(60.9, 81.4)	74.9(65.5, 86.8) <sup>*</sup>	74.4(63.6, 84.1) <sup>†</sup>	68.0(61.3, 81.4)	72.0(64.7, 82.8) <sup>*</sup>	68.5(61.6, 84.4)	73.6(58.3, 83.5)	77.7(68.9, 90.7) <sup>*</sup>	77.9(64.3, 84.4)
LF x 10 (ms <sup>2</sup> )	15.0(5.84, 40.4)	6.49(2.12, 23.0) <sup>*</sup>	13.0(5.42, 68.4) <sup>#</sup>	17.8(7.03, 39.4)	7.40(2.49, 25.0) <sup>†</sup>	13.2(6.95, 73.2) <sup>#</sup>	12.0(3.66, 46.0)	4.22(1.31, 14.2)	12.5(3.13, 53.8) <sup>§</sup>
LFn x 10 (nu)	6.46(5.16, 7.84)	6.41(4.10, 7.92)	7.75(6.10, 8.72) <sup>#</sup>	6.42(4.92, 7.86)	6.48(4.24, 7.59)	7.60(6.01, 8.85) <sup>§</sup>	7.16(5.95, 7.92)	6.35(3.82, 8.64)	7.89(6.83, 8.61)
HF x 10 (ms <sup>2</sup> )	6.09(1.71, 20.1)	2.26(0.81, 9.05) <sup>*</sup>	2.68(0.97, 10.1) <sup>†</sup>	6.78(2.09, 23.3)	3.25(1.22, 11.7) <sup>†</sup>	2.90(1.16, 10.1)	5.55(1.36, 13.8)	1.78(0.56, 2.99) <sup>*</sup>	2.25(0.87, 10.1)
HFn x 10 (nu)	2.47(1.51, 3.80)	2.38(1.42, 3.46)	1.59(1.00, 2.55) <sup>§</sup>	2.85(1.44, 3.99)	2.39(1.51, 3.53)	1.73(0.92, 2.89) <sup>†</sup>	2.27(1.71, 3.65)	2.02(1.08, 3.62)	1.57(1.05, 2.47) <sup>†</sup>
LF/HF	2.57(1.38, 5.05)	2.91(1.13, 5.70)	4.92(2.51, 8.86) <sup>§</sup>	2.20(1.28, 5.80)	3.02(1.23, 4.78)	4.09(2.07, 9.26)	3.14(1.69, 4.45)	2.73(1.02, 7.88)	5.06(2.77, 7.87) <sup>†</sup>
<b>Medidas multifractales</b>									
Rp	1.42(1.33, 1.56)	1.46(1.33, 1.61)	1.58(1.43, 1.68) <sup>*</sup>	1.39(1.32, 1.56)	1.45(1.33, 1.57)	1.55(1.41, 1.68) <sup>§</sup>	1.45(1.36, 1.63)	1.50(1.31, 1.72)	1.58(1.45-1.69)
Δα	0.45(0.38, 0.55)	0.50(0.38, 0.64) <sup>†</sup>	0.62(0.50, 0.74) <sup>#</sup>	0.43(0.35, 0.55)	0.49(0.39, 0.62) <sup>†</sup>	0.58(0.49, 0.77) <sup>#</sup>	0.49(0.43, 0.61)	0.53(0.37, 0.68)	0.63(0.52, 0.75) <sup>†</sup>
σ <sub>m</sub>	1.21(1.11, 1.36)	1.32(1.18, 1.46) <sup>†</sup>	1.39(1.29, 1.49) <sup>*</sup>	1.20(1.04, 1.30)	1.34(1.15, 1.46) <sup>†</sup>	1.37(1.28, 1.47) <sup>*</sup>	1.27(1.17, 1.44)	1.28(1.19, 1.50)	1.40(1.30, 1.53)
D	1.78(1.68, 1.87)	1.72(1.59, 1.79) <sup>*</sup>	1.65(1.56, 1.76) <sup>*</sup>	1.78(1.66, 1.90)	1.72(1.59, 1.81) <sup>†</sup>	1.66(1.58, 1.78) <sup>*</sup>	1.77(1.65, 1.82)	1.71(1.49, 1.79)	1.64(1.53, 1.74)
<b>Por arteria ocluida</b>									
<b>RCA</b>									
Rp	1.41(1.31, 1.51)	1.43(1.33, 1.56)	1.58(1.44, 1.72) <sup>*</sup>	1.40(1.31, 1.56)	1.43(1.33, 1.57)	1.63(1.43, 1.88) <sup>†</sup>	1.44(1.30, 1.51)	1.45(1.26, 1.59)	1.57(1.42, 1.65)
Δα	0.44(0.36, 0.53)	0.49(0.37, 0.63)	0.65(0.52, 0.77) <sup>§</sup>	0.41(0.34, 0.53)	0.47(0.37, 0.65)	0.68(0.50, 0.88) <sup>§</sup>	0.47(0.41, 0.52)	0.51(0.37, 0.60)	0.63(0.52, 0.70) <sup>†</sup>
σ <sub>m</sub>	1.21(1.12, 1.27)	1.32(1.15, 1.47)	1.40(1.28, 1.48) <sup>*</sup>	1.20(1.04, 1.26)	1.33(1.12, 1.46)	1.39(1.28, 1.62) <sup>*</sup>	1.22(1.17, 1.45)	1.29(1.20, 1.64)	1.40(1.27, 1.47)
D	1.78(1.71, 1.88)	1.72(1.57, 1.81) <sup>†</sup>	1.65(1.58, 1.77) <sup>*</sup>	1.84(1.71, 1.90)	1.76(1.61, 1.81)	1.65(1.60, 1.76) <sup>†</sup>	1.76(1.70, 1.80)	1.72(1.42, 1.80)	1.63(1.54, 1.75)
<b>LAD</b>									
Rp	1.54(1.34, 1.64)	1.48(1.33, 1.73)	1.49(1.41, 1.71)	1.40(1.32, 1.59)	1.46(1.32, 1.64)	1.45(1.41, 1.69)	1.67(1.57, 1.90)	1.79(1.39, 2.23)	1.55(1.41, 1.81)
Δα	0.54(0.42, 0.65)	0.56(0.40, 0.68)	0.55(0.49, 0.76)	0.48(0.38, 0.56)	0.52(0.40, 0.64)	0.54(0.48, 0.73)	0.69(0.55, 0.76)	0.69(0.43, 0.87)	0.62(0.53, 0.89)
σ <sub>m</sub>	1.25(1.15, 1.43)	1.29(1.18, 1.44)	1.39(1.34, 1.47)	1.21(1.11, 1.37)	1.31(1.12, 1.44)	1.39(1.33, 1.44)	1.40(1.20, 1.47)	1.28(1.20, 1.45)	1.53(1.34, 1.63)
D	1.75(1.62, 1.86)	1.72(1.59, 1.79)	1.63(1.55, 1.70)	1.78(1.66, 1.86)	1.73(1.61, 1.81)	1.64(1.56, 1.78)	1.64(1.58, 1.87)	1.70(1.40, 1.78)	1.51(1.33, 1.64)
<b>LCX</b>									
Rp	1.40(1.35, 1.46)	1.37(1.34, 1.53)	1.62(1.44, 1.66) <sup>†</sup>	1.36(1.33, 1.45)	1.37(1.31, 1.54)	1.58(1.42-1.64)	1.42(1.36, 1.55)	1.40(1.35, 1.55)	1.65(1.44, 1.71)
Δα	0.44(0.37, 0.50)	0.47(0.40, 0.60)	0.64(0.52, 0.71) <sup>§</sup>	0.39(0.34, 0.50)	0.47(0.43, 0.62)	0.61(0.52, 0.68)	0.45(0.39, 0.50)	0.47(0.37, 0.58)	0.71(0.47, 0.81)
σ <sub>m</sub>	1.27(0.98, 1.37)	1.39(1.20, 1.46)	1.32(1.22, 1.53)	1.20(0.98, 1.49)	1.44(1.25, 1.52)	1.27(1.21, 1.59)	1.30(1.01, 1.35)	1.29(1.18, 1.40)	1.37(1.28, 1.52)
D	1.78(1.65, 1.82)	1.70(1.59, 1.75)	1.67(1.55, 1.77)	1.72(1.60, 1.82)	1.65(1.55, 1.76)	1.68(1.52, 1.81)	1.80(1.69, 1.87)	1.71(1.60, 1.74)	1.65(1.55, 1.76)

<sup>a</sup> Número de casos en post\_pci: Todos (n = 61; RCA: 29, LAD: 19, LCX: 13); noMI (n = 36; RCA: 16, LAD: 14, LCX: 6); MI (n = 25; RCA: 13, LAD: 5, LCX: 7).

<sup>\*</sup> <sup>†</sup> p < 0.001, p < 0.016 respectivamente vs. pre\_pci

<sup>#</sup> <sup>§</sup> p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.



### 2.7.2. Efectos del procedimiento de angioplastia sobre las medidas lineales clásicas

La tabla 2.2 muestra también los cambios de los índices lineales debido al procedimiento de angioplastia coronaria. Muchas de las comparaciones realizadas considerando todos los pacientes mostraron cambios estadísticamente significativos. El grupo con infarto previo fue el que mostró menos cambios. A continuación destacamos algunos de los cambios observados. Más detalles específicos pueden consultarse en dicha tabla.

La frecuencia cardíaca, HR, incrementó durante el período de inflado de balón ( $p < 0.001$ ) respecto al basal, en todos los grupos analizados. El cambio de HR en post\_pci también fue estadísticamente significativo ( $p < 0.016$ ) respecto a pre\_pci, pero solo al considerar todos los pacientes. El índice LF disminuyó significativamente durante pci respecto a pre\_pci para todos los pacientes ( $p < 0.001$ ) y para el grupo sin MI previo ( $p < 0.016$ ) y luego aumentó durante post\_pci ( $p < 0.001$  vs. pci). El valor de HF disminuyó significativamente durante pci en los 3 grupos. En relación con los índices normalizados, el valor de LFn aumentó significativamente en post\_pci respecto a los valores previos ( $p < 0.016$  vs. pre\_pci y  $p < 0.001$  vs. pci) para todos los pacientes, y en post\_pci vs. pci ( $p < 0.016$ ) en el grupo noMI; mientras que HFn disminuyó de forma significativa en post\_pci en todos los grupos. Por último, el índice LF/HF aumentó significativamente en post\_pci, al considerar todos los pacientes y en el grupo MI.

Cómo se indicó en la introducción del capítulo, estudios previos (Manfrini et al., 2004; Joho et al., 2002) con oclusiones de balón han producido diferentes resultados sobre el balance simpático-vagal, quizá debido a las características de los cohortes y/o a la duración de la oclusión (60 – 120 s). En el estudio realizado en esta tesis, la modulación vagal sobre el nodo SA, capturada por el índice HF (o por el HFn), ha disminuido durante la oclusión. LF también disminuyó, lo cual podría sugerir una reducción de la modulación simpática. Sin embargo, es importante tener en cuenta que LF puede también estar influenciado por el tono vagal (Task Force, 1996). El índice LFn ofrece información complementaria acerca de la influencia de la rama simpático del SNA en el control de la frecuencia cardíaca. Las pequeñas variaciones observadas en su valor hacen pensar que la modulación simpática se ha mantenido relativamente intacta durante oclusión en todos los grupos de pacientes. Durante post-inflado, la modulación vagal ha continuado a la baja, mientras que la simpática ha mostrado un claro incremento de acuerdo al aumento en la potencia de la banda LF (capturado por el índice LF y/o LFn). El aumento del índice LF/HF parece confirmar la existencia de un predominio de la actividad simpático de pre-inflado a post-inflado. El incremento de la frecuencia cardíaca (índice HR) durante la oclusión es consistente con una reducción del tono vagal y con el predominio simpático mostrado por los índices en el dominio de la frecuencia. Por tanto, considerando los resultados anteriores en su conjunto, la isquemia de miocardio inducida por inflado de balón parece provocar cambios en el balance simpático-vagal del SNA hacia un predominio de la actividad simpático.

**Tabla 2.3.** Coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) entre las diferentes medidas para cada periodo del procedimiento.

	Todos			noMI			MI		
	Rp	$\Delta\alpha$	$\alpha_m$	Rp	$\Delta\alpha$	$\alpha_m$	Rp	$\Delta\alpha$	$\alpha_m$
<b>pre_pci</b>									
HR	-0.09	-0.06	0.09	-0.07	-0.00	0.18	-0.13	-0.11	0.00
LF	0.40 <sup>‡</sup>	0.33 <sup>+</sup>	-0.21	0.38 <sup>+</sup>	0.33 <sup>*</sup>	-0.11	0.51 <sup>+</sup>	0.45 <sup>*</sup>	-0.30
LFn	0.36 <sup>+</sup>	0.58 <sup>‡</sup>	0.36 <sup>+</sup>	0.44 <sup>‡</sup>	0.69 <sup>‡</sup>	0.49 <sup>‡</sup>	0.18	0.32	-0.01
HF	0.17	-0.05	-0.49 <sup>‡</sup>	0.06	-0.20	-0.52 <sup>‡</sup>	0.42 <sup>*</sup>	0.28	-0.38 <sup>*</sup>
HF <sub>n</sub>	-0.28 <sup>+</sup>	-0.49 <sup>‡</sup>	-0.33 <sup>+</sup>	-0.32 <sup>*</sup>	-0.58 <sup>‡</sup>	-0.50 <sup>‡</sup>	-0.19	-0.30	0.04
LF/HF	0.33 <sup>+</sup>	0.55 <sup>‡</sup>	0.36 <sup>+</sup>	0.40 <sup>+</sup>	0.65 <sup>‡</sup>	0.49 <sup>‡</sup>	0.15	0.29	0.03
Rp		0.88 <sup>‡</sup>	-0.13		0.85 <sup>‡</sup>	-0.15		0.91 <sup>‡</sup>	-0.16
$\Delta\alpha$			0.30 <sup>+</sup>			0.34 <sup>+</sup>			0.12
<b>pci</b>									
HR	-0.12	-0.14	0.08	-0.06	-0.10	-0.02	-0.31	-0.34	0.27
LF	0.46 <sup>‡</sup>	0.38 <sup>‡</sup>	-0.25 <sup>*</sup>	0.42 <sup>+</sup>	0.38 <sup>+</sup>	-0.12	0.58 <sup>+</sup>	0.46 <sup>*</sup>	-0.50 <sup>+</sup>
LFn	0.10	0.26 <sup>*</sup>	0.36 <sup>+</sup>	0.11	0.37 <sup>+</sup>	0.52 <sup>‡</sup>	0.03	0.04	0.05
HF	0.34 <sup>+</sup>	0.12	-0.56 <sup>‡</sup>	0.30 <sup>*</sup>	0.04	-0.56 <sup>‡</sup>	0.59 <sup>+</sup>	0.46 <sup>*</sup>	-0.58 <sup>+</sup>
HF <sub>n</sub>	-0.13	-0.28 <sup>+</sup>	-0.39 <sup>‡</sup>	-0.13	-0.39 <sup>+</sup>	-0.59 <sup>‡</sup>	-0.07	-0.07	-0.05
LF/HF	0.10	0.29 <sup>+</sup>	0.44 <sup>‡</sup>	0.10	0.41 <sup>+</sup>	0.62 <sup>‡</sup>	0.02	0.01	0.05
Rp		0.87 <sup>‡</sup>	-0.26 <sup>*</sup>		0.82 <sup>‡</sup>	-0.11		0.95 <sup>‡</sup>	-0.51 <sup>+</sup>
$\Delta\alpha$			0.16			0.39 <sup>+</sup>			-0.28
<b>post_pci</b>									
HR	-0.25	-0.25	0.05	-0.32	-0.30	0.05	-0.19	-0.19	0.13
LF	0.46 <sup>‡</sup>	0.36 <sup>+</sup>	-0.34 <sup>+</sup>	0.63 <sup>‡</sup>	0.58 <sup>‡</sup>	-0.24	0.27	0.11	-0.50 <sup>*</sup>
LFn	0.08	0.21	0.15	0.08	0.23	0.24	0.06	0.18	0.06
HF	0.42 <sup>+</sup>	0.26 <sup>*</sup>	-0.37 <sup>+</sup>	0.59 <sup>‡</sup>	0.47 <sup>+</sup>	-0.30	0.21	0.00	-0.50 <sup>*</sup>
HF <sub>n</sub>	-0.05	-0.18	-0.15	-0.03	-0.17	-0.18	-0.10	-0.22	-0.11
LF/HF	0.08	0.21	0.16	0.06	0.22	0.21	0.11	0.23	0.10
Rp		0.90 <sup>‡</sup>	-0.30 <sup>*</sup>		0.92 <sup>‡</sup>	-0.32		0.85 <sup>‡</sup>	-0.28
$\Delta\alpha$			0.05			0.01			0.16

<sup>‡</sup>  $p < 0.001$ ; <sup>+</sup>  $p < 0.01$ ; and <sup>\*</sup>  $p < 0.05$

### 2.7.3. Relación entre las diferentes medidas

Se encontraron correlaciones significativas entre los índices multifractales y los índices clásicos en el dominio de la frecuencia (tabla 2.3). En el grupo MI, Rp tuvo una correlación positiva con HF durante los periodos pre\_pci ( $p < 0.05$ ) y pci ( $p < 0.01$ ); mientras que en el grupo noMI la correlación fue significativa durante pci ( $p < 0.05$ ) y post\_pci ( $p < 0.001$ ). Se observó también una correlación positiva entre HF y el índice  $\Delta\alpha$  durante pci ( $p < 0.05$ ) en el grupo MI y durante post\_pci ( $p < 0.01$ ) en el grupo noMI. El índice  $\alpha_m$  tuvo una correlación inversa con HF durante los periodos pre\_pci y pci en el grupo noMI ( $p < 0.001$ ) y durante todos los periodos en el grupo MI ( $p < 0.05$ ). Tanto Rp como  $\Delta\alpha$  correlacionaron positivamente con LF en todos los periodos en ambos grupos de pacientes (excepto para el grupo MI en post\_pci).  $\alpha_m$  y LF correlacionaron inversamente durante pci ( $p < 0.01$ ) y post\_pci ( $p < 0.05$ ) en el grupo MI. En el grupo noMI, todos los índices multifractales exhibieron una correlación positiva con los índices LFn y LF/HF y una correlación negativa con HF<sub>n</sub> durante los periodos pre\_pci y pci (excepto Rp). El índice HR no mostró correlación significativa alguna con los índices multifractales.

Se ha estudiado además las relaciones entre los índices multifractales. Los índices Rp y  $\Delta\alpha$  mostraron una fuerte correlación positiva ( $\rho = (0.82 - 0.95)$ ,  $p < 0.001$ ) en todos los casos analizados. La

estrecha relación entre ambos índices sugiere que pueden ser usados para propósitos similares. El índice  $\alpha_m$  correlacionó positivamente con  $\Delta\alpha$  ( $p < 0.01$ ) durante los periodos pre\_pci y pci del procedimiento en el grupo noMI; mientras que con Rp correlacionó negativamente durante pci en el grupo MI.

Al considerar todos los pacientes, los valores de coeficiente de correlación y de significancia estadística se reforzaron o debilitaron atendiendo a la interacción observada en cada grupo individualmente. Aunque de manera general, se observó una tendencia similar a la del grupo noMI.

#### **2.7.4. Posible interpretación fisiológica de los cambios multifractales**

Los principales cambios multifractales encontrados en condiciones patológicas han estado relacionados con una función  $\tau(q)$  lineal y con un espectro  $f(\alpha)$  estrecho y desplazado hacia valores del exponente  $\alpha$  más altos (Galaska et al., 2008; Makowiec et al., 2006b; Ivanov et al., 2004, 2001). La relación entre los índices multifractales y los índices clásicos, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia, no se conoce muy bien aún (Voss et al., 2009). En esta tesis, se ha realizado un análisis de correlación entre estas medidas para intentar explicar de qué manera los cambios multifractales observados durante el procedimiento de angioplastia coronaria podrían estar asociados a cambios en la respuesta del SNA, tomando como referencia la interpretación clásica del balance simpático-vagal.

Aquí, el aumento del valor del exponente de escala ha correlacionado significativamente con la disminución de la modulación vagal y con el ligero aumento de la modulación simpático observada durante oclusión en el grupo noMI y al considerar todos los pacientes. Lo cual parece ser consistente con evidencias previas (Struzik et al., 2004) donde tanto la ICC (manifestada por una elevación de la actividad simpático y una reducción del tono parasimpático) como el fallo autonómico primario (manifestado por una supresión de la actividad simpático y una actividad parasimpática relativamente intacta) han modificado los exponentes de escala de una forma similar, hacia una organización más aleatoria ( $\alpha_m \approx 1.5$ ). De ahí que este índice podría ser sensitivo tanto a variaciones simpático como a parasimpático, proporcionando además información acerca del balance (o desbalance) entre las dos ramas del SNA. Para el grupo MI, el exponente de escala ha sido también sensible a las variaciones del tono vagal durante los periodos de inflado y post-inflado, sin embargo, su relación con la modulación simpático ha sido menos evidente, presumiblemente por el fuerte descenso de la modulación vagal. Por otra parte, Rp y  $\Delta\alpha$  han también correlacionado significativamente con la caída de la modulación parasimpático observada durante inflado y post-inflado en el grupo noMI y durante el periodo de inflado en el grupo MI. Atendiendo a esto, es posible que estos dos índices sean más sensibles a las variaciones parasimpáticas, mientras que su relación con la modulación simpática está menos clara. En estudios controlados (Ivanov et al., 2004) realizados en sujetos sanos han mostrado que la multifractalidad se ha reducido después de bloqueo simpático y parasimpático, siendo más aparente con la supresión de la actividad parasimpática. Un estudio clínico (Struzik et al., 2004) ha también mostrado una reducción de la

multifractalidad en pacientes con ICC, mientras que pacientes con fallo autonómico primario la multifractalidad se ha preservado. Los hallazgos de Struzik et al. (2004), conjuntamente con los resultados encontrados en esta tesis, parecen confirmar que la actividad parasimpática juega un papel importante en la multifractalidad de la frecuencia cardiaca, tal como había sido previamente sugerido por Ivanov et al. (2004). Más aún, aquí especulamos sobre la posibilidad de que los cambios multifractales dependen de la patología de los pacientes, conduciendo al organismo a un estado de mayor o menor capacidad de adaptación.

El efecto combinado de un aumento en la multifractalidad y una organización más aleatoria podría ser un indicador de predominio de la modulación simpático sobre los mecanismos de control de la frecuencia cardiaca durante isquemia de miocardio inducida. Este predominio simpático podría constituir un rol adaptativo a través de una vasoconstricción coronaria, preparando al sistema cardiovascular para las rápidas variaciones en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la redistribución del flujo de sangre. La estimulación simpática produce vasoconstricción coronaria y juega un papel importante en la redistribución del flujo sanguíneo (Baumgart et al., 1993). La interrupción de la influencia vagal puede también producir vasoconstricción coronaria debido a la pérdida de la función parasimpática que media la vasodilatación. Algunos estudios (Baumgart et al., 1993; Nathan y Feigl, 1986) han señalado que la vasoconstricción coronaria alpha-adrenérgica tiene un efecto beneficioso sobre la distribución del flujo sanguíneo transmural durante la estimulación de los nervios simpáticos cardiacos y la isquemia de miocardio clínica, aunque otros (Miyamoto et al., 1991) han mostrado que esta vasoconstricción alpha-adrenérgica podría agravar la isquemia.

### **2.7.5. Análisis por arteria coronaria ocluida y de acuerdo al lugar de la oclusión**

Los resultados de la complejidad multifractal por arterias coronarias ocluidas se presentan en la tabla 2.2. Las oclusiones de la arteria RCA, considerando todos los pacientes (noMI + MI) y el grupo noMI, provocaron un incremento estadísticamente significativo de los valores de todos los índices multifractales durante post\_pci respecto a pre\_pci. El aumento de  $\Delta\alpha$  en el período post\_pci fue también estadísticamente significativo ( $p < 0.016$ ) respecto a su valor en inflado. Los pacientes con historia previa de MI únicamente mostraron un incremento estadísticamente significativo de pre\_pci a post\_pci en el índice  $\Delta\alpha$ . En las oclusiones LAD, los valores de los índices aumentaron o disminuyeron según el grupo de pacientes considerado (es decir, Todos, noMI o MI), aunque sin relevancia estadística. Las oclusiones de la arteria LCX solo mostraron cambios estadísticamente significativos al considerar todos los pacientes, para  $R_p$  en post\_pci vs. pre\_pci ( $p < 0.016$ ), y para  $\Delta\alpha$  en post\_pci respecto a sus valores previos ( $p < 0.016$ ).

El estudio acerca de la complejidad multifractal de la respuesta del SNA en relación con la posición del balón de oclusión respecto a la aorta (tabla 2.4) se realizó sobre el conjunto total de pacientes, sin

diferenciar entre la historia previa de sufrir o no IM. Aquí, el grupo PROX mostró cambios estadísticamente significativos en el índice  $\Delta\alpha$  al comparar el período post\_pci con los valores previos, y en el índice  $\alpha_m$  en post\_pci vs. pre\_pci. Los cambios observados en los grupos MID y DIST tuvieron menos relevancia estadística.

**Tabla 2.4.** Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales durante el procedimiento PCI en los grupos de pacientes clasificados según el lugar de la oclusión respecto a la aorta. Se indican las diferencias significativas encontradas por la prueba de Wilcoxon para medidas repetidas y después de aplicar la corrección de Bonferroni.

	pre_pci	pci	post_pci
<b>PROX</b>			
Rp	1.47(1.36, 1.58)	1.46(1.33, 1.66)	1.58(1.41, 1.71)
$\Delta\alpha$	0.50(0.42, 0.57)	0.52(0.43, 0.65)	0.59(0.49, 0.77)*§
$\alpha_m$	1.26(1.17, 1.37)	1.36(1.22, 1.49)	1.39(1.29, 1.51) <sup>+</sup>
<b>MID</b>			
Rp	1.42(1.29, 1.53)	1.47(1.35, 1.56)	1.54(1.45, 1.67)
$\Delta\alpha$	0.43(0.34, 0.55)	0.56(0.38, 0.61)	0.59(0.50, 0.68)*§
$\alpha_m$	1.20(1.06, 1.35)	1.25(1.15, 1.36)	1.33(1.28, 1.47)
<b>DIST</b>			
Rp	1.36(1.32, 1.45)	1.41(1.29, 1.59)	1.58(1.43, 1.66)
$\Delta\alpha$	0.39(0.32, 0.47)	0.44(0.37, 0.56)	0.64(0.56, 0.74) <sup>+</sup>
$\alpha_m$	1.17(1.06, 1.21)	1.26(1.08, 1.41)	1.46(1.20, 1.57)

\*,<sup>+</sup> p < 0.001, p < 0.016 respectivamente vs. pre\_pci

#, § p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

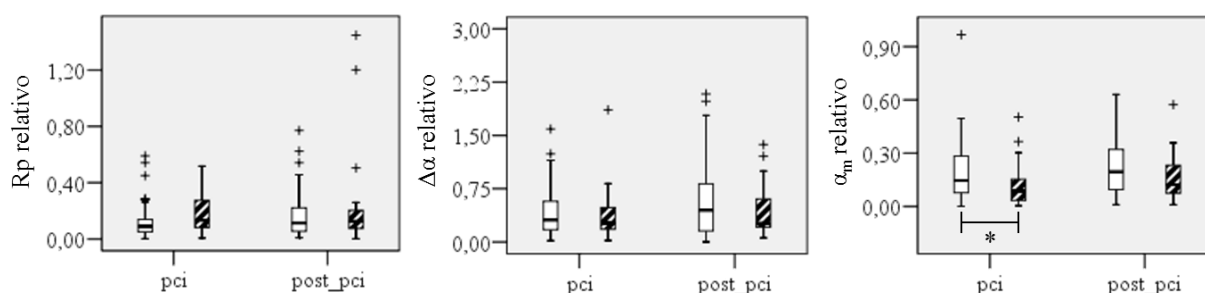
Los resultados muestran que las oclusiones de la arteria RCA provocan un incremento mayor de la complejidad multifractal. A continuación, parecen seguir las oclusiones LCX. Es conocido (Bayés de Luna, 2007) que las arterias coronarias RCA y LCX irrigan la zona inferolateral del miocardio, mientras que la arteria coronaria LAD irriga la zona anteroseptal. La complejidad multifractal ha también aumentado al reducirse la distancia entre el lugar de la oclusión en la arteria y la aorta. Estos hallazgos son consistentes con un estudio (Benitez et al., 2009) que cuantificó el contenido no lineal de las series RR de un conjunto de pacientes similar al utilizado aquí, donde las oclusiones RCA y PROX mostraron mayor comportamiento no lineal. Atendiendo a todo lo anterior, es posible que el sitio de la isquemia esté relacionado con respuestas autónomas diferentes; sin embargo, se requieren más estudios clínicos para esclarecer los efectos de las oclusiones en arterias y lugares diferentes sobre la respuesta del SNA.

### 2.7.6. Análisis entre grupos de pacientes y entre arterias coronarias ocluidas

Los índices multifractales no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos MI y noMI directamente en un período particular del procedimiento (es decir, pre\_pci en noMI vs. pre\_pci en MI y así sucesivamente). Adicionalmente, se compararon las reacciones de la complejidad multifractal a través de los índices relativos en ambos grupos de pacientes (figura 2.7). En general, los cambios de la complejidad multifractal observados en el grupo noMI son mayores que los observados en el grupo MI, pero solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el índice  $\alpha_m$  relativo durante pci (p < 0.05). Esta diferencia podría sugerir una correlación diferente en la organización

temporal de la dinámica de los intervalos RR entre ambos grupos (noMI vs. MI). Se conoce (Kantelhardt et al., 2002) que las correlaciones de largo plazo en las fluctuaciones son una de las fuentes de multifractalidad. Por tanto, el índice  $\alpha_m$  podría explicar la significativa diferencia en la complejidad multifractal entre ambos grupos de pacientes.

Las comparaciones entre arterias coronarias ocluidas (es decir, RCA vs. LAD, y así sucesivamente), utilizando los índices relativos, no mostraron diferencias significativas para ninguno de los dos grupos de pacientes (noMI y MI), de ahí que no se haya incluido alguna tabla o figura al respecto.



**Figura 2.7.** Índices multifractales relativos en el grupo noMI (cajas blancas) y el grupo MI (cajas con barras cruzadas). Se indican con un (\*) las diferencias estadísticamente significativas encontradas ( $p < 0.05$ ) entre ambos grupos resultado de aplicar la prueba de Mann-Whitney. El símbolo (+) representa valores extremos (*outliers*).

### 2.7.7. Origen de la multifractalidad

La tabla 2.5 resume los valores promedios de los índices obtenidos después de destruir las correlaciones en las fluctuaciones de los intervalos RR.

**Tabla 2.5.** Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales derivados de las series de tiempo después de aplicar el método de surrogate data “*shuffled*”.

	pre_pci	pci	post_pci
<b>Todos</b>			
Rp	1.22(1.22, 1.24)*	1.23(1.22, 1.27)*	1.25(1.23, 1.30)*
$\Delta\alpha$	0.32(0.31, 0.34)*	0.33(0.32, 0.39)*	0.36(0.33, 0.41)*
$\alpha_m$	1.50(1.49, 1.51)*	1.51(1.50, 1.52)*	1.51(1.50, 1.53)*
<b>noMI</b>			
Rp	1.22(1.22, 1.23)*	1.23(1.22, 1.26)*	1.25(1.23, 1.29)*
$\Delta\alpha$	0.32(0.31, 0.33)*	0.33(0.32, 0.37)*	0.35(0.32, 0.41)*
$\alpha_m$	1.50(1.49, 1.51)*	1.50(1.50, 1.51)*	1.52(1.50, 1.53)*
<b>MI</b>			
Rp	1.23(1.22, 1.28)*	1.24(1.22, 1.31)*	1.26(1.23, 1.30)*
$\Delta\alpha$	0.32(0.31, 0.39)*	0.34(0.32, 0.43)*	0.37(0.33, 0.41)*
$\alpha_m$	1.50(1.49, 1.52)*	1.51(1.50, 1.55)*	1.50(1.49, 1.52)*

\*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.01$  comparado con el valor original del índice usando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar el valor original del índice con su correspondiente valor *shuffled*, para todos los períodos. Concretamente, el valor de los índices usados para cuantificar el grado de multifractalidad disminuyó; mientras que el valor de  $\alpha_m$  fue cercano a

1.5. El patrón de cambio fue similar en todos los grupos analizados. Esto confirma que las correlaciones involucradas en la dinámica de la serie RR son, en cierta medida, una de las fuentes de la multifractalidad presente.

### 2.7.8. No linealidad durante la angioplastia coronaria

La tabla 2.6 resume los valores promedios de los índices obtenidos de las series generadas por el método AAFT, para todos los pacientes y por grupos según la historia previa de MI. Tanto el índice Rp como  $\Delta\alpha$  mostraron una disminución estadísticamente significativa en el valor *surrogate* respecto al original en los periodos de inflado y post-inflado. El índice  $\alpha_m$  que cuantifica las correlaciones temporales de las fluctuaciones de la dinámica de los intervalos RR no mostró cambios significativos después de AAFT.

**Tabla 2.6.** Percentiles 50(25, 75) de los índices multifractales derivados de las series de tiempo después de aplicar el método de surrogate data AAFT.

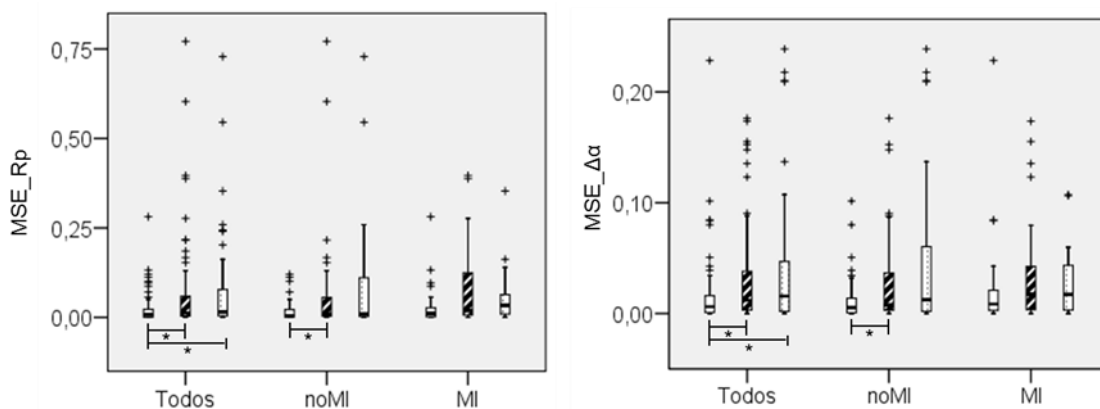
	pre_pci	pci	post_pci
<b>Todos</b>			
Rp	1.41(1.36, 1.46)	1.35(1.32, 1.40)*	1.42(1.35, 1.51)*
$\Delta\alpha$	0.44(0.39, 0.51)	0.43(0.38, 0.49)*	0.50(0.45, 0.57)*
$\alpha_m$	1.21(1.11, 1.35)	1.35(1.17, 1.50)	1.39(1.25, 1.51)
<b>noMI</b>			
Rp	1.41(1.36, 1.47)	1.35(1.31, 1.38)*	1.40(1.35, 1.51)*
$\Delta\alpha$	0.44(0.38, 0.50)	0.41(0.37, 0.47)*	0.50(0.45, 0.56)*
$\alpha_m$	1.20(1.07, 1.31)	1.35(1.18, 1.46)	1.39(1.25, 1.52)
<b>MI</b>			
Rp	1.41(1.36, 1.46)	1.36(1.32, 1.44)+	1.44(1.36, 1.49)*
$\Delta\alpha$	0.43(0.39, 0.53)	0.47(0.43, 0.51)+	0.51(0.44, 0.57)*
$\alpha_m$	1.23(1.12, 1.39)	1.35(1.17, 1.60)	1.36(1.26, 1.49)

\*  $p < 0.001$ , +  $p < 0.01$  comparado con el valor original del índice usando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados.

Los cambios observados evidencian cierta relación entre las complejidades multifractalidad y la no lineal de la dinámica asociada a la serie de intervalos RR, tal como ha sido demostrado previamente (Ivanov et al., 2001, 1999). Sin embargo, aquí se ha encontrado un patrón de cambio diferente. En (Ivanov et al., 2001, 1999) la multifractalidad, tanto en sujetos sanos como en patológicos, experimentó una drástica disminución después de que el procedimiento de aleatorización de la fase de Fourier eliminara las no linealidades. Aquí, la multifractalidad ha disminuido después de AAFT y por tanto, también las propiedades no lineales. Por el contrario, durante pre-inflado se observa una conservación de la multifractalidad después de AAFT, sugiriendo que la dinámica de la serie de intervalos RR durante condiciones basales tiene un comportamiento predominantemente lineal. Este hallazgo es consistente con un trabajo previo (Porta et al., 2007b) donde se ha encontrado que la variabilidad de la serie de intervalos RR de corta duración de sujetos en reposo es fundamentalmente lineal.

Además, se ha cuantificado el contenido no lineal en cada período del procedimiento (figura 2.8) en términos del MSE para Rp y  $\Delta\alpha$ . El valor del MSE para Rp y  $\Delta\alpha$  aumentó durante el procedimiento, alcanzando significación estadística para el grupo noMI y para el conjunto total de pacientes. Las causas

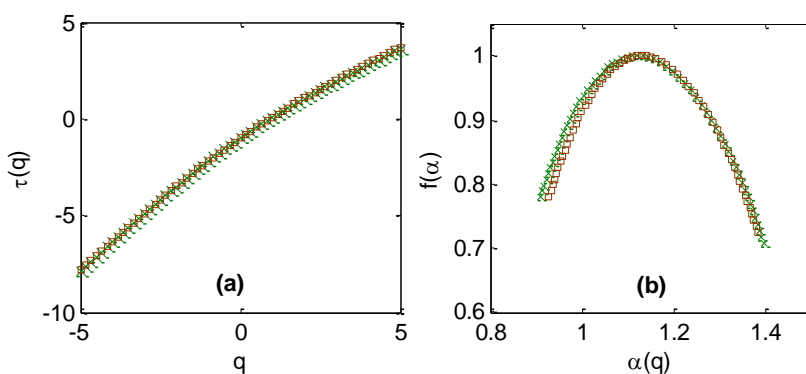
fisiológicas de los cambios en la no linealidad pueden ser resultado de las variaciones simpático-vagal explicadas en los apartados anteriores.



**Figura 2.8.** Contenido no lineal en la dinámica de la serie de intervalos RR durante los períodos del procedimiento (pre\_pci: cajas blancas; pci: cajas barras cruzadas; post\_pci: caja líneas discontinuas). Se indican las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.016$ ) entre los períodos del procedimiento. El símbolo (+) representa valores extremos (*outliers*).

### 2.7.9. Multifractalidad en los periodos control medidos antes y después de la intervención coronaria

En la figura 2.9 se representan los espectros promedios calculados sobre las series de intervalos RR correspondientes a los periodos control medidos 24 horas antes y 24 horas después del procedimiento de angioplastia coronaria. No se encontraron diferencias significativas en los valores de los índices (no mostrados aquí) calculados 24 horas después del procedimiento PCI con respecto a los valores calculados 24 horas antes. La comparación entre el valor de los índices durante el periodo pre\_pci vs. pre24 tampoco mostró diferencias significativas. Esto sugiere que el control autónomo de la frecuencia cardiaca no fue afectado por factores externos asociados con la preparación del procedimiento de angioplastia en el laboratorio de cateterización, y por tanto los cambios de complejidad observados fueron únicamente una consecuencia de los efectos de la oclusión coronaria. Además, finalizado el procedimiento, el sistema cardiovascular parece recuperar sus condiciones iniciales al cabo de un cierto periodo de tiempo.

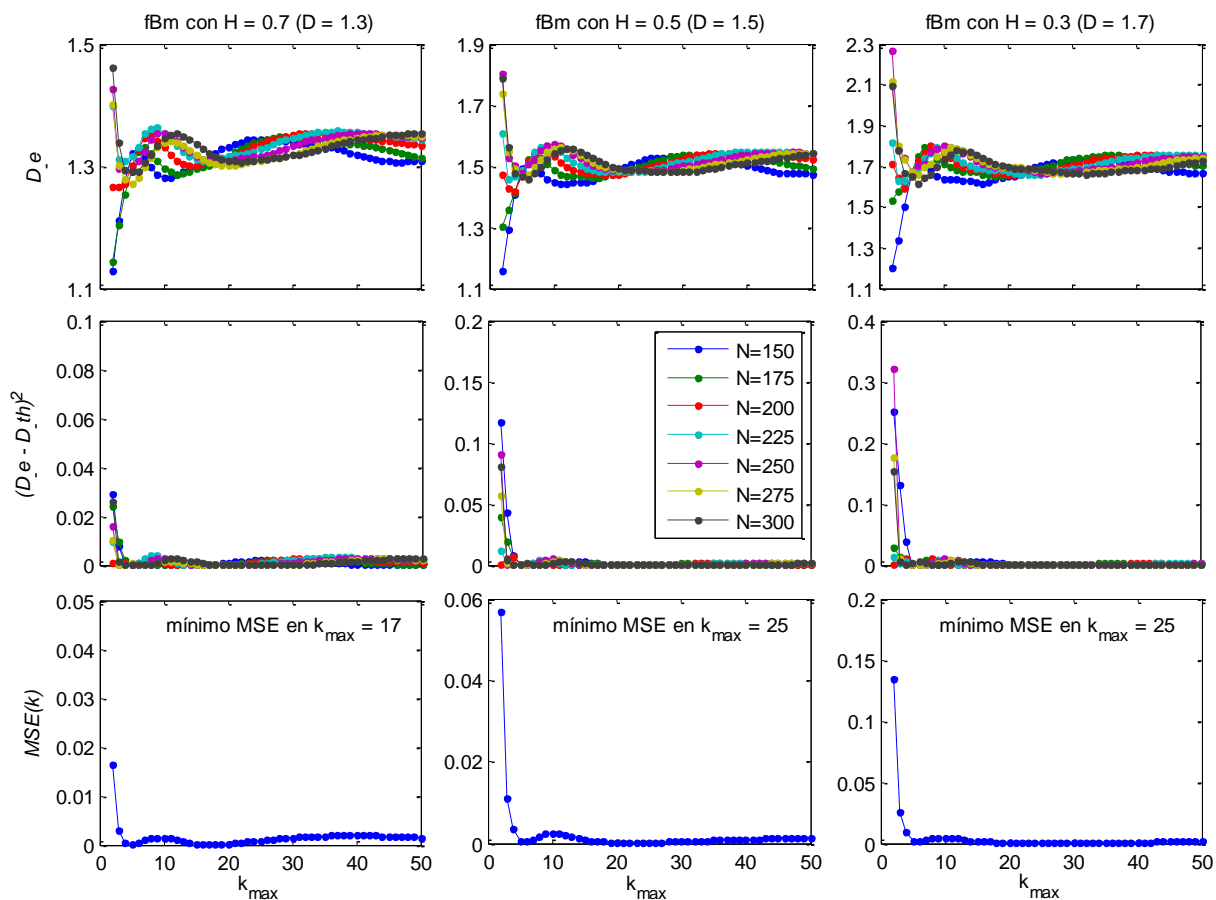


**Figura 2.9.** Espectro multifractal (a) y espectro de singularidad (b) promedios durante los períodos control pre24 (cruces verdes) y post24 (cuadrados marrones) calculados sobre la casi totalidad de pacientes del grupo noMI.



### 2.7.10. Resultados en la estimación de la dimensión fractal de Higuchi

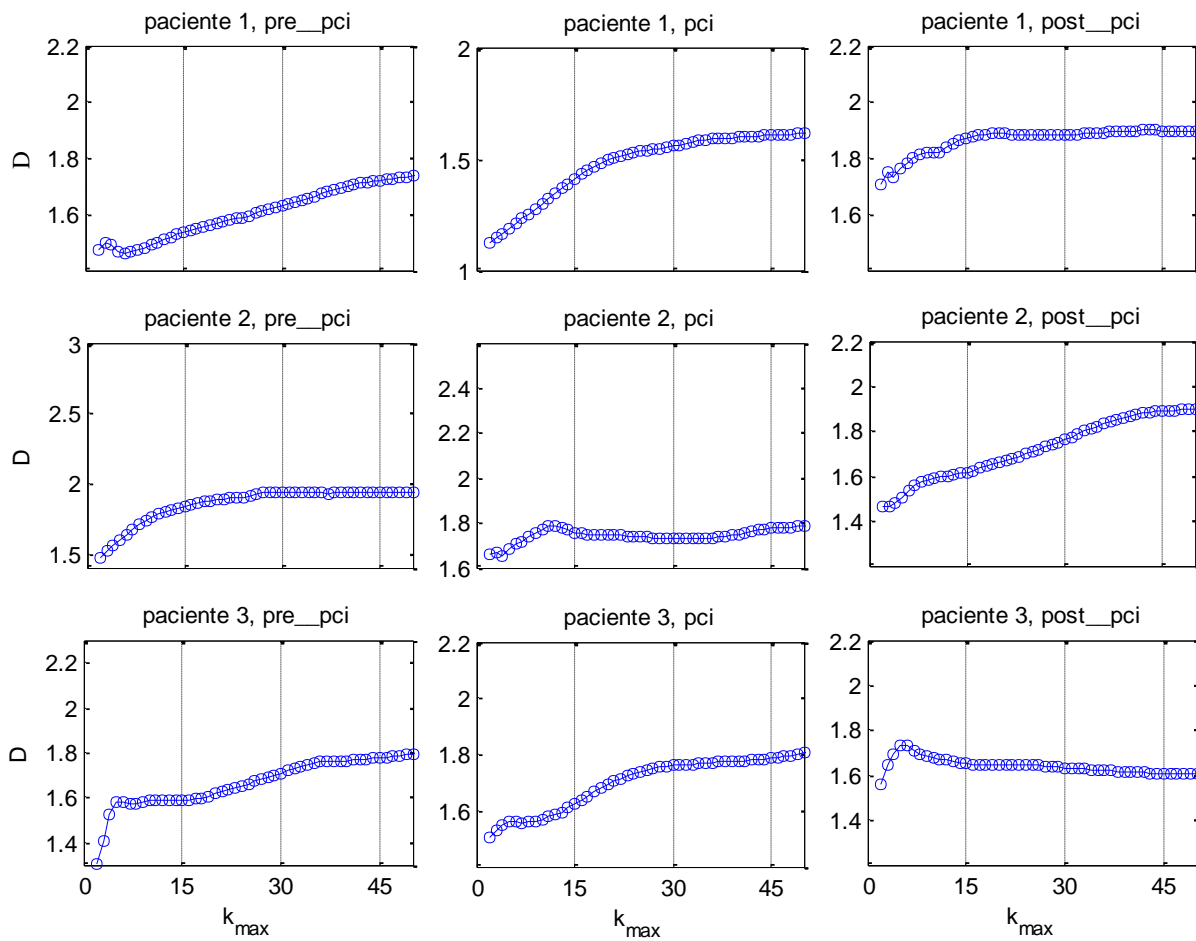
La figura 2.10 muestra los resultados de la selección del valor óptimo de  $k_{\max}$  con las series sintéticas de longitudes diferentes. La estimación de  $D$  mostró más variaciones para valores de  $k_{\max} < 5$ , y luego se estabilizó. El valor mínimo de la función MSE se obtuvo para  $k_{\max} = 17$  en las series fBm con  $D = 1.3$ , y para  $k_{\max} = 25$  en las otras (con  $D = 1.5$  y  $1.7$ ). Por tanto, parece razonable estimar la dimensión fractal de Higuchi de series de longitudes en el rango explorado con un valor de  $k_{\max} = 25$ , o incluso con un valor menor, entre 5 a 25, atendiendo a las pequeñas diferencias observadas en la función MSE.



**Figura 2.10.** Arriba, la dimensión fractal de Higuchi para los procesos fBm con diferentes valores de exponente  $H$  y longitudes de serie, en función de los valores de  $k_{\max}$  ensayados. Centro, función error cuadrático entre el valor  $D$  estimado y el valor teórico esperado para cada una de las series. Abajo, la función MSE para cada valor de  $k_{\max}$ .

Los resultados derivados de las series reales se muestran en la figura 2.11. Aquí, aunque la longitud de las series está en el rango de los valores usados para generar las series sintéticas, la estimación del valor de  $D$  estabilizó para un valor de  $k_{\max}$  mayor y en algunos casos no estabilizó del todo. Probablemente debido a que estas series son generadas por mecanismos de regulación altamente complejos, exhibiendo propiedades a escala multifractales, siendo el método de Higuchi insuficiente para explicar la complejidad de estas series. Atendiendo a esto, finalmente se decidió estimar la dimensión fractal de Higuchi de las series reales como un valor promedio de los valores de dimensión fractal

calculados en el rango de  $25 \leq k_{\max} \leq 50$ , a expensas de un aumento del coste computacional. Los resultados se muestran en la tabla 2.2.



**Figura 2.11.** Dimensión fractal de Higuchi en función de  $k_{\max}$  calculada para series de intervalos RR en los periodos del procedimiento PCI de 3 pacientes cualquiera de la base de datos STAFF III.

Los valores de Higuchi calculados (tabla 2.2) siguen un comportamiento similar al del exponente de singularidad  $\alpha_m$  en todos los grupos y subgrupos de pacientes analizados. Por ejemplo, el valor de dimensión fractal de Higuchi disminuyó de pre\_pci a post\_pci en correspondencia con el cambio encontrado para  $\alpha_m$  y con significancia estadística similar. Los valores de D obtenidos se aproximan bastante bien a los valores de  $\alpha_m$ , atendiendo a la ecuación de equivalencia dada en (Eke et al., 2002).

El uso del método de Higuchi en esta tesis ha tenido el objetivo de verificar la precisión de la estimación hecha por el método MF-DFA de los niveles de dependencia presentes en las series de corta duración analizadas. Sin embargo, aunque el método es adecuado para señales de corta duración, es un método monofractal, de ahí que es insuficiente para caracterizar la complejidad fractal en su totalidad. Por tanto, que los valores de D y  $\alpha_m$  difieran entre sí no significa que la estimación realizada por el índice  $\alpha_m$  sea incorrecta.

### 2.7.11. Limitaciones

Desafortunadamente, no se dispone de toda la información clínica basal de los pacientes, como por ejemplo medicación o comorbilidades. Un sub-estudio sobre un pequeño número de pacientes (tabla 2.1) de la población total con o sin diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, y cursando o no tratamiento con betabloqueantes no arrojó diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas lineales y multifractales al comparar la presencia o ausencia de estas comorbilidades o medicación. Adicionalmente, se consultó a los médicos que participaron en las intervenciones. La impresión clínica de estos es que no hubo agrupación inusual de factores de riesgo, excepto que el índice de masa corporal puede que hubiese sido algo más alto que el observado en otros estudios de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, reflejando en general la población de Virginia Occidental. Sin embargo, estos factores deberían ser considerados en trabajos futuros.

Es conocido que la edad y el sexo pueden influir en los resultados del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Los efectos del envejecimiento sobre la HRV han sido observados a través de medidas de complejidad lineales y no lineales (Makowiec et al., 2011; Goldberger et al., 2002a; Kaplan et al., 1991). Se ha observado una disminución de la multifractalidad con el aumento de la edad, debido a alteración de los ritmos circadianos en los mecanismos centrales que controlan la frecuencia cardiaca (Makowiec et al., 2011). Recientemente, se ha encontrado que las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca descienden con el avance de la vejez, especialmente en mujeres (Vandeput et al., 2012). En esta tesis, la proporción de hombres y mujeres que conforman la población de estudio es significativamente diferente. En cuanto a la edad, aunque el rango en toda la población es grande, los diferentes grupos analizados son similares en edad. No obstante, en investigaciones futuras sería conveniente evaluar la influencia del género y la edad sobre los índices multifractales.

El número de casos que forman el grupo MI es pequeño, de ahí que los resultados del análisis estadístico deben ser interpretados en este sentido. Los subgrupos LAD y LCX tienen también pocos casos, esto podría ser en parte la razón que explica por qué estas oclusiones no causaron cambios significativos al estudiar los grupos noMI y MI por separado. Otra limitación es el número de casos relativamente bajo durante el periodo post\_pci para estudiar el efecto de la reperfusión.

Por último, pero no menos importante, el uso de series RR de corta duración podría disminuir la fiabilidad de las estimaciones multifractales pudiendo conducir a interpretaciones erróneas. Es el caso que concierne a nuestra investigación, es inviable registrar señales de ECG durante el procedimiento de angioplastia coronaria que permitan obtener series RR de larga duración. El problema de la longitud de la serie de datos ha motivado que investigadores (Peña et al., 2009; Delignieres et al., 2006) profundicen en el enfoque matemático de los métodos para obtener un compromiso entre las propiedades esperadas de investigaciones rigurosas y las propiedades entregadas por los métodos fractales cuando los datos son cortos. Delignieres et al. (2006) demostró que la mayoría de los métodos usados para estimar el

exponente de escala fractal, incluido el método DFA, tienen un buen desempeño en muchos experimentos psicológicos con series de al menos 256 puntos, siendo esta longitud además suficiente para comparaciones de medias. Los experimentos de Peña et al. (2009) arrojaron conclusiones similares. Concretamente se estudiaron series de intervalos RR de diferentes longitudes (50, 100, 200, 300 y 1300 puntos) extraídas de series de datos reales y sintéticos de 9 horas de duración, sin encontrar diferencias significativas entre los valores medios del exponente de escala calculado sobre las series completas (alrededor de 40000 puntos) y el exponente de escala de las series de corta duración. Otros investigadores (Amoud et al., 2007; Echeverría et al., 2006; Tulppo et al., 2005, 2001) también han aplicado metodologías fractales a intervalos RR de corta duración (2.5 – 30 s) para uso clínico. En cualquier caso, conviene señalar que el método MF-DFA es también sensible a otras cuestiones como por ejemplo el rango de valores del parámetro  $q$ , el orden del polinomio, el rango de escalas  $s$ , y las propiedades intrínsecas del proceso. No existen reglas para seleccionar el método fractal apropiado y las condiciones de medición y análisis. El rendimiento adecuado de los diferentes enfoques numéricos es una combinación de todos los factores anteriores. El uso de la dimensión fractal de Higuchi ha pretendido verificar la precisión en la estimación realizada por el método multifractal.

## 2.8. Conclusiones

Los principales hallazgos derivados del estudio indican que el procedimiento de angioplastia coronaria causa un aumento progresivo de la complejidad multifractal y no lineal y una alteración de las propiedades de correlación hacia una organización más aleatoria de la frecuencia cardíaca durante los períodos de isquemia inducida y de reperfusión, en comparación con los períodos basales medidos inmediatamente antes del inflado de balón y 24 horas antes y después de la intervención. Desde el punto de vista fisiológico, el aumento de la complejidad multifractal parece estar asociado a las variaciones en el balance simpático-vagal del SNA, y puede representar un mecanismo de adaptación beneficioso para incrementar el flujo coronario durante el episodio de isquemia.

Los cambios multifractales observados son menores en el grupo de pacientes con historia previa de infarto de miocardio, probablemente debido a una degradación de la complejidad de los mecanismos de control de la frecuencia cardíaca causado por las lesiones antiguas. Por el contrario los pacientes sin infarto previo parecen adaptarse mejor a los cambios producidos por la isquemia.

La multifractalidad encontrada está relacionada con la no linealidad codificada en la fase de Fourier, siendo posible discriminar entre diferentes periodos incluso cuando las correlaciones descritas son similares.

Los hallazgos aquí encontrados pueden ayudar a comprender la compleja interacción entre las dos ramas del SNA en el control autónomo de la frecuencia cardíaca durante isquemia de miocardio.

La base de datos usada en este estudio proporciona períodos de oclusión coronaria inusualmente largos, permitiendo evaluar la dinámica asociada a la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante inflado y reperfusión por un tiempo mucho mayor que el habitual. Aunque el número de intervalos RR podría ser considerado por algunos autores como insuficiente para estimar de manera precisa las medidas multifractales, sí es posible realizar comparaciones entre medias de grupos y medidas repetidas. El análisis realizado acerca de la influencia del parámetro  $k_{\max}$  y de la longitud de la serie en la estimación de la dimensión fractal de Higuchi podría servir de referencia a trabajos futuros que investiguen la complejidad de señales de corta duración por el método de Higuchi.



## Capítulo 3

# Análisis de los cambios en la señal de ECG de alta resolución producidos por isquemia de miocardio inducida

### 3.1. Introducción

Tradicionalmente la isquemia y el infarto agudo de miocardio se han estudiado a partir de alteraciones ocurridas durante el intervalo de repolarización ventricular, manifestados en el segmento ST y la onda T del ECG estándar. Concretamente, se ha observado la presencia de ondas T altas, picudas y simétricas en al menos 2 derivaciones contiguas durante la fase temprana de un infarto de miocardio, seguido generalmente de una elevación del segmento ST (Thygesen et al., 2007). Aunque, pueden darse otros tipos de cambios morfológicos sobre el intervalo ST-T, e incluso sobre el período de despolarización ventricular (por ejemplo, ondas R gigantes), según sea la zona afectada del miocardio, la severidad, y el tiempo de evolución (Thygesen et al., 2007).

Existen diferentes definiciones sobre cómo considerar que existe una elevación significativa del segmento ST para diagnosticar el AMI. El criterio mayormente empleado en la práctica clínica para diagnosticar pacientes que sufren de isquemia y son aptos para el procedimiento de revascularización aguda es el criterio STEMI recogido por *The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee* (2000). Sin embargo, Menown et al. (2000) reportaron valores de sensibilidad variando en el rango de 45.4% a 68.6% según el criterio de elevación del ST escogido para el diagnóstico del AMI. Atendiendo al criterio STEMI, la sensibilidad fue de 55.8%, un valor claramente bajo (Ringborn et al., 2010) y con poca relevancia clínica. Otro problema asociado a los cambios del segmento ST para diagnosticar la isquemia e infarto de miocardio es que éstos también se aprecian en otras condiciones como por ejemplo pericarditis aguda, bloqueo de rama izquierda, síndrome de Brugada, entre otras (Thygesen et al., 2007).

La señal de electrocardiograma de alta resolución (HR-ECG, *high-resolution electrocardiogram*) es un tipo particular de señal de ECG registrado por medio de equipos con características especiales (Lander y Berbari, 1992), tal como se aprecia en la Tabla 3.1. Esto permite capturar determinados eventos cardiacos no observados en una señal de ECG convencional. Un ejemplo de tales eventos cardiacos son los llamados potenciales tardíos ventriculares (PTVs), consistentes en señales de muy baja amplitud y muy alta frecuencia que aparecen en la parte final del complejo QRS (Breithardt et al., 1991; Lander y Berbari, 1992). El origen de los PTVs se ha asociado con alteraciones en la activación ventricular debido a problemas en el sistema de conducción así como a daños dentro y alrededor de áreas infartadas o

isquémicas del miocardio. Más reciente ha surgido un nuevo concepto que constituye una extensión de la idea de los PTVs, los potenciales intra-QRS anormales (AIQPs, *abnormal intra-QRS potentials*), para definir a las señales anormales que pueden ocurrir en cualquier parte dentro del QRS de alta resolución y no solo al final del mismo (Gomis et al., 1997; Lander et al., 1997). Existe abundante literatura sobre estos temas que los lectores interesados pueden consultar para una revisión más completa. El estudio de los PTVs y los AIQPs proporciona información relevante y adicional a la desviación del segmento ST y los cambios en la onda T observados en el ECG estándar de 12 derivaciones en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias.

**Tabla 3.1.** Algunos aspectos técnicos del equipamiento utilizado para registrar un HR-ECG versus un ECG estándar.

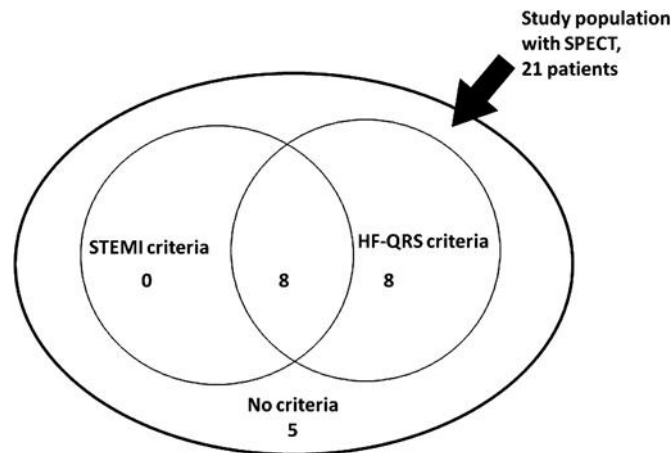
	ECG estándar	HR-ECG	Observación
<b>Ancho de banda</b>	limitado a 100 Hz	0.05 – 300 Hz	
<b>Frecuencia muestreo</b>	128 – 512 Hz (típico 250 Hz, Ts = 4 ms)	1000 o 2000 Hz (Ts, 1 o 0.5 ms)	Entre 4 a 8 veces más de resolución en tiempo
<b>Resolución amplitud</b>	≈ 50 μV	≈ 0.5 μV (CAD 12 – 16 bits)	100 veces mayor

Ts: período de muestreo

Una vía, entre otras (Berbari y Steinberg, 2000; Lander et al., 1993), para caracterizar estas señales anormales es a través de la energía de las componentes de alta frecuencia del complejo QRS, (*high frequency QRS components*, HF-QRS) en el ECG de alta resolución. La mayoría de los estudios realizados (Pettersson et al., 2011, 2000; Ringborn et al., 2010; Trägårdh et al., 2004; Abboud et al., 1987) se han centrado en el análisis de la banda de frecuencias de [150 – 250] Hz, mostrando una reducción de la energía con la isquemia de miocardio y en pacientes con CAD. Por ejemplo, en (Ringborn et al., 2010) los autores ponen a prueba la capacidad de las HF-QRS versus el criterio convencional de elevación del segmento ST (criterio STEMI) para detectar la isquemia de miocardio en una población de pacientes admitidos a PCI. La reducción de la energía de las HF-QRS se observó en el 76 % de los pacientes, tal como se aprecia en la figura 3.1. Aunque las HF-QRS presentaron mejor sensibilidad que STEMI, aproximadamente un 24% de los pacientes no manifestaron una reducción estadísticamente significativa de la energía en altas frecuencias. De ahí la necesidad de encontrar otras medidas que complementen la información aportada tanto por el segmento ST y la onda T como por las HF-QRS.

Atendiendo a lo anterior, este capítulo tiene como objetivo principal analizar los intervalos de despolarización y repolarización ventricular a través de un conjunto de parámetros para la detección temprana de isquemia e infarto de miocardio agudo desde un punto de vista clínico.





**Figura 3.1.** Relación de pacientes que cumplen el criterio STEMI y/o con reducción de las HF-QRS. Reproducido de Ringborn et al. (2010), Copyright 2010, con permiso de Elsevier.

### 3.2. Descripción del conjunto de datos

Del total de pacientes de la base de datos STAFF III, para esta parte del estudio se han seleccionado 67 pacientes atendiendo a determinados criterios de exclusión. Estos son: (1) duración del complejo QRS en el ECG control mayor a 120 milisegundos, (2) tiempo de oclusión inferior a 2 min, (3) evidencia clínica o en el ECG de un infarto de miocardio reciente. Además, para que un sujeto sea incluido en el estudio debe cumplir estrictos criterios sobre el nivel de ruido, detallados en el apartado 3.4.1. En aquellos pacientes con más de una oclusión, se consideró solamente la primera de estas, para evitar un posible sesgo debido a la persistencia de isquemia en el miocardio o a un pre-acondicionamiento isquémico<sup>1</sup> por la oclusión previa (Laskey, 2005; Faircloth et al., 2004). Los pacientes que presentaron algún problema de pérdida de señal durante la adquisición fueron también eliminados de este estudio. Las derivaciones de miembros aumentadas, aVL, -aVR y aVF, se sintetizaron matemáticamente a partir de las derivaciones I, II y III, para disponer del conjunto de 12 derivaciones de ECG estándar.

**Tabla 3.2.** Características de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Edad</b> , media(rango) en años	60(32 – 80)
<b>Sexo</b> , masc./fem.	44/23, $p < 0.05^+$
<b>Duración de la oclusión</b> , media(rango), en min.	4.7(2.1 – 9.9)
<b>Historia previa de healed MI*</b> , no/si	44/23, $p < 0.05^+$
<b>Arteria ocluida</b> , RCA/LAD/LCX	38/18/11, $p < 0.001^+$

\* relativo al tiempo transcurrido (29 días o más) según la definición dada por the *Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee* (2000).

<sup>+</sup> utilizando la prueba de bondad de ajuste chi cuadrado; Ho: igual proporción de casos

<sup>1</sup> Fenómeno que produce una atenuación de las manifestaciones de isquemia de miocardio en una serie de oclusiones sucesivas, comparado con la primera oclusión. El término fue acuñado por primera vez por Murry et al. (1986), quienes postularon que múltiples episodios isquémicos breves podrían proteger el corazón de una lesión isquémica posterior.

Se analizan tres períodos de señal de ECG: (1) ECG control (*pre\_pci*), (2) ECG durante inflado (*pci*) y (3) perfusión (*post\_pci*). Los pacientes han sido clasificados en 3 grupos atendiendo a la arteria coronaria ocluida: arteria coronaria derecha (RCA, *right coronary artery*), arteria descendente anterior izquierda (LAD, *left anterior descending coronary artery*) y arteria circunfleja izquierda (LCX, *left circumflex coronary artery*). Los pacientes se clasifican además en dos grupos, de acuerdo a su historia previa de infarto de miocardio cicatrizado (*healed*): no infarto previo (noMI) e infarto cicatrizado (MI).

### 3.3. Obtención de la señal ECG promedio

Dado que las señales anormales (AIQPs y PTVs) que pueden ocurrir durante isquemia e infarto son de muy bajo nivel, se encuentran generalmente enmascaradas por el ruido. Para cuantificar las mismas es necesario minimizar el nivel de ruido. Las fuentes de ruido más comunes (Berbari y Steinberg, 2000) que pueden afectar a la señal de ECG son: (1) señal de electromiograma generada por los músculos esqueléticos de la caja torácica, que interfiere con las componentes de baja frecuencia de la señal de ECG, (2) interferencia de 60 Hz (o 50 Hz) debido a la red de distribución de corriente alterna, y (3) ruido inherente a los dispositivos electrónicos. En estudios de HR-ECG, el promediado de señal es la técnica más usada para obtener una señal de ECG promedio (*signal-averaged electrocardiogram, SAECG*) con mejor relación señal a ruido. Para lo anterior se parte de la hipótesis de que el ruido entre latidos no está correlacionado (Sörnmo y Laguna, 2005).

En nuestro trabajo, para los registros ECG control se utiliza el método clásico de promediado de conjuntos, cuya formulación general aparece representada por la ecuación (3.1),

$$\bar{x}(n) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M x_i(n), \quad n = 1, 2, \dots, N \quad (3.1)$$

donde las componentes del ruido presentes en el latido  $x_i(n)$  son atenuadas por el factor  $1/M$ , es decir, la reducción en el nivel de ruido del latido estimado  $\bar{x}(n)$  es una función del número de latidos  $M$  promediados. En teoría, el nivel de ruido disminuye por un factor igual a la raíz cuadrada del número de latidos promediados (Sörnmo y Laguna, 2005); pero en la práctica lo anterior es solo una aproximación porque el nivel de ruido varía con el tiempo.

Para los registros correspondientes a la etapa de inflado de balón se utiliza el método de promediado exponencial dado por la expresión (3.2),

$$\bar{x}_i(n) = \bar{x}_{i-1}(n) + \alpha(x_i(n) - \bar{x}_{i-1}(n)) \quad (3.2)$$

donde la estimación se computa de manera recursiva actualizando el latido promedio anterior  $\bar{x}_{i-1}(n)$  con cada nuevo latido a promediar. El factor de peso  $\alpha$  se escoge tal que  $0 < \alpha < 1$ . Un valor bajo de  $\alpha$  produce mayor suavizado pues se introduce menor cantidad de información nueva en la señal; mientras que un

valor alto de  $\alpha$  da mayor peso a los latidos recientes, resultando una estimación más ruidosa. De esta forma es posible seguir el comportamiento dinámico de la señal a la vez que se consigue una mejor reducción del ruido que con el uso del método clásico. Lo cual es especialmente relevante durante la fase aguda de isquemia de miocardio debido a PCI, donde la morfología del ECG cambia con el transcurso del tiempo.

En ambos procedimientos de promediado, se retiene un latido promedio cada 10 segundos para su posterior análisis. Antes del proceso de promediado, se determina un punto de sincronismo preciso en cada latido a promediar utilizando correlación cruzada entre cada latido y una plantilla hasta encontrar el coeficiente de correlación máximo (Pahlm y Sörnmo, 1987). Como plantilla se utilizó el latido morfológicamente predominante. Para el promediado se utilizaron únicamente los latidos cuyo coeficiente de correlación excede el valor de 0.97 como se ha hecho en trabajos previos (Ringborn et al., 2010, 2001; Pueyo et al., 2008; Trägårdh et al., 2004; Pettersson et al., 2000).

La detección del complejo QRS, clasificación de latidos, reducción de derivas de línea base, delineado de ondas y promediado se realizó con la ayuda del software para el análisis de la señal de ECG desarrollado por el Grupo de Procesamiento del Departamento de Electrónica Aplicada de la Universidad de Lund, Suecia, el cual ha sido utilizado en varios trabajos (Pettersson et al., 2011; Ringborn et al., 2010, 2001; Trägårdh et al., 2004; Pahlm y Sörnmo, 1987).

### 3.4. Estimación del nivel de ruido en la señal SAECG

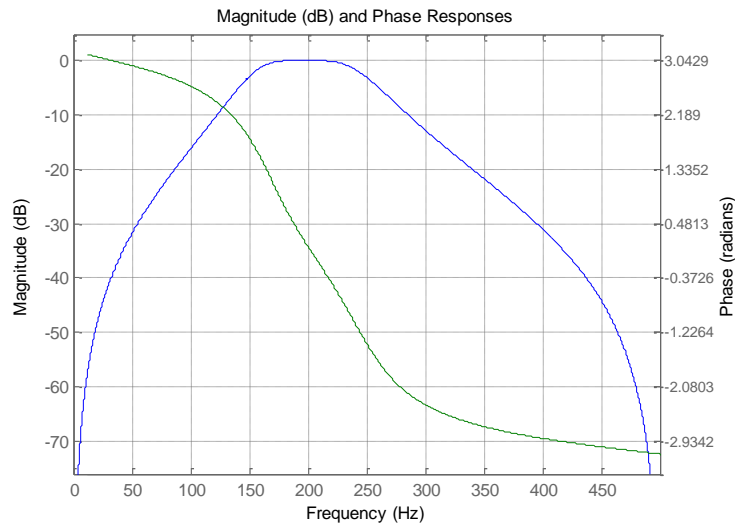
El Task Force de electrocardiografía de alta resolución (Breithardt et al., 1991) recomienda promediar entre 50 a 300 latidos para asegurar una reducción aceptable del nivel de ruido. Sin embargo, tal recomendación en muchos casos no es satisfactoria, dado que cada paciente tiene unas características de nivel de ruido y señal específicas (Berbari y Steinberg, 2000). Además, las condiciones en el ambiente del laboratorio de cateterización donde se han practicado las intervenciones son variables. Es importante entonces disponer de alguna medida como criterio para definir un nivel de ruido válido en el SAECG que conlleve a una correcta interpretación de las señales anormales. En este sentido, se han propuesto varias maneras de definir el ruido (Lander et al., 1993; Lander y Berbari, 1992; Breithardt et al., 1991), por lo cual los resultados obtenidos de los reportes de investigación y sistemas comerciales no son totalmente comparables entre sí (Berbari y Steinberg, 2000).

De acuerdo a trabajos previos (Ringborn et al., 2010, 2001; Pueyo et al., 2008), en esta tesis el nivel de ruido en cada derivación se ha estimado como el valor cuadrático medio (*RMS*, por sus siglas en inglés), definido por (3.3), calculado sobre una porción isoeléctrica del latido promedio filtrado. El filtro empleado (ver Figura 3.2) es de respuesta tipo Butterworth pasobanda, con frecuencias de corte  $f_{cL} = 150$  Hz y  $f_{cH} = 250$  Hz, y orden 4. El filtrado se realiza bidireccionalmente para evitar distorsión de fase. La duración y ubicación de la ventana de cómputo del *RMS* es de 100 milisegundos, comenzando 100

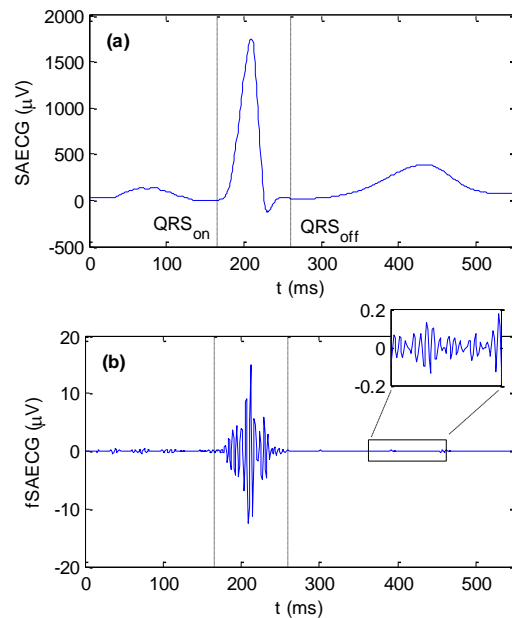
milisegundos después del final del complejo QRS, con el objetivo de evitar la existencia de posibles PTVs,

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \bar{x}_n^2}, \quad (3.3)$$

donde  $N$  es el tamaño en muestras del segmento de 100 ms de duración de la SAECG filtrada.



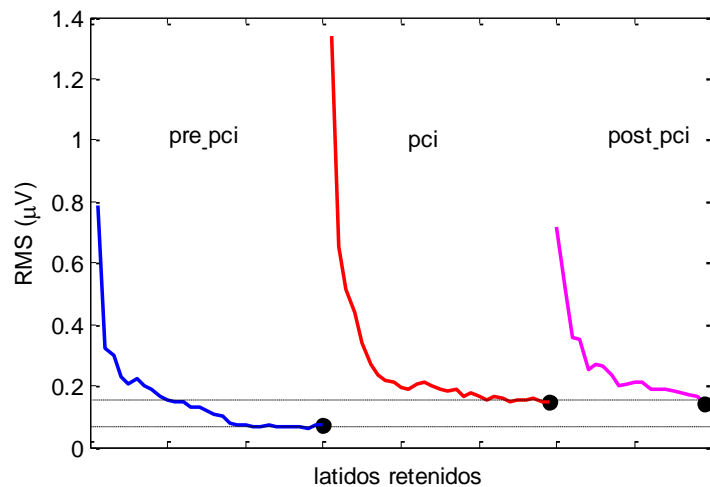
**Figura 3.2.** Respuesta en magnitud (trazo azul) y fase (trazo verde) del filtro empleado para estimar el ruido en el latido promedio.



**Figura 3.3.** (a) SAECG de un paciente cualquiera resultado de promediar 5 minutos de señal de ECG (aproximadamente 420 latidos). El complejo QRS aparece delimitado por el par de líneas discontinuas verticales que cortan los puntos de inicio ( $QRS_{on}$ ) y fin ( $QRS_{off}$ ) del QRS. Para la representación se ha utilizado la derivación V4. (b) La misma señal SAECG filtrada con el filtro cuya respuesta en frecuencias se representa en la Figura 3.2. El rectángulo representa el intervalo de 100 ms sobre la cual se calcula el valor RMS para estimar el nivel de ruido.

### 3.4.1. Inclusión de los pacientes en el estudio de acuerdo al nivel de ruido en el SAECG

Se analiza el latido isquémico SAECG correspondiente al final de la oclusión. Si el nivel de ruido en alguna de las derivaciones es mayor de  $0.75 \mu\text{V}$ , se descarta el latido y se selecciona el latido promedio inmediatamente anterior a éste si tiene un nivel aceptable de ruido. El intervalo de búsqueda del latido promedio está limitado a 20 segundos, es decir, a los dos latidos promedios anteriores. Si ninguno de estos tres latidos cumple con esta condición el paciente se elimina del estudio (Ringborn et al., 2010). A continuación, se selecciona un latido SAECG de la etapa pre-inflado con un nivel de ruido aceptable (es decir, menor o igual a  $0.75 \mu\text{V}$  en todas las derivaciones) y similar al nivel de ruido del latido isquémico seleccionado previamente. Para la etapa post-inflado se procede de igual manera, debiendo el latido cumplir con un nivel de ruido similar a los latidos de las etapas anteriores. Entiéndase por nivel de ruido similar a una diferencia no mayor de  $0.35 \mu\text{V}$  entre cada uno de los latidos. El objetivo de esta restricción es minimizar la influencia de diferentes niveles de ruido al comparar las etapas (Ringborn et al., 2010). Si no es posible encontrar un latido SAECG de la etapa post-inflado que cumpla los requisitos anteriores, se analizan únicamente los latidos pre-inflado e inflado, pero no se descarta del estudio al paciente. La Figura 3.4 muestra un ejemplo de los latidos seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos.



**Figura 3.4.** Evolución del nivel de ruido estimado sobre cada uno de los latidos promedios retenidos en las 3 etapas de análisis: pre\_pci (trazo azul), pci (trazo rojo) y post\_pci (trazo magenta). Los valores del ruido corresponden a la derivación V4 de uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los puntos negros sobre cada trazo representan los latidos SAECG de cada una de las etapas que han sido seleccionados por cumplir con las restricciones de nivel de ruido impuestas. En este caso, la combinación de latidos seleccionados está formada por el último latido promedio retenido de cada etapa, siendo los latidos 30, 29 y 20 respectivamente. La línea discontinua representa la máxima diferencia en cuanto a nivel de ruido entre los latidos.

### 3.5. Descripción de las medidas analizadas

Se utilizan varios parámetros o medidas derivados del SAECG, algunos usados anteriormente y otros poco o no usados, para estudiar los intervalos de despolarización y repolarización ventricular. La Tabla 3.3 recoge los parámetros, alguno de los cuales incluyen un valor para cada una de las 12 derivaciones.

En los siguientes apartados se presenta una descripción de cada uno de los mismos. Los parámetros son obtenidos con la ayuda del software desarrollado por el Grupo de Procesamiento del Departamento de Electrónica Aplicada de la Universidad de Lund, Suecia. Cada parámetro es calculado para cada uno de los períodos de interés (pre\_pci, pci y post\_pci).

Además de los parámetros resumidos en la Tabla 3.3, se calcula la desviación absoluta de cada uno de los parámetros durante inflado respecto al período basal (el pre\_pci),

$$\Delta I = I_x - I_o \quad (3.4)$$

donde  $I_x$  e  $I_o$  se refiere a cualquiera de los índices anteriores durante inflado y control respectivamente. Por ejemplo, en el caso de la desviación absoluta del parámetro ST60 (ver tabla 3.3), sería  $\Delta ST60 = (ST60 \text{ en pci}) - (ST60 \text{ en pre\_pci})$ .

**Tabla 3.3.** Resumen de los parámetros utilizados.

<b>Caracterización intervalo despolarización ventricular</b>	
<b>QRSVD</b>	<i>QRS-vector difference</i>
<b>QRSA</b>	Área del complejo QRS; un valor por derivación (n = 12).
<b>ampR</b>	Amplitud de la onda R; un valor por derivación.
<b>HFQRS</b>	Valor RMS del QRS filtrado [150 – 250] Hz; un valor por derivación.
<b>Sum_QRSA</b>	Suma del área del QRS en todas las derivaciones, $\sum_{i=1}^n QRSA_i$
<b>Sum_ampR</b>	Suma de la amplitud de la onda R en todas las derivaciones, $\sum_{i=1}^n ampR_i$
<b>Sum_HFQRS</b>	Suma de los valores de HFQRS, $\sum_{i=1}^n HFQRS_i$
<b>Caracterización intervalo repolarización ventricular</b>	
<b>STVM60</b>	Nivel del segmento del vector magnitud medido 60 ms después del punto J.
<b>ST60</b>	Nivel del segmento ST medido 60ms después del punto J; un valor por derivación.
<b>Sum_ST60</b>	Suma del nivel de ST60 en todas las derivaciones, $\sum_{i=1}^n ST60_i$

### 3.5.1. Medidas derivadas del vector magnitud

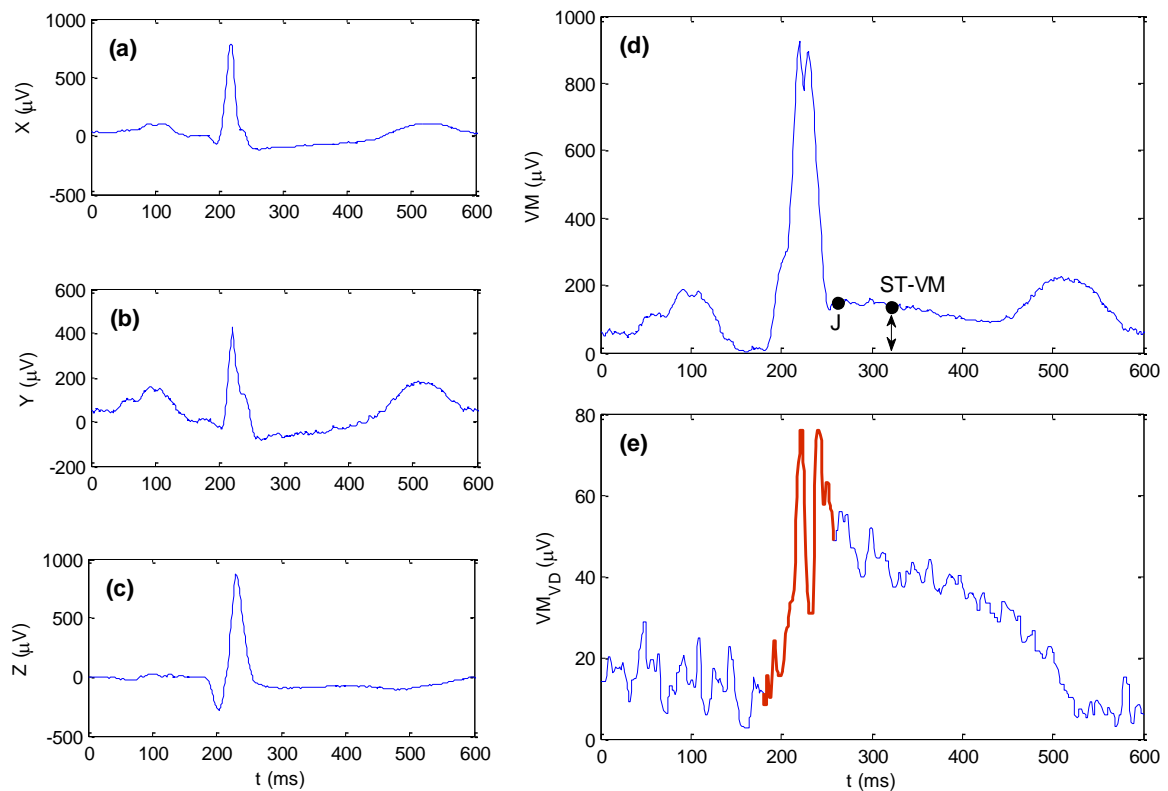
El vector magnitud (VM) o vectorcardiograma constituye una única derivación calculada a partir de la información medida en un espacio tridimensional por las tres derivaciones ortogonales X-Y-Z<sup>2</sup>, esto es:

$$VM = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}. \quad (3.5)$$

El VM se considera por tanto que brinda información global de la actividad eléctrica del corazón. A partir del VM se calculan dos medidas reportadas en la literatura (Correa et al., 2013; Fesmire et al., 2002; Abrahamsson et al., 1999): (1) el nivel del segmento ST, **STVM60**, medido como la amplitud del VM a los 60 ms después del punto J, es decir ST (J + 60 ms), utilizando como nivel de referencia el intervalo PR<sup>3</sup>; y (2) el *QRS-vector difference* (**QRSVD**) definido como la diferencia del área del complejo QRS actual y el complejo de referencia (el primero del correspondiente SAECG).

<sup>2</sup> sintetizadas a partir de las 12 derivaciones convencionales usando la matriz Dower inversa (Edenbrandt y Pahlm, 1988).

<sup>3</sup> El potencial del intervalo PR es puesto aproximadamente a cero volts antes de calcular las medidas.



**Figura 3.5.** Conjunto de señales en isquemia de uno de los pacientes considerados para este estudio. (a) – (c) Las derivaciones ortogonales X-Y-Z respectivamente. (d) El vector magnitud resultante indicando la posición del punto J que marca el final del complejo QRS y el punto ubicado 60 ms después del punto J para estimar la amplitud del segmento ST. (e) el VM de las diferencias del complejo QRS actual y el complejo de referencia; la parte destacada en color rojo corresponde a la región sobre la cual se calcula el área para obtener el QRSVD.

### 3.5.2. Medidas calculadas sobre el SAECG sin filtrar

Para estudiar posibles cambios durante el intervalo de despolarización ventricular se obtienen 2 medidas para cada una de las 12 derivaciones: la amplitud de la onda R del complejo QRS, **ampR**; y el área del complejo QRS, **QRSA**. Además, se calcula la suma sobre todas las derivaciones de la amplitud de la onda R y del área del QRS, **Sum\_ampR** y **Sum\_QRSA** respectivamente.

Para analizar el intervalo de repolarización ventricular se utiliza el nivel (respecto al nivel del intervalo PR) del segmento ST medido en el punto J+60 ms, **ST60**, también para cada una de las derivaciones. Para esto, el intervalo PR es puesto a cero volts, como se ha mencionado anteriormente. Se calcula además la suma de ST60 en cada una de las derivaciones, **Sum\_ST60**. La determinación del nivel del segmento ST al cabo de 60 ms del punto J, y no sobre el propio punto, tiene la ventaja de que la evaluación del segmento ST es más robusta a aquella realizada en la cercanía de J debido a la posible inexactitud en la determinación del punto J, manteniendo además un comportamiento en la detección de isquemia similar al observado sobre el punto J (Ringborn et al., 2010; Persson et al., 2006).

### 3.5.3. Medidas calculadas sobre el SAECG filtrado

El análisis de la energía de las altas frecuencias del complejo QRS se realiza a partir de la señal SAECG filtrada en la banda clásica de [150 – 250] Hz, con el filtro cuyas características se han descrito en el apartado 3.4. La morfología de la señal resultante es la representada en la Figura 3.3(b).

Se calculan dos medidas: (1) la energía de las altas frecuencias en cada una de las 12 derivaciones, **HFQRS**, para una caracterización espacial de las HF-QRS; y (2) la HFQRS total, **Sum\_HFQRS**, definido como la suma de la energía de todas las derivaciones. La estimación de la energía se realiza por la vía habitual (Pettersson et al., 2011, 2000; Ringborn et al., 2010; Trägårdh et al., 2004), es decir, como el valor RMS (ver 3.3) de la porción delimitada por los puntos de inicio y final del complejo QRS (Figura 3.3) en el SAECG filtrado.

## 3.6. Análisis estadístico

Se utiliza la prueba de bondad de ajuste chi cuadrado para las comparaciones entre los datos categóricos representados en la Tabla 3.2. Para evaluar la significación estadística de las comparaciones entre los valores de los parámetros en los diferentes períodos (pre\_pci vs. pci, pre\_pci vs. post\_pci, y pci vs. post\_pci) se utiliza la prueba de Friedman para medidas repetidas seguida de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. Se aplica además una corrección de Bonferroni para mantener el nivel de significancia estadística global ( $\alpha = 0.05$ ). Con dicha corrección, el nivel de significación estadística para rechazar la hipótesis nula es entonces de  $\alpha/n = 0.016$ , siendo  $n = 3$  el número de comparaciones. Para evaluar la significación estadística de las comparaciones entre grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida (RCA vs. LAD, RCA vs. LCX, y LAD vs. LCX) y la historia previa de infarto de miocardio (noMI vs. MI) se utiliza la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Mann-Whitney. Por otra parte, para determinar la interacción entre cada uno de los parámetros se utiliza la medida no paramétrica de correlación de Spearman,  $\rho$ . Se verifica además el  $p$ -valor de la correlación determinado a través de un test de permutación.

### 3.6.1. Tamaño del efecto

Una diferencia entre grupos (o entre medidas repetidas) puede resultar en significativa estadísticamente, es decir, no debido al azar. Incluso siendo dicha diferencia muy pequeña, si el tamaño de la muestra es grande. Sin embargo, esto no significa que tenga alguna relevancia práctica o teórica. Una vía para cuantificar qué tan importante es la diferencia observada es estimando el tamaño del efecto. El análisis del tamaño del efecto permite: (a) interpretar mejor la diferencia observada en términos de magnitud e importancia para no confundir la significación estadística de un resultado con su relevancia práctica, (b) comparar diferencias con otras que proceden de estudios diferentes, (c) comparar diferencias que



proceden de muestras de tamaño distinto, (d) evaluar la magnitud de las diferencias con valores estándares publicados, etc.

En esta tesis, se calcula el tamaño del efecto para cuantificar qué tan importante es la diferencia observada entre los períodos pre\_pci y pci, más allá de si es significativa estadísticamente, y complementar así la información aportada por el p-valor resultante. Se utiliza la formulación dada en (Grissom y Kim, 2012) para medidas repetidas cuya distribución es diferente a la normal,

$$r = \frac{Z}{\sqrt{2 * N}} \quad (3.6)$$

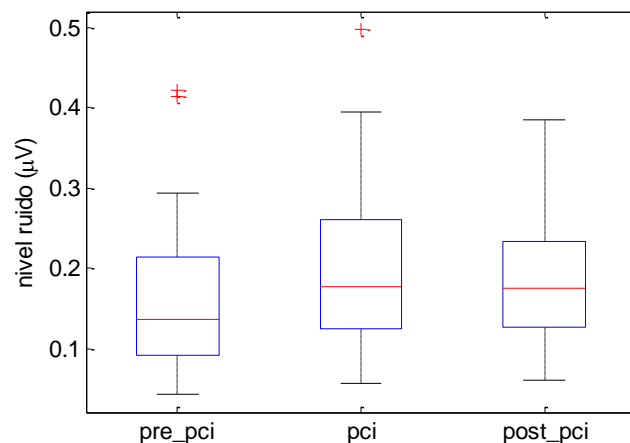
donde Z es el valor del estadístico de la prueba no paramétrica de Wilcoxon, y N es el número de observaciones en la población. El valor entero que multiplica a N se refiere al número de puntos de comparación, en este caso 2.

La interpretación del tamaño del efecto calculado por esta vía es similar a la proporcionada por la *d* de Cohen (Cohen, 1988) para datos normalmente distribuidos. Puede interpretarse según Cohen (1988) en: cambio pequeño, entre 0.2 a 0.4; cambio moderado, entre 0.5 a 0.7; y cambio grande, mayor o igual a 0.8. Rosenthal (1996) añade una categoría más, cambio muy grande, mayor o igual a 1.3. Los valores anteriores aunque pueden parecer un tanto arbitrarios, se consideran razonables y se usan frecuentemente para evaluar la magnitud del cambio (Silbert et al., 2004). El signo es independiente de la magnitud; se suele asignar un signo negativo cuando la variación de la variable respecto a la basal significa un resultado malo. En este estudio tomamos siempre el valor absoluto.

## 3.7. Resultados y discusión

### 3.7.1. Análisis del ruido

La calidad de las señales analizadas es generalmente buena, lo cual queda reflejado en la Figura 3.6. Para abreviar, los diagramas de cajas se han calculado a partir del valor promedio de ruido de las 12 derivaciones en cada paciente. El nivel de ruido en cada derivación individual cumplió con los requerimientos de ruido establecidos previamente si bien no se ha incluido tabla o figura alguna al respecto.



**Figura 3.6.** Nivel de ruido promedio de los latidos correspondientes a cada uno de los períodos analizados.

### 3.7.2. Cambios en los parámetros estudiados debido a la isquemia inducida

La mayoría de las diferencias observadas en este estudio se refieren a cambios producidos entre el latido correspondiente al período basal (pre-inflado) y el latido del inflado de balón. Las comparaciones que involucran al latido correspondiente al período de reperfusión (post-inflado) han mostrado diferencias estadísticamente significativa respecto al pre-inflado en algunos de los parámetros considerados; pero no así respecto al latido de inflado, donde solo unas pocas comparaciones han mostrado algún cambio significativo. Por tanto en lo adelante se presta mayor atención a los cambios de pre-inflado a inflado.

#### 3.7.2.1. Considerando todos los pacientes

La tabla 3.4 presenta los resultados del análisis realizado considerando todos los pacientes del estudio. Se incluyen además las Figuras 3.7 y 3.8 que representan exclusivamente los parámetros calculados en cada una de las derivaciones y la desviación de los mismos respectivamente. El objetivo de estas dos figuras es complementar la información proporcionada en la tabla 3.4, a través de la evaluación visual de la propagación de la actividad eléctrica en el miocardio registrada desde diferentes ángulos (o derivaciones).

El parámetro QRSVD experimenta un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) del período basal (QRSVD  $\approx 206\mu\text{V}$ ) al período de inflado de balón (QRSVD  $\approx 1052\mu\text{V}$ ), con una desviación promedio ( $\Delta\text{QRSVD}$ ) de aproximadamente igual a  $867\mu\text{V}$ , con al parecer un interés práctico moderado atendiendo al tamaño del efecto medido ( $r = 0.61$ ).

El nivel del segmento ST del vector magnitud aumentó significativamente ( $p < 0.001$ ) en el latido correspondiente al inflado de balón (STVM60  $\approx 128\mu\text{V}$ ) respecto al valor en el latido basal (STVM60  $\approx 69\mu\text{V}$ ). En promedio, el índice de desviación absoluta fue de  $29\mu\text{V}$  aproximadamente, con un valor  $r = 0.41$  sugiriendo que el parámetro puede tener cierta relevancia práctica para identificar signos de isquemia de miocardio. Este parámetro es además el único que mostró un cambio estadísticamente significativo ( $p < 0.016$ ) entre el latido correspondiente al período post-inflado respecto al latido correspondiente al

inflado, concretamente una disminución de pci a post-pci ( $STVM60 \approx 69 \mu V$ ), aproximándose al valor del parámetro en el periodo basal. No se observaron cambios significativos entre el post-inflado y el basal, lo cual podría sugerir que se ha producido una recuperación del episodio de isquemia inducida.

La amplitud de la onda R disminuyó significativamente en las derivaciones V1 – V3, aVL, I, y -aVR (ver tabla 3.4 para detalles específicos). La mayor desviación (Figura 3.8a) se encontró en la derivación I,  $\Delta ampR_I \approx -99 \mu V$ , con una relevancia práctica moderada atendiendo al tamaño del efecto medido ( $r = 0.51$ ). Las otras derivaciones mencionadas mostraron una desviación con interés práctico de pequeño a moderado. Por su parte, la derivación estándar III aumentó significativamente ( $p < 0.016$ ) en inflado de balón, con un interés pequeño ( $\Delta ampR_{III} \approx 32 \mu V$ ,  $r = 0.24$ ) en la práctica. Para el resto de derivaciones no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre los latidos correspondientes a los períodos basal y de inflado de balón. El parámetro Sum\_ampR que recoge los cambios de la amplitud de la onda R en todas las derivaciones experimentó un cambio estadísticamente significativo ( $p < 0.016$ ) con relevancia práctica pequeña ( $r = 0.22$ ), tal como se puede apreciar en la tabla 3.4.

Con relación al área del QRS, las derivaciones aVL y I mostraron una disminución estadísticamente significativa en inflado de balón respecto al basal; mientras que las derivaciones aVF y III mostraron un aumento estadísticamente significativo. La mayor disminución o desviación negativa (Figura 3.8b) se encontró en aVL,  $\Delta QRSA_{aVL} \approx -43 \mu V/ms$ , con un valor de  $r = 0.35$  (cambio pequeño). El mayor aumento o desviación positiva fue en III,  $\Delta QRSA_{III} \approx 51 \mu V/ms$ , con  $r = 0.3$ . Por su parte, el parámetro Sum\_QRSA aumentó durante el inflado pero sin significancia estadística y relevancia práctica aparente.

El nivel del segmento ST respecto al intervalo PR de referencia medido en cada derivación se presenta en la Figura 3.7c. En promedio, el valor del segmento es negativo en las derivaciones V5, V6, aVL y I durante pci. En estas mismas derivaciones el nivel del segmento ST durante pre\_pci es similar al del intervalo de referencia. Para el resto de las derivaciones se observa en promedio un valor positivo del segmento ST tanto para el período basal como para el inflado. Los niveles de mayor valor corresponden a las derivaciones V1 – V3, siendo V2 la derivación de mayor valor;  $ST60_{V2}$  es aproximadamente igual a  $93 \mu V$  y  $54 \mu V$  para pre\_pci y pci respectivamente (ver tabla 3.4 para detalles adicionales). No se encontraron cambios estadísticamente significativos en ninguna de las derivaciones al comparar los períodos pre\_pci y pci. La desviación absoluta experimentada por el segmento ST durante el período de inflado respecto al basal (Figura 3.8c), se observa en promedio una depresión en la mayoría de las derivaciones, salvo en las derivaciones aVF y III donde existe una elevación. La mayor disminución se observa en la derivación V3 pero sin relevancia práctica aparente ( $\Delta ST60_{V3} \approx -45 \mu V$ ,  $r = 0.11$ ). El parámetro Sum\_ST60 que recoge los cambios experimentados por el segmento ST en todas las derivaciones tampoco muestra cambios estadísticamente significativos de pre\_pci ( $262 \mu V$ ) a pci ( $242 \mu V$ ),  $\Delta Sum\_ST \approx -33 \mu V$ ,  $r = 0.06$ .

**Tabla 3.4.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros en todos los pacientes (N = 67) y de su desviación absoluta. Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	2.06(1.41, 3.27)	10.52(6.06, 16.59) <sup>*</sup>	<b>8.67(3.32, 12.96); 0.61</b>	8.72(5.93, 15.52) <sup>*</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	6.86(4.78, 10.43)	12.78(7.43, 20.66) <sup>*</sup>	<b>2.90(-0.26, 12.58); 0.41</b>	6.90(4.74, 10.72) <sup>§</sup>
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.30(0.64, 2.18)	1.27(0.53, 1.98) <sup>+</sup>	-0.09(-0.26, 0.01); 0.28	1.22(0.79, 2.02)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.28(2.07, 6.70)	3.33(1.79, 5.69) <sup>*</sup>	-0.60(-1.34, -0.00); 0.38	3.96(2.16, 6.18)
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	9.34(5.30, 14.33)	9.18(5.61, 14.22) <sup>+</sup>	-0.66(-1.39, 0.23); 0.25	10.27(5.31, 14.54)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	14.48(10.85, 17.97)	14.37(11.06, 18.82)	0.21(-0.77, 1.81); 0.13	15.46(11.14, 19.01)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	11.26(9.14, 14.56)	12.03(9.81, 14.99)	0.05(-0.76, 1.43); 0.08	12.06(9.99, 15.65)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	8.19(5.84, 10.18)	8.25(6.13, 9.94)	-0.09(-0.87, 0.82); 0.03	8.40(6.95, 10.12)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.12(1.75, 5.54)	2.47(1.36, 4.79) <sup>*</sup>	-0.82(-1.71, -0.10); 0.34	2.46(1.37, 4.45) <sup>+</sup>
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.98(4.35, 7.97)	4.59(3.79, 6.64) <sup>*</sup>	<b>-0.99(-1.83, -0.34); 0.51</b>	4.71(4.03, 7.44) <sup>*</sup>
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.71(5.52, 8.13)	6.24(5.08, 7.37) <sup>*</sup>	<b>-0.64(-1.11, -0.03); 0.46</b>	6.16(5.40, 7.19)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.26(5.53, 9.26)	7.14(5.55, 9.65)	-0.04(-0.73, 0.42); 0.09	7.90(5.59, 9.03)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.76(3.20, 6.25)	5.23(3.19, 7.85)	0.35(-0.46, 0.96); 0.18	5.56(2.70, 7.20)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.63(0.93, 5.45)	3.73(1.30, 6.79) <sup>+</sup>	0.32(-0.24, 1.50); 0.24	3.15(1.04, 6.56)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	8.03(7.05, 10.15)	8.03(6.82, 9.88) <sup>+</sup>	-0.25(-0.62, 0.12); 0.22	8.69(7.06, 9.78)
QRSA <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.53(-3.20, -1.75)	-2.50(-3.30, -1.65)	-0.09(-0.26, 0.58); 0.14	-2.46(-2.88, -1.57)
QRSA <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-1.95(-3.45, -0.75)	-1.92(-4.14, -0.87)	-0.20(-0.84, 0.34); 0.10	-1.93(-3.23, -0.85)
QRSA <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.30(-1.10, 1.78)	-0.23(-1.31, 0.19)	-0.34(-1.02, 0.30); 0.13	0.09(-1.01, 2.04)
QRSA <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.19(0.57, 3.71)	2.24(1.12, 3.99)	0.16(-0.43, 0.75); 0.14	2.40(0.70, 3.62)
QRSA <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.39(1.76, 3.81)	3.00(2.17, 3.71)	0.13(-0.19, 0.60); 0.20	2.68(2.04, 3.42)
QRSA <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.16(1.55, 2.91)	2.44(1.64, 2.97)	0.04(-0.25, 0.48); 0.12	2.39(1.54, 2.95)
QRSA <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.64(-0.07, 1.08)	0.31(-0.68, 0.95) <sup>*</sup>	-0.43(-0.98, -0.07); 0.35	0.29(-0.50, 0.84) <sup>+</sup>
QRSA <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.43(0.96, 2.14)	1.13(0.81, 1.90) <sup>*</sup>	-0.30(-0.79, -0.04); 0.33	1.10(0.83, 1.58) <sup>+</sup>
QRSA <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.70(1.34, 2.32)	1.75(1.27, 2.36)	-0.04(-0.23, 0.23); 0.06	1.55(1.27, 2.21)
QRSA <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.82(1.29, 2.57)	2.19(1.38, 2.82)	-0.13(-0.17, 0.72); 0.18	1.81(1.48, 2.64)
QRSA <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.94(0.45, 1.89)	1.26(0.65, 2.38) <sup>+</sup>	0.36(-0.07, 0.97); 0.26	1.06(0.62, 2.02)
QRSA <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.29(-0.42, 1.04)	0.54(-0.27, 2.06) <sup>*</sup>	0.51(0.00, 1.34); 0.30	0.50(-0.13, 1.57) <sup>+</sup>
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	9.31(3.87, 17.83)	11.48(4.51, 18.38)	0.35(-1.10, 3.92); 0.19	11.22(4.57, 17.68)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.82(3.08, 7.88)	4.54(0.20, 7.75)	-0.83(-5.44, 3.38); 0.06	3.41(1.31, 5.32)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	9.30(5.71, 13.87)	5.39(-3.84, 14.62)	-4.04(-11.8, 3.09); 0.16	7.00(2.96, 11.77)
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	5.19(2.16, 10.09)	1.84(-3.75, 16.51)	-4.48(-9.56, 5.76); 0.11	4.98(-0.55, 10.73)
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.73(-2.18, 4.96)	1.36(-4.44, 12.15)	-1.23(-6.00, 8.20); 0.01	1.18(-3.81, 4.29)
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.12(-3.11, 1.94)	-0.93(-4.50, 4.48)	-0.47(-2.69, 4.19); 0.08	-1.03(-3.94, 1.41)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.09(-2.63, 1.29)	-1.07(-3.41, 2.58)	-0.52(-2.36, 3.79); 0.02	-1.03(-2.99, 0.58)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.13(-1.14, 0.87)	-2.40(-6.45, 1.11)	-1.66(-7.53, 2.03); 0.20	-0.00(-2.36, 0.99)
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.32(-1.77, 1.54)	-1.56(-3.34, 0.95)	-1.42(-3.90, 1.36); 0.20	-0.66(-1.82, 0.99)
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.45(-0.78, 1.73)	0.65(-1.42, 3.08)	-0.04(-1.37, 2.14); 0.08	-0.13(-1.62, 0.99)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.81(-1.38, 2.41)	1.23(-2.31, 8.50)	-0.14(-2.86, 8.24); 0.13	-0.25(-2.82, 3.00)
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.84(-1.47, 2.23)	1.90(-2.39, 9.36)	0.61 (-2.63, 10.31); 0.14	-0.21(-2.37, 2.40)
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.65(-1.38, 2.08)	2.72(-2.28, 11.45)	1.85 (-3.61, 11.76); 0.17	0.71(-2.21, 2.49)
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	2.62(0.48, 4.08)	2.42(-0.26, 7.42)	-0.33(-2.18, 4.71); 0.06	1.22(-0.88, 3.39)
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	2.14(1.53, 2.80)	1.51(1.18, 2.02) <sup>*</sup>	<b>-0.53(-0.77, -0.23); 0.53</b>	1.67(1.40, 2.13) <sup>*</sup>
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.27(2.45, 4.75)	2.56(1.66, 3.54) <sup>*</sup>	<b>-0.64(-1.32, -0.31); 0.57</b>	2.78(1.97, 3.15) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.54(2.54, 5.02)	2.82(2.02, 4.34) <sup>*</sup>	-0.43(-1.39, -0.09); 0.39	3.06(2.17, 4.13)
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	3.24(2.55, 4.72)	2.60(2.01 - 3.53) <sup>*</sup>	-0.55(-1.25, 0.32); 0.31	2.73(1.97, 3.98)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	2.37(1.90, 3.19)	1.96(1.48, 2.50) <sup>*</sup>	<b>-0.38(-1.00, 0.03); 0.41</b>	2.17(1.36, 2.90) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	1.75(1.47, 2.36)	1.49(1.04, 1.75) <sup>*</sup>	<b>-0.40(-0.78, -0.07); 0.52</b>	1.44(1.11, 1.84) <sup>+</sup>

**Tabla 3.4.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros en todos los pacientes (N = 67) y de su desviación absoluta. Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> ( $\mu$ V)	1.97(1.69, 2.60)	1.53(1.09, 1.94)*	<b>-0.51(-0.95, -0.18); 0.55</b>	1.40(1.04, 1.93)*
HFQRS <sub>I</sub> ( $\mu$ V)	1.48(1.14, 1.96)	1.15(0.84, 1.45)*	<b>-0.40(-0.67, -0.10); 0.54</b>	1.05(0.78, 1.40)*
HFQRS <sub>aVR</sub> ( $\mu$ V)	1.42(1.14, 1.69)	1.12(0.88, 1.39)*	<b>-0.26(-0.52, -0.03); 0.49</b>	1.16(0.82, 1.46)*
HFQRS <sub>II</sub> ( $\mu$ V)	2.40(1.83, 3.42)	1.87(1.42, 2.49)*	<b>-0.65(-1.14, -0.16); 0.51</b>	1.85(1.38, 2.67)*
HFQRS <sub>aVF</sub> ( $\mu$ V)	2.78(2.04, 3.68)	1.96(1.42, 2.72)*	<b>-0.84(-1.18, -0.09); 0.52</b>	1.91(1.46, 2.76)*
HFQRS <sub>III</sub> ( $\mu$ V)	2.96(2.37, 4.13)	2.11(1.70, 2.96)*	<b>-0.77(-1.40, -0.22); 0.54</b>	2.09(1.58, 3.05)*
Sum_HFQRS( $\mu$ V)	31.22(24.30, 36.94)	24.50(19.14, 29.23)*	<b>-6.84(-12.00, -3.04); 0.58</b>	23.38(19.98, 31.44)*

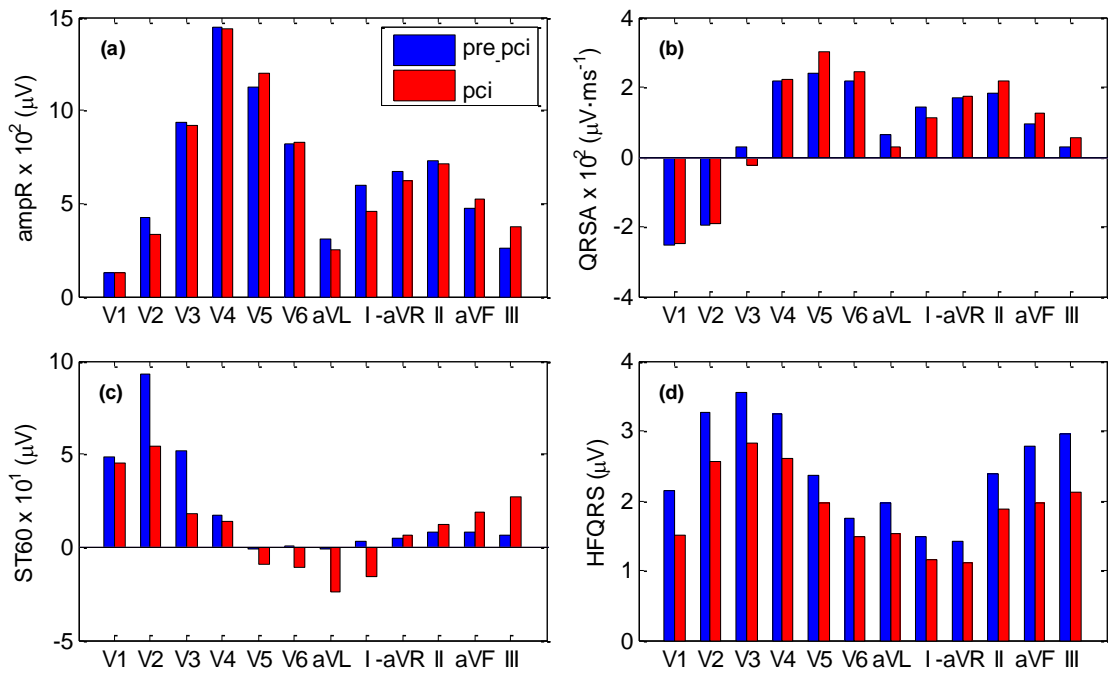
\*,+ p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

§ p < 0.016 post\_pci vs. pci.

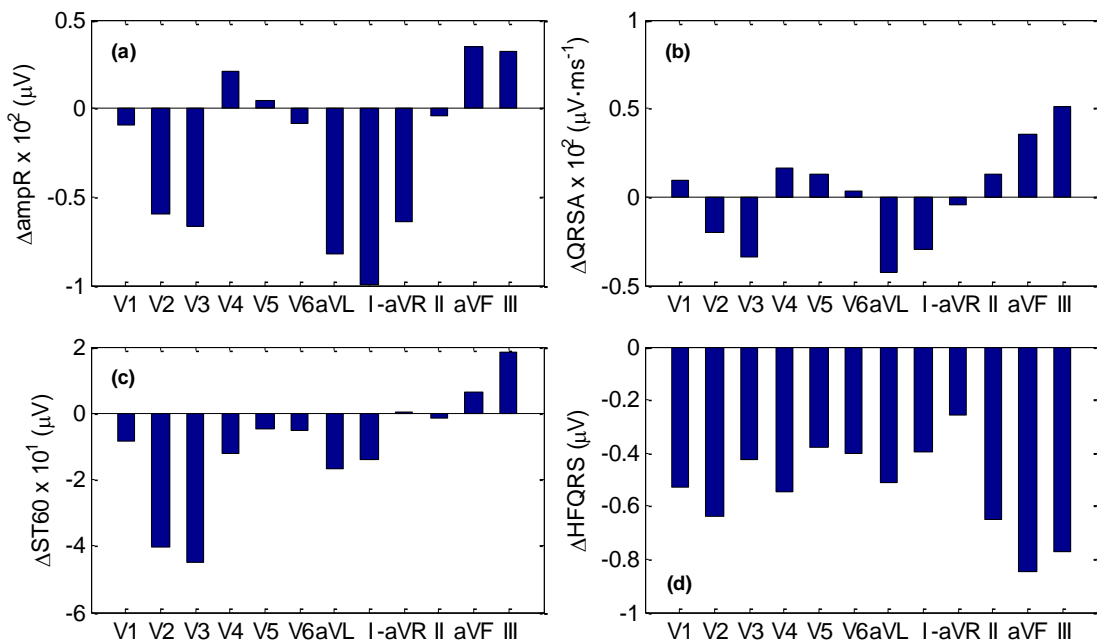
‡ N = 43 en post-pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

Analizando los cambios en las altas frecuencias del complejo QRS (Figura 3.7d), las derivaciones precordiales V2 – V4 muestran un valor mayor que el resto de las derivaciones tanto en el período basal como en el de inflado de balón. Este comportamiento es similar al observado en estudios previos (Trägårdh et al., 2004, Pettersson et al., 2000), donde se ha utilizado un grupo de pacientes parecido al de este estudio. La derivación V3 es la que muestra un mayor valor de HFQRS (3.54  $\mu$ V en pre\_pci y 2.82  $\mu$ V en pci). Se observó una disminución estadísticamente significativa (p < 0.001) de pre\_pci a pci en todas las derivaciones, tal como recoge la tabla 3.4. Dicha disminución además parece ser de interés moderado en la práctica de acuerdo al tamaño del efecto medido (r = 0.41 – 0.57); con las derivaciones II, aVF, III y V2 mostrando el mayor descenso (Figura 3.8d). La suma de las altas frecuencias de todas las derivaciones también exhibe una disminución estadísticamente significativa (p < 0.001) de pre\_pci a pci (Sum\_HFQRS varía de 31.22  $\mu$ V a 24.5  $\mu$ V,  $\Delta$ Sum\_HFQRS  $\approx$  -7 $\mu$ V) y con una relevancia moderada (r = 0.58).



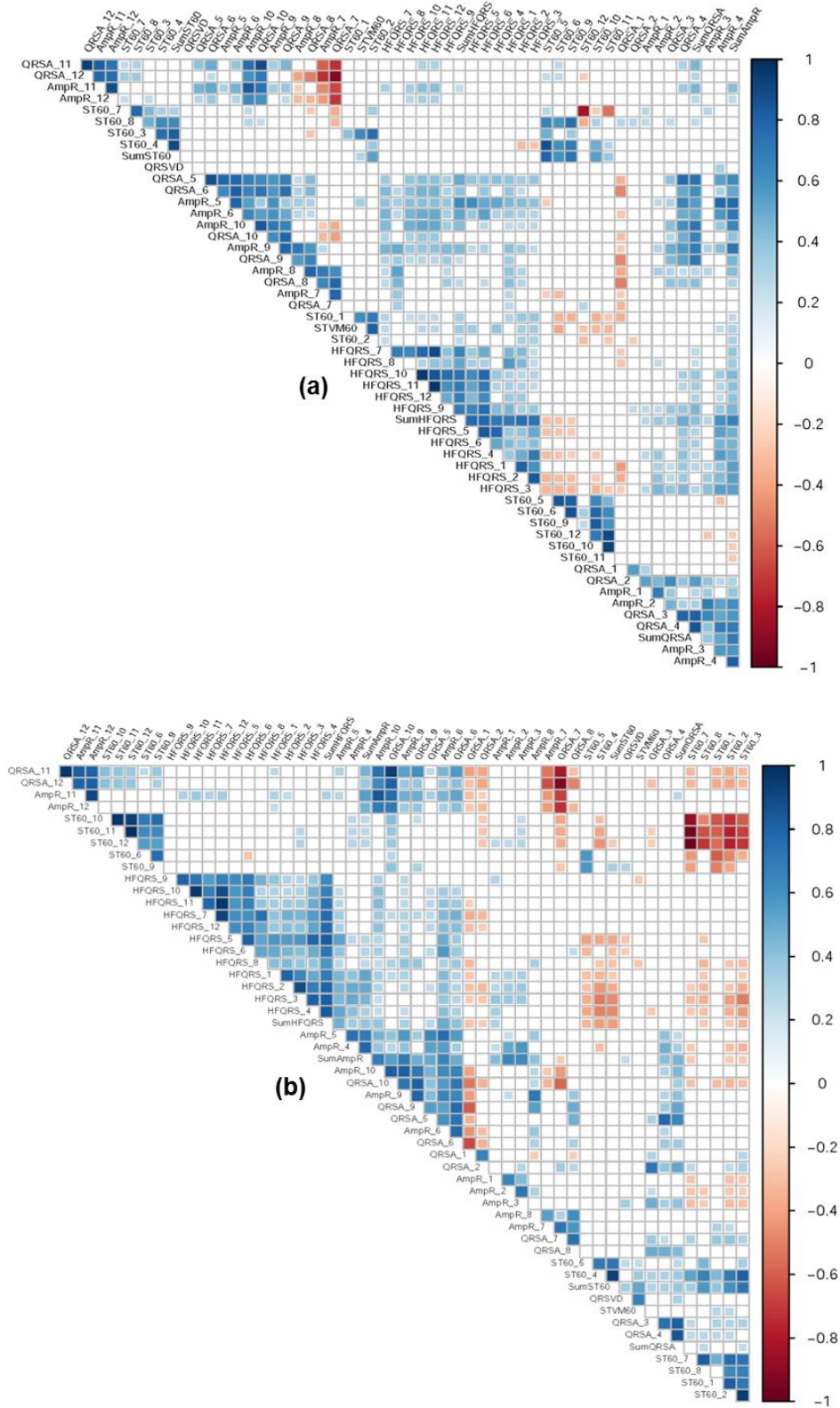
**Figura 3.7.** Valores de mediana de los parámetros calculados para cada una de las derivaciones durante los períodos de pre-inflado (barras azules) e inflado de balón (barras rojas).



**Figura 3.8.** Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados en cada una de las derivaciones.

### 3.7.2.2. Relación entre los diferentes parámetros

A continuación se presentan los resultados del análisis de la relación entre los diferentes parámetros en cada período (pre\_pci y pci) separadamente (Figura 3.9 a y b), y entre la desviación de estos (Figura 3.10).



**Figura 3.9.** Parte superior de la matriz de coeficientes de correlación entre los diferentes parámetros en los períodos pre\_pci (a) y pci (b) individualmente. Las celdas en blanco corresponden a valores de correlación sin significancia estadística. El grado y signo de la correlación estadísticamente significativa encontrada se representa por un cuadrado que varía en tamaño y color respectivamente.

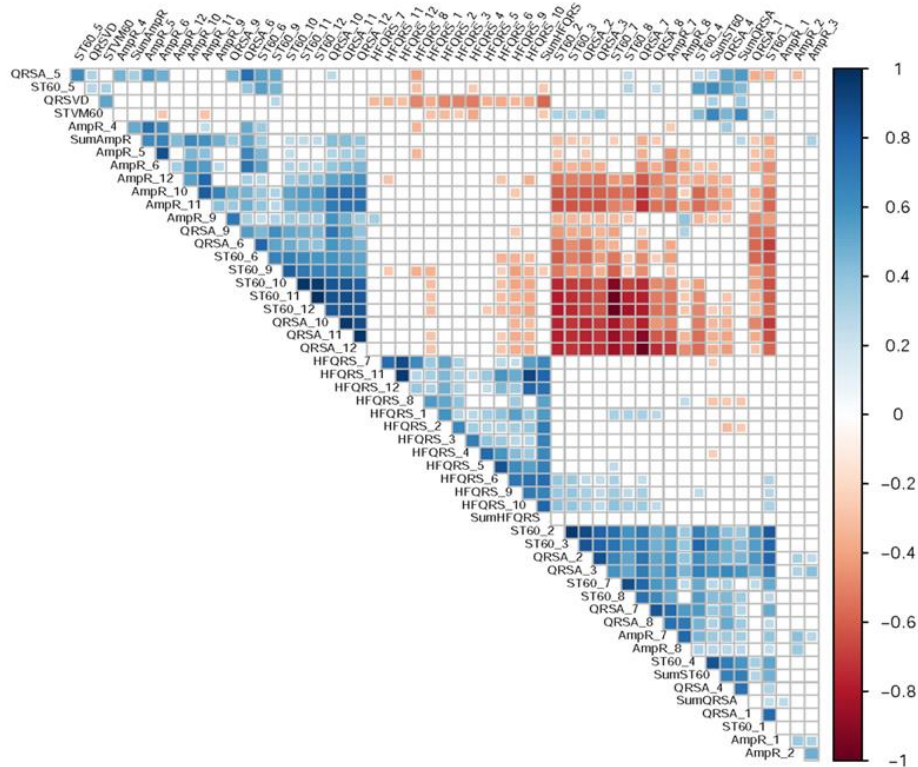
En el período basal (Figura 3.9a), se encontró diferente grado de correlación estadísticamente significativa entre los valores de un mismo parámetro en las diferentes derivaciones y a su vez entre los valores del parámetro en las derivaciones y el que combina todas las derivaciones (es decir, Sum\_ampR, Sum\_QRSA, etc.). Algunos parámetros muestran algún grado de correlación con otros diferentes. Tal es el caso de los parámetros de altas frecuencias, HFQRS en las diferentes derivaciones y Sum\_HFQRS, relacionados positivamente con las medidas ampR y QRSA y sus versiones (Sum\_ampR y Sum\_QRSA). Los parámetros de altas frecuencias están escasamente relacionados con los valores de ST60. Por su parte, ampR, QRSA y sus versiones también muestran algún grado de correlación positiva y/o negativa entre sus valores; y con algunos valores de ST60. El parámetro Sum\_ST60 no parece tener relación con otras medidas diferentes que no sean valores de ST60. En relación a los parámetros derivados del vector magnitud, QRSVD no muestra correlación importante con ningún parámetro; mientras que STVM60 muestra cierto grado de correlación fundamentalmente con algunos valores de HFQRS y de ST60.

Durante inflado de balón (Figura 3.9b), la relación entre los parámetros es de manera general similar a la encontrada para el período basal, aunque la relación entre algunos parámetros adquiere relevancia estadística. Tal es el caso del parámetro QRSVD, correlacionado negativamente (pero débilmente) con unos pocos valores de HFQRS y de ampR. También la relación de ST60 y Sum\_ST60 con algunos valores de HFQRS adquiere mayor relevancia estadística y se produce un cambio de signo en el valor de la correlación.

Al analizar las desviaciones absolutas de cada uno de los parámetros (Figura 3.10) se encuentran patrones de comportamiento diferentes a los observados al analizar las correlaciones en los períodos pre\_pci y pci por separado.

Las desviaciones absolutas de los cambios producidos en las altas frecuencias en las diferentes derivaciones están correlacionadas positivamente entre sí. A su vez, estas desviaciones están correlacionadas positivamente con la desviación absoluta de Sum\_HFQRS. Por tanto, no parece que el valor de este parámetro en una derivación en particular aporte información diferente a la aportada por el resto de las derivaciones. Además, Sum\_HFQRS no tiene una correlación estadísticamente significativa con los parámetros ST60, QRSA y ampR. Tampoco con los parámetros que combinan todas las derivaciones, es decir, con Sum\_ST60, Sum\_QRSA y Sum\_ampR. HFQRS tampoco muestra una correlación significativa con los parámetros anteriores, salvo entre algunas pocas derivaciones, donde existe correlación negativa débil. Esto podría indicar que parte de la información aportada por las altas frecuencias del QRS es diferente a la que aportan estos parámetros. HFQRS en las diferentes derivaciones y Sum\_HFQRS si están correlacionados negativamente con QRSVD, y en menor medida con STVM60. Por su parte, QRSVD y STVM60 tienen una correlación positiva moderada entre sí, sugiriendo que la información proporcionada por ambos podría ser en parte similar.





**Figura 3.10.** Parte superior de la matriz de coeficientes de correlación entre las desviaciones absolutas de los parámetros. Las celdas en blanco corresponden a valores de correlación sin significancia estadística. El grado y signo de la correlación estadísticamente significativa encontrada se representa por un cuadrado que varía en tamaño y color respectivamente.

Los parámetros ampR, QRSA y ST60 en las diferentes derivaciones tienen diferente grado de correlación positiva y/o negativa entre ellos, según las derivaciones que se miren. Igualmente, con las versiones de los que combinan todas las derivaciones, y estos a su vez entre sí. Algunos de estos parámetros muestran algún grado de correlación con aquellos derivados del vector magnitud. Se ha encontrado una correlación positiva entre QRSVD y los parámetros Sum\_ST60 y Sum\_QRS. El parámetro STVM60 también ha mostrado cierto grado de correlación positiva con Sum\_ST60 y Sum\_QRS, mayor que la encontrada entre QRSVD y estos mismos parámetros. Además, STVM60 también está relacionado, aunque débilmente, con los valores de ampR, QRSA y ST60 en algunas derivaciones.

### 3.7.2.3. Análisis por grupos de arterias coronarias ocluidas

Los resultados del análisis realizado por grupos de pacientes según la arteria coronaria ocluida se presentan en las tablas 3.5 a 3.7. La figura 3.11 complementa la información presentada en dichas tablas, permitiendo una caracterización visual de los cambios registrados por cada uno de los parámetros durante isquemia de miocardio inducida respecto al período basal. En los siguientes párrafos se pretende resumir los cambios de mayor relevancia. Para detalles específicos acerca de los cambios experimentados por cada uno de los parámetros es recomendable consultar las tablas mencionadas anteriormente.

**Tabla 3.5.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LAD (N = 18). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	1.64(1.27, 3.84)	12.95(9.19, 33.74) <sup>*</sup>	<b>10.40(6.06, 28.95); 0.62</b>	7.03(5.83, 11.58) <sup>+</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	6.29(4.74, 8.83)	28.64(16.21, 31.99) <sup>*</sup>	<b>19.89(4.77, 26.04); 0.61</b>	8.75(5.46, 14.63) <sup>§</sup>
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	0.87(0.00, 1.77)	0.48(0.00, 1.50)	0.00(-0.27, 0.02); 0.12	1.54(0.62, 2.08)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.97(1.13, 5.17)	2.27(0.00, 3.63)	-0.41(-1.40, 0.00); 0.22	4.31(2.38, 6.55) <sup>§</sup>
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.14(3.22, 11.83)	6.28(1.70, 13.78)	-0.58(-1.83, 1.23); 0.11	9.50(3.20, 12.15)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	12.64(7.27, 15.71)	11.85(8.78, 14.65)	-0.10(-1.77, 1.71); 0.08	15.77(12.63, 17.69)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	11.55(8.45, 13.92)	11.54(6.65, 14.99)	-0.23(-2.40, -1.06); 0.11	12.05(8.54, 15.78)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	9.46(5.83, 10.47)	7.78(4.78, 10.29)	-0.81(-1.70, 0.57); 0.34	10.12(8.39, 13.13)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.37(0.72, 3.65)	3.11(2.05, 4.89)	0.52(-0.29, 2.38); 0.20	2.71(2.09, 5.63)
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.68(3.74, 6.73)	4.34(3.47, 6.07)	-0.47(-1.41, 0.59); 0.24	4.59(4.17, 7.50)
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.61(5.46, 7.31)	5.48(3.15, 6.54) <sup>*</sup>	<b>-0.94(-1.38, -0.49); 0.56</b>	6.74(4.53, 6.86)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	8.13(7.04, 9.57)	6.99(3.78, 9.51) <sup>+</sup>	<b>-1.61(-2.60, -0.50); 0.49</b>	7.13(4.90, 9.73)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.76(4.61, 8.07)	4.97(2.50, 6.72)	-0.51(-2.80, 0.17); 0.37	4.62(2.66, 8.32)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.05(1.96, 6.77)	3.02(1.05, 6.38)	-0.24(-2.91, 0.32); 0.24	3.30(1.71, 6.78)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	7.74(6.52, 9.68)	7.75(5.13, 9.03) <sup>+</sup>	<b>-0.43(-0.83, 0.06); 0.52</b>	8.72(7.15, 9.75)
QRSA <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.56(-3.32, -1.75)	-2.47(-2.81, -0.66) <sup>+</sup>	<b>0.52(-0.02, 1.20); 0.42</b>	-2.55(-3.51, -1.34)
QRSA <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-3.27(-4.59, -1.20)	-0.53(-4.19, 2.61) <sup>+</sup>	<b>3.23(0.07, 4.08); 0.53</b>	-2.57(-4.18, -0.39)
QRSA <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-0.58(-2.46, 1.82)	2.13(-1.43, 8.05) <sup>+</sup>	<b>2.93(0.17, 6.23); 0.50</b>	0.14(-2.05, 0.82)
QRSA <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.37(0.31, 3.71)	3.96(1.94, 6.19) <sup>+</sup>	<b>1.59(0.01, 2.43); 0.49</b>	2.70(0.05, 3.75)
QRSA <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	3.03(2.05, 4.31)	3.57(2.61, 4.70)	0.38(-0.14, 0.87); 0.19	3.20(2.08, 5.11)
QRSA <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.65(1.75, 3.61)	2.47(1.09, 3.21)	-0.21(-0.71, 0.28); 0.26	3.04(1.48, 4.03)
QRSA <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.50(-0.19, 0.83)	0.82(0.03, 1.38)	0.47(-0.10, 1.58); 0.39	0.48(0.04, 1.10)
QRSA <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.12(0.85, 1.71)	1.52(0.95, 2.14)	0.22(-0.22, 0.83); 0.19	1.31(0.75, 2.15)
QRSA <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.77(1.48, 2.47)	1.63(0.76, 2.32)	-0.14(-0.43, 0.00); 0.32	1.77(1.43, 2.27)
QRSA <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.33(1.52, 2.81)	1.74(-0.05, 2.35) <sup>+</sup>	<b>-0.61(-1.49, -0.07); 0.53</b>	1.77(1.55, 2.84)
QRSA <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.58(0.90, 1.98)	0.91(-0.84, 1.80) <sup>+</sup>	<b>-0.84(-1.91, -0.00); 0.46</b>	1.00(0.40, 1.96)
QRSA <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.66(0.04, 1.37)	0.02(-1.61, 1.07) <sup>+</sup>	<b>-0.94(-2.33, 0.06); 0.42</b>	0.35(-0.31, 1.14)
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	10.52(3.70, 17.78)	17.20(10.15, 22.69) <sup>+</sup>	<b>5.30(0.37, 9.22); 0.42</b>	13.40(-0.75, 15.74)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.86(3.43, 6.39)	10.59(6.87, 18.79) <sup>+</sup>	<b>7.19(-0.53, 10.86); 0.51</b>	3.57(1.52, 11.04)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	9.01(5.86, 12.15)	30.18(18.07, 47.23) <sup>*</sup>	<b>24.40(5.14, 32.81); 0.59</b>	10.18(1.90, 15.04) <sup>§</sup>
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	5.02(3.06, 9.04)	36.02(24.50, 45.40) <sup>*</sup>	<b>24.90(8.14, 40.00); 0.61</b>	6.62(-3.67, 13.03) <sup>§</sup>
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.81(0.82, 5.00)	19.36(9.68, 24.73) <sup>*</sup>	<b>15.99(9.74, 22.57); 0.60</b>	-1.07(-5.31, 7.99) <sup>§</sup>
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.05(-1.31, 1.98)	2.05(0.49, 6.49)	4.07(-1.48, 5.28); 0.32	-2.71(-4.88, -1.03)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.77(-0.70, 1.79)	-2.50(-4.14, -0.96) <sup>+</sup>	<b>-2.97(-4.50, -0.39); 0.48</b>	-3.47(-4.27, -1.53)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.20(-1.81, 0.62)	6.28(1.00, 10.01) <sup>*</sup>	<b>5.08(1.93, 9.56); 0.58</b>	0.75(-1.52, 0.99)
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.89(-1.53, 1.61)	2.33(-0.40, 6.92) <sup>+</sup>	<b>2.71(0.62, 6.09); 0.49</b>	-0.54(-1.83, 0.19)
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.05(-0.14, 2.34)	-0.09(-2.08, 1.83)	-1.18(-2.26, 0.82); 0.26	-1.67(-2.09, 0.82)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.13(-0.58, 3.08)	-3.37(-6.91, -0.40) <sup>*</sup>	<b>-3.84(-9.17, -2.46); 0.62</b>	-1.56(-3.64, 2.10)
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.19(-0.76, 2.63)	-3.94(-10.37, -0.53) <sup>*</sup>	<b>-5.27(-12.74, -2.49); 0.62</b>	-1.15(-2.92, 1.76)
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.57(-0.50, 2.14)	-6.64(-13.90, -1.85) <sup>*</sup>	<b>-6.30(-14.24, -3.03); 0.62</b>	0.52(-2.15, 0.96)
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	3.02(1.78, 4.45)	8.80(7.18, 11.94) <sup>*</sup>	<b>6.20(2.57, 8.79); 0.59</b>	1.53(-2.02, 5.01) <sup>§</sup>
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	1.95(1.34, 2.46)	1.44(0.90, 2.04) <sup>*</sup>	<b>-0.53(-0.62, -0.35); 0.56</b>	1.62(1.56, 2.23)
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.32(1.95, 4.44)	2.00(1.17, 2.65) <sup>*</sup>	<b>-0.93(-1.62, -0.54); 0.59</b>	2.76(2.34, 3.07)
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.36(2.42, 4.60)	2.05(1.49, 2.73) <sup>+</sup>	<b>-1.33(-2.34, -0.32); 0.53</b>	3.07(2.52, 3.77)
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	3.09(2.31, 4.45)	1.97(1.57, 2.60)	-0.85(-2.17, 0.03); 0.38	3.43(2.36, 5.00)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	1.96(1.60, 2.84)	1.56(1.19, 2.21)	-0.12(-1.01, 0.28); 0.29	2.89(1.49, 3.19)
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	1.57(1.26, 2.13)	1.24(1.04, 1.71) <sup>+</sup>	-0.29(-0.62, 0.04); 0.40	1.72(1.20, 2.21)

**Tabla 3.5.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LAD (N = 18). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> ( $\mu$ V)	1.95(1.48, 2.60)	1.46(0.80, 2.29) <sup>*</sup>	<b>-0.60(-1.23, -0.37); 0.57</b>	1.85(1.29, 2.11)
HFQRS <sub>I</sub> ( $\mu$ V)	1.44(1.07, 1.94)	0.83(0.65, 1.23) <sup>+</sup>	<b>-0.50(-0.82, -0.38); 0.54</b>	1.02(0.69, 1.40)
HFQRS <sub>-aVR</sub> ( $\mu$ V)	1.26(0.91, 1.45)	1.13(0.93, 1.26)	-0.16(-0.41, 0.07); 0.32	1.20(0.91, 1.53)
HFQRS <sub>II</sub> ( $\mu$ V)	2.16(1.82, 3.00)	1.86(1.35, 2.50) <sup>+</sup>	<b>-0.45(-0.99, 0.03); 0.42</b>	2.29(1.36, 3.39)
HFQRS <sub>aVF</sub> ( $\mu$ V)	2.62(1.89, 3.15)	1.86(1.42, 2.65) <sup>+</sup>	<b>-0.88(-1.15, -0.08); 0.51</b>	2.38(1.52, 3.73)
HFQRS <sub>III</sub> ( $\mu$ V)	2.86(2.39, 4.08)	1.93(1.58, 3.26) <sup>+</sup>	<b>-0.99(-1.40, -0.27); 0.53</b>	2.66(2.04, 3.72)
Sum_HFQRS( $\mu$ V)	28.47(20.66, 37.39)	19.70(16.06, 28.24) <sup>*</sup>	<b>-10.56(-11.47, -2.71); 0.57</b>	30.40(20.21, 35.07)

<sup>\*</sup>, <sup>+</sup> p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

<sup>#</sup>, <sup>§</sup> p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

<sup>‡</sup> N = 10 en post\_pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

### Oclusión LAD

En el grupo LAD (tabla 3.5) se observó un incremento estadísticamente significativo de los parámetros QRSVD y STVM60 durante inflado respecto al período basal, que puede tener un interés moderado en la práctica. STVM60 también mostró un cambio estadísticamente significativo en la comparación post\_pci vs. pci. En cuanto a ampR, se observó una disminución significativa estadísticamente de pre\_pci a pci en las derivaciones -aVR y II, y para Sum\_ampR, de importancia práctica moderada. El parámetro QRSA mostró un aumento estadísticamente significativo en las derivaciones precordiales V1 – V4, y una disminución significativa en II, aVF y III; de importancia moderada en todos los casos. La suma del área del QRS de todas las derivaciones aumentó significativamente. De especial interés son los cambios registrados por el parámetro ST60 en inflado de balón respecto al basal. Se observaron cambios estadísticamente significativos para la mayoría de las derivaciones, con marcado interés práctico según reportan los valores del tamaño del efecto medido. Concretamente una elevación en las derivaciones V1 – V5, aVL y I; y una depresión en V6, -aVR, II, aVF y III. Algunas de las derivaciones también mostraron cambios significativos en post\_pci vs. pci. En promedio, la suma de los cambios de todas las derivaciones experimentó una elevación (de 302  $\mu$ V a 880  $\mu$ V, p < 0.001, r = 0.59;  $\Delta$ Sum\_ST60 = 620  $\mu$ V). Cabe recordar del apartado anterior que los cambios en el segmento ST sobre el conjunto total de pacientes no tuvieron relevancia estadística. Por tanto, este parámetro podría ser sensible al lugar de la oclusión. En cuanto al parámetro de altas frecuencias, se encontraron cambios estadísticamente significativos entre los períodos pre\_pci y pci en la mayoría de las derivaciones, concretamente una disminución. La suma de las altas frecuencias varió de 28.5  $\mu$ V a 19.7  $\mu$ V, con p < 0.001 y r = 0.57;  $\Delta$ Sum\_HFQRS = -10.6  $\mu$ V.

**Tabla 3.6.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo RCA (N = 38). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	2.21(1.45, 2.84)	7.64(5.75, 15.00) <sup>*</sup>	<b>6.32(3.01, 12.93); 0.61</b>	9.53(6.35, 20.04) <sup>*</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	6.87(4.72, 10.61)	10.34(6.67, 14.31) <sup>+</sup>	2.13(-0.43, 6.67); 0.33	6.39(4.60, 10.88)
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.31(0.83, 2.40)	1.28(0.71, 2.31) <sup>*</sup>	<b>-0.13(-0.33, -0.06); 0.41</b>	1.12(0.78, 2.52)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.39(2.29, 7.63)	4.47(1.86, 6.16) <sup>*</sup>	<b>-0.60(-1.16, -0.02); 0.44</b>	4.40(1.82, 6.26)
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	9.84(8.61, 16.39)	10.09(7.19, 14.75) <sup>+</sup>	-0.80(-1.54, 0.19); 0.37	10.27(7.23, 15.40)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	15.03(11.83, 19.52)	15.56(12.69, 20.75)	0.18(-0.78, 1.98); 0.13	15.82(11.59, 21.19)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	11.71(9.24, 14.54)	12.21(10.22, 14.98)	-0.04(-0.65, 1.57); 0.13	12.33(10.78, 15.76)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	8.23(5.86, 9.75)	8.33(7.25, 9.73)	-0.03(-0.68, 0.97); 0.07	8.40(7.03, 9.51)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.65(2.65, 5.92)	2.39(1.24, 4.62) <sup>*</sup>	<b>-1.26(-2.24, -0.40); 0.59</b>	2.81(1.28, 4.47) <sup>+</sup>
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.69(5.07, 8.83)	5.36(4.22, 8.13) <sup>*</sup>	<b>-1.08(-2.07, -0.64); 0.61</b>	5.64(3.81, 7.55) <sup>*</sup>
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.08(6.02, 8.22)	6.48(5.47, 7.44) <sup>*</sup>	-0.47(-1.09, 0.07); 0.38	6.61(5.57, 7.57)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.12(5.32, 8.21)	7.34(6.15, 9.67)	0.23(-0.14, 0.90); 0.23	7.93(6.24, 9.14)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.32(2.83, 5.81)	5.31(3.79, 8.08) <sup>*</sup>	<b>0.65(-0.23, 1.58); 0.42</b>	5.76(2.46, 7.52)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.10(0.70, 5.39)	4.65(1.33, 6.93) <sup>*</sup>	<b>0.87(-0.03, 2.33); 0.44</b>	3.71(0.70, 7.13)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	8.47(7.27, 10.15)	8.53(7.42, 10.09)	-0.19(-0.60, 0.20); 0.12	8.80(7.28, 10.01)
QRS <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.62(-3.19, -1.88)	-2.37(-3.32, -1.71)	0.14(-0.13, 0.49); 0.16	-2.40(-2.87, -1.42)
QRS <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-1.82(-2.63, -0.62)	-1.91(-4.01, -1.20) <sup>*</sup>	<b>-0.63(-1.34, -0.14); 0.45</b>	-1.80(-2.98, -0.79)
QRS <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.64(-0.72, 1.82)	-0.57(-1.35, 1.60) <sup>*</sup>	<b>-0.64(-1.45, -0.20); 0.54</b>	-0.05(-0.93, 2.10)
QRS <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.91(0.85, 3.72)	1.71(0.71, 3.28)	-0.23(-0.64, 0.34); 0.17	2.17(0.45, 3.61)
QRS <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.28(1.75, 3.29)	2.81(1.96, 3.25)	-0.07(-0.24, 0.40); 0.10	2.67(2.03, 3.26)
QRS <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.02(1.53, 2.71)	2.42(1.64, 2.90)	0.03(-0.22, 0.55); 0.16	2.32(1.57, 2.71)
QRS <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.70(-0.08, 1.30)	-0.04(-1.03, 0.71) <sup>*</sup>	<b>-0.82(-1.23, -0.46); 0.62</b>	0.07(-0.69, 0.80) <sup>*</sup>
QRS <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.60(1.14, 2.20)	0.98(0.46, 1.66) <sup>*</sup>	<b>-0.60(-0.84, -0.28); 0.61</b>	0.99(0.82, 1.44) <sup>+</sup>
QRS <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.66(1.33, 2.24)	1.81(1.29, 2.39)	-0.01(-0.22, 0.31); 0.06	1.62(1.25, 2.27)
QRS <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.71(1.27, 2.50)	2.49(1.57, 3.28) <sup>*</sup>	<b>0.40(0.11, 1.03); 0.52</b>	2.18(1.51, 3.00) <sup>+</sup>
QRS <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.72(0.38, 1.90)	1.74(1.05, 2.78) <sup>*</sup>	<b>0.81(0.34, 1.27); 0.60</b>	1.26(1.01, 2.52) <sup>+</sup>
QRS <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.20(-0.87, 1.06)	1.29(0.29, 2.70) <sup>*</sup>	<b>1.15(0.51, 1.74); 0.61</b>	0.79(0.02, 2.24) <sup>+</sup>
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	8.95(4.42, 18.22)	11.15(3.94, 17.04)	0.00(-1.75, 1.37); 0.02	10.90(3.76, 18.12)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.79(3.08, 7.73)	3.60(-0.86, 6.39)	-2.51(-7.86, 2.92); 0.24	3.21(1.19, 4.61)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	9.41(5.13, 14.92)	0.65(-4.83, 6.20) <sup>*</sup>	<b>-8.90(-15.70, -2.40); 0.53</b>	6.34(3.90, 11.15)
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	5.55(2.03, 8.73)	-1.92(-7.25, 6.33) <sup>*</sup>	<b>-7.60(-10.29, -1.66); 0.53</b>	4.83(1.72, 11.00) <sup>§</sup>
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	6.61(-1.81, 4.84)	-2.60(-5.32, 2.82) <sup>*</sup>	-3.72(-6.68, -0.88); 0.40	1.35(-2.56, 3.34)
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.76(-3.12, 1.96)	-3.00(-4.71, 1.30)	-1.13(-2.90, 1.62); 0.14	-0.34(-3.99, 1.48)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.32(-2.93, 1.09)	0.17(-3.41, 2.93)	-0.24(-0.99, 4.64); 0.11	-0.73(-2.71, 0.73)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.44(-0.53, 1.70)	-5.49(-9.94, -1.16) <sup>*</sup>	<b>-6.28(-9.94, -1.94); 0.56</b>	0.36(-2.05, 1.48) <sup>#</sup>
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.52(-0.97, 1.79)	-2.39(-5.22, -0.45) <sup>*</sup>	<b>-3.71(-5.14, -1.73); 0.60</b>	0.23(-1.14, 1.26) <sup>#</sup>
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.43(-0.81, 1.72)	1.08(-0.82, 3.97)	0.34(-0.81, 2.98); 0.22	-2.96(-0.90, 1.51)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.32(-1.39, 1.93)	5.41(0.53, 11.38) <sup>*</sup>	<b>4.64(-0.19, 9.87); 0.45</b>	-0.32(-3.28, 2.93) <sup>§</sup>
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.13(-1.74, 1.48)	7.02(1.62, 12.85) <sup>*</sup>	<b>6.69(0.61, 12.18); 0.50</b>	-0.45(-2.79, 3.24) <sup>#</sup>
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.30(-2.00, 1.15)	8.97(2.05, 14.04) <sup>*</sup>	<b>8.81(1.88, 14.48); 0.55</b>	-1.36(-2.55, 2.37) <sup>#</sup>
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	1.93(0.47, 3.97)	1.57(-1.14, 3.30) <sup>+</sup>	-1.29(-2.71, 0.42); 0.28	1.22(-0.80, 3.09)
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	2.21(1.72, 2.91)	1.52(1.29, 1.95) <sup>*</sup>	<b>-0.55(-1.00, -0.34); 0.59</b>	1.73(1.43, 2.13) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.22(2.47, 4.84)	2.61(1.68, 3.54) <sup>*</sup>	<b>-0.63(-1.36, -0.28); 0.62</b>	2.76(1.86, 3.31)
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.60(2.53, 5.35)	3.12(2.19, 4.20) <sup>*</sup>	<b>-0.40(-1.16, -0.12); 0.45</b>	3.06(2.04, 4.16)
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	3.14(2.54, 4.44)	2.90(2.12, 3.49) <sup>+</sup>	-0.53(-1.01, 0.32); 0.35	2.74(2.09, 3.49)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	2.42(1.95, 3.06)	2.01(1.41, 2.43) <sup>*</sup>	<b>-0.39(-1.02, 0.00); 0.47</b>	2.19(1.33, 2.72)
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	1.75(1.48, 2.55)	1.46(0.96, 1.74) <sup>*</sup>	<b>-0.42(-0.91, -0.08); 0.56</b>	1.41(1.04, 1.80) <sup>+</sup>

**Tabla 3.6.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo RCA (N = 38). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> ( $\mu$ V)	1.99(1.58, 2.50)	1.37(1.12, 1.86) <sup>*</sup>	<b>-0.45(-0.96, -0.15); 0.56</b>	1.34(1.02, 1.77) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>I</sub> ( $\mu$ V)	1.48(1.22, 2.04)	1.19(0.89, 1.42) <sup>*</sup>	<b>-0.33(-0.65, -0.09); 0.56</b>	1.00(0.81, 1.42) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>-aVR</sub> ( $\mu$ V)	1.44(1.23, 1.93)	1.07(0.84, 1.38) <sup>*</sup>	<b>-0.35(-0.79, -0.12); 0.55</b>	0.97(0.80, 1.40) <sup>*</sup>
HFQRS <sub>II</sub> ( $\mu$ V)	2.36(1.79, 3.67)	1.73(1.25, 2.26) <sup>*</sup>	<b>-0.75(-1.40, -0.16); 0.53</b>	1.72(1.39, 2.02) <sup>*</sup>
HFQRS <sub>aVF</sub> ( $\mu$ V)	2.47(1.95, 3.67)	1.78(1.27, 2.29) <sup>*</sup>	<b>-0.83(-1.50, -0.06); 0.51</b>	1.74(1.43, 2.36) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>III</sub> ( $\mu$ V)	2.73(2.02, 4.00)	2.01(1.62, 2.67) <sup>*</sup>	<b>-0.72(-1.50, -0.16); 0.54</b>	1.94(1.51, 2.67) <sup>+</sup>
Sum_HFQRS( $\mu$ V)	30.93(24.22, 36.98)	23.22(19.46, 28.58) <sup>*</sup>	<b>-6.11(-12.54, -3.49); 0.62</b>	22.83(19.93, 29.94) <sup>+</sup>

<sup>\*,+</sup> p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

<sup>#,§</sup> p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

<sup>‡</sup> N = 25 en post\_pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

### Oclusión RCA

Respecto a los cambios en el grupo de pacientes con oclusión de la arteria RCA (tabla 3.6), QRSVD aumentó significativamente de pre\_pci a pci, con interés práctico moderado, similar a lo observado en el grupo LAD. El parámetro STVM60 también aumentó en pci respecto a pre\_pci pero con menor significancia estadística y relevancia práctica que el aumento registrado en LAD. Los cambios en la amplitud de la onda R entre los períodos pre\_pci y pci resultaron tener mayor significancia estadística y relevancia práctica que los observados en el grupo LAD al analizar cada una de las derivaciones individualmente. Sin embargo, al considerar los cambios de todas estas en su conjunto, no se observó una variación estadísticamente significativa, cosa que sí se encontró para LAD. La desviación de pre\_pci a pci observada para el área del QRS fue de signo contrario a la del grupo LAD en la mayoría de las derivaciones. El cambio observado entre pre\_pci y pci fue estadísticamente significativo en muchas de estas derivaciones. Sin embargo la suma de las áreas no varió significativamente, como sí ocurrió para el grupo LAD. Los cambios del segmento ST del período pre\_pci al período pci fueron de signo contrario a los observados para el grupo LAD, en la mayoría de las derivaciones. Las derivaciones precordiales V1 – V6, aVL y I mostraron una depresión del segmento ST en inflado respecto al basal, estadísticamente significativo (p < 0.001) para la mayoría de estas; mientras que el resto de derivaciones mostraron una elevación significativa en su mayoría. En promedio, la suma de las desviaciones del segmento ST en todas las derivaciones experimentó una depresión,  $\Delta$ Sum\_ST60 = -129  $\mu$ V pero relevancia práctica pequeña. Tal como ocurrió con LAD, algunas derivaciones también mostraron cambios significativos en post\_pci vs. pci, sugiriendo una recuperación del segmento ST al nivel basal. El parámetro HFQRS experimenta una disminución de pre\_pci a pci que tiene mayor significancia estadística y relevancia práctica que la encontrada para el grupo de pacientes con oclusión LAD, a pesar de que la magnitud del cambio observado en LAD es mayor. Sum\_HFQRS disminuyó significativamente (p < 0.001) de 30.9  $\mu$ V en pre\_pci a 23.2  $\mu$ V en pci, con r = 0.62; la desviación absoluta fue de  $\Delta$ Sum\_HFQRS = -6.1  $\mu$ V.

**Tabla 3.7.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LCX (N = 11). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	1.86(1.16, 4.48)	8.69(6.10, 14.83) <sup>+</sup>	6.83(4.77, 10.54); 0.63	7.03(4.34, 11.79) <sup>+</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	8.01(6.50, 10.72)	9.38(5.87, 14.14)	0.85(-1.54, 3.64); 0.15	7.25(4.37, 8.29)
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.45(1.21, 1.87)	1.51(1.19, 1.91)	-0.02(-0.15, 0.11); 0.02	1.32(1.05, 1.45)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.86(3.12, 5.37)	2.77(2.13, 4.87)	<b>-0.81(-1.49, -0.03); 0.49</b>	3.41(2.56, 4.35)
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.00(4.15, 13.69)	6.36(3.71, 13.88)	-0.52(-0.70, 0.30); 0.15	8.68(4.08, 13.96)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	13.52(10.24, 20.94)	13.77(12.01, 21.74) <sup>+</sup>	<b>1.37(0.22, 1.95); 0.51</b>	12.25(8.86, 17.72)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	10.82(9.17, 16.76)	11.22(10.03, 15.27)	0.41(-0.04, 1.29); 0.30	10.60(7.29, 14.10)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.65(5.35, 11.14)	7.29(5.64, 10.88)	0.18(-0.05, 0.78); 0.32	7.09(5.55, 9.37)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.84(1.91, 5.93)	1.72(1.39, 5.26) <sup>+</sup>	<b>-0.95(-1.54, -0.24); 0.51</b>	1.96(1.10, 2.83)
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.76(4.30, 6.44)	4.19(3.64, 4.67) <sup>+</sup>	<b>-0.97(-1.59, -0.17); 0.55</b>	4.60(3.95, 5.06)
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.82(4.81, 8.12)	5.39(4.42, 7.10)	<b>-0.58(-1.04, 0.00); 0.47</b>	5.55(4.78, 6.09)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.37(6.07, 9.35)	6.58(5.57, 9.57)	-0.43(-0.66, 0.33); 0.17	6.11(5.76, 8.00)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.91(3.40, 6.38)	4.74(3.89, 5.75)	0.58(-0.06, 0.85); 0.40	3.72(3.43, 5.80)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.99(1.47, 4.53)	2.43(1.87, 4.96)	0.57(-0.02, 1.08); 0.32	1.56(1.01, 3.38)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	7.42(5.70, 11.19)	7.12(6.01, 10.37)	-0.23(-0.35, 0.29); 0.15	6.71(5.60, 9.02)
QRS <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.32(-2.67, -1.61)	-2.78(-3.86, -1.84) <sup>+</sup>	<b>-0.33(-0.49, -0.18); 0.57</b>	-2.25(-2.86, -1.85)
QRS <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-1.95(-2.78, -1.02)	-2.14(-4.96, -1.66)	-0.41(-1.08, 0.05); 0.40	-1.92(-2.72, -1.38)
QRS <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-0.35(-1.48, 1.25)	-0.60(-1.13, 1.17)	-0.25(-0.87, 0.34); 0.25	1.12(-0.90, 3.04)
QRS <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.34(1.00, 3.40)	2.15(1.17, 3.93)	0.42(-0.09, 0.73); 0.34	2.52(1.09, 5.04)
QRS <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.80(1.70, 3.93)	3.34(2.53, 4.76) <sup>+</sup>	0.38(0.02, 0.87); 0.53	2.73(1.92, 4.07)
QRS <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.12(1.71, 2.73)	2.51(2.11, 3.75) <sup>+</sup>	0.39(0.07, 0.64); 0.53	2.14(1.58, 2.99)
QRS <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.69(0.39, 1.17)	0.54(0.28, 0.92) <sup>+</sup>	-0.24(-0.43, -0.06); 0.51	0.55(0.25, 0.93)
QRS <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.37(1.11, 2.08)	1.20(0.98, 1.70)	-0.18(-0.52, 0.04); 0.32	1.36(1.14, 1.67)
QRS <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.51(1.30, 2.09)	1.53(1.40, 2.23)	-0.10(-0.17, 0.22); 0.02	1.44(1.27, 1.88)
QRS <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.75(1.24, 2.15)	1.83(1.41, 2.25)	0.08(-0.18, 0.63); 0.23	1.68(1.32, 2.10)
QRS <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.73(0.42, 1.18)	1.01(0.61, 1.23)	0.24(-0.10, 0.60); 0.34	0.88(0.48, 1.45)
QRS <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.03(-0.50, 0.40)	0.07(-0.33, 0.63)	<b>0.36(0.03, 0.50); 0.47</b>	0.15(-0.20, 0.80)
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	7.11(2.24, 16.81)	6.76(4.48, 17.64)	0.35(-1.00, 2.01); 0.11	12.14(5.36, 17.68)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.60(1.84, 9.28)	1.17(-2.69, 3.85) <sup>+</sup>	<b>-5.46(-11.38, -1.14); 0.61</b>	3.63(1.86, 6.42)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	10.51(2.34, 15.43)	-0.38(-5.09, 7.65) <sup>+</sup>	<b>-10.77(-18.65, -2.28); 0.63</b>	5.13(0.83, 11.17)
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.86(-0.23, 12.75)	-6.02(-11.23, 4.45) <sup>+</sup>	<b>-6.37(-20.45, -3.24); 0.57</b>	1.66(-3.12, 9.31)
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.35(-7.77, 4.74)	-4.03(-14.15, 3.21)	-4.54(-7.88, 0.04); 0.23	0.15(-6.49, 5.79)
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.83(-8.08, 1.32)	-1.59(-5.11, 6.29)	1.81(-3.09, 9.33); 0.17	-0.51(-2.88, 1.14)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-1.30(-3.35, 1.29)	1.02(-1.35, 6.97)	3.54(-1.22, 9.03); 0.38	-0.31(-0.73, 0.57)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-1.31(-3.54, -0.34)	-2.83(-5.59, 0.58)	0.15(-5.05, 1.63); 0.09	-2.14(-3.86, -0.93)
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-1.74(-2.62, 0.66)	-1.27(-1.92, -1.10)	0.69(-1.06, 1.69); 0.17	-1.74(-2.07, -1.18)
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.37(-2.08, 1.50)	0.47(-1.65, 3.44)	0.11(-1.46, 4.31); 0.15	-0.01(-0.61, 0.63)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.52(-2.10, 2.52)	2.45(-1.95, 8.31)	-0.14(-2.92, 8.91); 0.11	0.93(-1.64, 3.43)
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.49(-0.86, 2.62)	3.30(-1.29, 9.03)	-0.72(-2.02, 9.38); 0.06	1.55(0.08, 4.63)
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.28(0.53, 3.88)	4.35(-1.06, 9.73)	-0.99(-2.25, 9.78); 0.06	2.46(0.63, 5.71)
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	2.81(-0.36, 4.12)	-1.36(-3.26, 3.58)	-1.37(-3.15, 0.49); 0.15	1.06(-0.79, 3.50)
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	1.98(1.64, 2.99)	1.70(1.35, 2.77)	-0.20(-0.67, 0.15); 0.27	1.57(1.17, 2.22)
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.43(2.91, 5.25)	3.08(2.58, 4.61)	-0.48(-0.78, 0.00); 0.36	2.90(1.69, 3.33)
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.81(3.44, 5.15)	5.06(3.13, 6.30)	0.11(-0.44, 1.11); 0.09	3.26(2.17, 4.61) <sup>§</sup>
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	4.35(2.97, 6.41)	3.20(2.65, 6.69)	-0.02(-0.57, 0.37); 0.04	2.61(1.68, 4.10)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	2.76(2.25, 3.81)	2.40(1.96, 3.16)	<b>-0.70(-0.88, 0.07); 0.44</b>	1.83(1.45, 2.27) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	2.01(1.74, 2.41)	1.67(1.26, 1.84) <sup>+</sup>	<b>-0.59(-0.77, -0.35); 0.55</b>	1.50(0.94, 1.75)

**Tabla 3.7.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en el grupo LCX (N = 11). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> (μV)	2.30(1.72, 2.74)	1.84(1.55, 2.37) <sup>+</sup>	<b>-0.46(-0.83, -0.15); 0.55</b>	1.88(1.13, 1.98)
HFQRS <sub>I</sub> (μV)	1.46(1.17, 1.68)	1.19(0.92, 1.55)	<b>-0.14(-0.47, -0.04); 0.47</b>	1.16(0.75, 1.60)
HFQRS <sub>aVR</sub> (μV)	1.44(1.27, 1.71)	1.34(0.96, 1.58) <sup>+</sup>	<b>-0.26(-0.51, -0.05); 0.53</b>	1.31(0.76, 1.43)
HFQRS <sub>II</sub> (μV)	3.23(2.86, 3.42)	2.63(1.80, 2.89) <sup>+</sup>	<b>-0.53(-1.21, -0.24); 0.57</b>	1.87(1.52, 2.83)
HFQRS <sub>aVF</sub> (μV)	3.20(3.00, 3.77)	2.81(2.00, 3.10) <sup>+</sup>	<b>-0.69(-1.04, -0.34); 0.57</b>	2.12(1.55, 2.97) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>III</sub> (μV)	3.35(3.03, 4.17)	2.97(2.26, 3.52) <sup>+</sup>	<b>-0.73(-1.08, -0.46); 0.57</b>	2.61(1.71, 3.18)
Sum_HFQRS(μV)	31.61(31.11, 36.72)	29.76(25.65, 36.92)	<b>-6.03(-6.94, -0.82); 0.47</b>	24.76(17.46, 32.55)

<sup>\*, +</sup> p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

<sup>#, §</sup> p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

<sup>‡</sup> N = 8 en post\_pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

### Oclusión LCX

Por su parte, el grupo de pacientes con oclusión de la arteria LCX (tabla 3.7) fue el que menos cambios mostró al comparar los diferentes períodos entre sí. Cabe destacar el reducido número de pacientes que conforman este grupo, por tanto, conviene fijarse en la importancia del tamaño del efecto medido más que en el valor de significación estadística resultante. El parámetro QRSVD aumentó significativamente y con una relevancia práctica moderada (r = 0.63) en inflado de balón respecto al período basal; por el contrario, el aumento registrado por STVM60 no fue estadísticamente significativo y no tuvo relevancia práctica. Para el resto de parámetros, los cambios registrados entre los períodos pre\_pci y pci siguen una tendencia similar (en cuanto el sentido de la magnitud del cambio) a los encontrados en el grupo RCA. En algunos casos las diferencias observadas son estadísticamente significativas aunque con menor significancia estadística que las diferencias encontradas en los grupos RCA y LAD pero con una relevancia práctica similar a la observada en estos grupos. Por ejemplo, el segmento ST mostró una depresión estadísticamente significativa (p < 0.016) en V1 – V3 de pre\_pci a pci, con r entre 0.57 – 0.63. En otros casos, como por ejemplo el del parámetro Sum\_HFQRS, la desviación observada aunque no alcanza a ser estadísticamente significativa, el tamaño del efecto medido sugiere que el parámetro puede tener un interés práctico moderado (r = 0.47).

#### 3.7.2.4. Análisis por grupos de pacientes según la historia de infarto de miocardio cicatrizado

A continuación se resumen los cambios de mayor relevancia presentados en la tabla 3.8 y la tabla 3.9 al analizar los grupos de pacientes clasificados según la historia previa de infarto de miocardio. La figura 3.12 complementa la información presentada en dichas tablas. Para detalles específicos se recomienda consultar las tablas mencionadas anteriormente.

**Tabla 3.8.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes sin MI previo (N = 44). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	2.24(1.49, 3.91)	11.22(6.20, 18.39) <sup>*</sup>	<b>9.05(3.24, 14.64); 0.61</b>	7.63(6.13, 13.68) <sup>*</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	5.94(4.53, 8.64)	12.20(6.51, 23.18) <sup>*</sup>	<b>2.75(-0.25, 15.64); 0.42</b>	6.05(3.46, 10.71)
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.28(0.78, 2.13)	1.21(0.57, 1.84)	-0.09(-0.21, 0.01); 0.25	1.21(0.84, 1.53)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.42(2.62, 6.63)	3.37(2.20, 5.68) <sup>*</sup>	-0.69(-1.51, 0.03); 0.35	3.96(2.29, 6.30)
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	9.54(8.57, 13.79)	10.09(6.98, 14.10)	-0.68(-1.55, 0.30); 0.23	10.66(8.11, 14.18)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	14.72(11.77, 18.55)	15.16(11.29, 18.99)	0.19(-1.20, 1.67); 0.09	16.95(12.22, 18.78)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	12.51(9.15, 15.67)	11.91(9.37, 14.85)	-0.20(-1.27, 0.71); 0.07	12.06(10.35, 15.54)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	8.38(5.98, 10.35)	8.25(5.96, 10.28)	-0.26(-1.08, 0.63); 0.13	8.39(7.27, 10.16)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.03(1.32, 4.84)	1.88(0.89, 4.62) <sup>+</sup>	-0.62(-1.79, 0.05); 0.30	2.24(1.28, 4.54)
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.38(4.88, 8.32)	4.72(4.19, 6.84) <sup>*</sup>	<b>-1.00(-2.07, -0.47); 0.51</b>	4.89(4.16, 7.68)
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.85(6.26, 8.23)	6.33(5.32, 7.36) <sup>*</sup>	<b>-0.70(-1.29, -0.14); 0.52</b>	6.61(5.50, 6.96)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.63(6.47, 9.35)	7.13(6.09, 9.77)	-0.02(-0.84, 0.44); 0.08	7.90(6.10, 8.77)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.08(3.22, 6.87)	5.24(3.43, 7.67)	0.34(-0.48, 1.19); 0.16	4.62(2.46, 7.00)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.52(1.13, 5.03)	3.23(1.31, 6.76) <sup>+</sup>	0.50(-0.26, 1.37); 0.26	2.17(0.88, 6.61)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	8.32(7.44, 10.26)	8.15(7.07, 9.85)	-0.27(-0.78, 0.16); 0.25	8.42(7.39, 9.41)
QRSA <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.51(-3.29, -1.82)	-2.49(-3.36, -1.72)	0.13(-0.23, 0.58); 0.17	-2.48(-2.99, -1.63)
QRSA <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-1.82(-2.78, -0.65)	-2.02(-4.26, -0.75)	-0.31(-0.83, 0.39); 0.11	-1.89(-2.98, -0.76)
QRSA <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.92(-0.70, 2.02)	0.50(-1.09, 2.81)	-0.38(-1.01, 0.29); 0.14	0.73(-0.83, 1.95)
QRSA <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.45(1.01, 3.90)	2.73(1.19, 4.45)	0.19(-0.41, 0.75); 0.15	2.61(0.81, 3.78)
QRSA <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.78(1.90, 4.01)	3.19(2.06, 4.07)	-0.20(-0.23, 0.51); 0.11	2.87(2.07, 3.57)
QRSA <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.23(1.67, 3.24)	2.48(1.64, 3.21)	-0.03(-0.29, 0.40); 0.01	2.41(1.72, 2.94)
QRSA <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.69(-0.10, 1.06)	0.22(-0.67, 0.95) <sup>+</sup>	-0.47(-1.02, -0.04); 0.33	0.29(-0.29, 0.95)
QRSA <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.57(1.14, 2.20)	1.16(0.88, 2.06) <sup>*</sup>	-0.45(-0.82, -0.07); 0.36	1.10(0.85, 1.71)
QRSA <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.75(1.51, 2.40)	1.81(1.39, 2.40)	-0.05(-0.29, 0.22); 0.10	1.68(1.42, 2.25)
QRSA <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.03(1.47, 2.69)	2.25(1.57, 3.17)	0.12(-0.25, 0.67); 0.14	1.81(1.59, 2.64)
QRSA <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.15(0.66, 1.90)	1.35(0.75, 2.45)	0.29(-0.12, 0.99); 0.24	1.04(0.69, 2.00)
QRSA <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.40(-0.23, 1.18)	0.62(-0.24, 2.22) <sup>+</sup>	0.50(-0.02, 1.41); 0.29	0.48(-0.19, 1.52)
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	11.43(6.15, 18.17)	15.38(6.27, 19.22)	0.33(-1.12, 3.84); 0.15	14.91(5.65, 17.53)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.83(3.05, 6.45)	3.75(-0.62, 10.78)	-0.81(-5.43, 5.48); 0.04	3.02(1.19, 5.58)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	7.68(5.39, 12.01)	2.95(-3.67, 15.59)	-5.12(-11.73, 2.29); 0.15	4.98(2.57, 11.15)
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.02(1.88, 7.59)	-0.97(-6.03, 12.39)	-4.96(-9.51, 5.06); 0.12	3.75(-1.81, 6.88)
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.43(-2.06, 3.16)	1.68(-4.54, 8.52)	-0.94(-5.84, 6.30); 0.03	-0.89(-3.90, 2.47)
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.59(-2.76, 1.47)	-1.76(-4.14, 4.88)	0.39(-2.55, 4.07); 0.11	-2.52(-4.97, -0.12)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.01(-2.49, 1.28)	-1.45(-3.62, 2.07)	-0.54(-2.79, 3.62); 0.02	-1.53(-3.89, -0.35)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.04(-0.71, 1.00)	-2.42(-6.72, 1.67)	-1.80(-8.20, 2.00); 0.20	-0.00(-1.83, 1.05)
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.36(-1.50, 1.40)	-1.85(-3.46, 1.64)	-1.47(-3.86, 0.86); 0.23	-0.66(-1.83, 0.69)
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.27(-0.90, 1.46)	0.71(-2.01, 2.70)	0.01(-1.02, 2.35); 0.08	-0.39(-1.98, 0.16)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.27(-1.36, 2.01)	1.04(-2.82, 7.03)	0.46(-2.97, 8.29); 0.14	-1.39(-3.29, 0.76)
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.05(-1.60, 1.61)	1.94(-2.88, 9.01)	0.61(-2.71, 10.29); 0.15	-0.61(-2.80, 0.74)
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.11(-1.45, 1.28)	2.78(-3.21, 11.54)	1.86(-3.51, 12.21); 0.19	-0.73(-2.17, 1.39)
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	1.93(0.27, 3.02)	2.48(-1.20, 7.25)	-0.17(-1.60, 4.36); 0.09	0.29(-1.62, 2.19)
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	2.19(1.51, 2.75)	1.50(1.17, 2.10) <sup>*</sup>	<b>-0.55(-0.80, -0.31); 0.57</b>	1.70(1.43, 1.95)
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.40(2.45, 4.60)	2.61(1.61, 3.54) <sup>*</sup>	<b>-0.61(-1.28, -0.27); 0.59</b>	2.78(2.32, 3.14)
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.82(2.71, 4.98)	2.97(2.02, 4.33) <sup>*</sup>	<b>-0.46(-1.54, -0.15); 0.47</b>	3.06(2.34, 4.06)
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	3.19(2.59, 4.55)	2.45(1.80, 3.38) <sup>*</sup>	-0.57(-1.65, 0.26); 0.38	2.60(1.87, 3.98)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	2.48(1.87, 3.57)	1.74(1.39, 2.40) <sup>*</sup>	<b>-0.48(-1.01, -0.01); 0.47</b>	2.17(1.35, 3.07)
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	1.98(1.38, 2.58)	1.55(1.02, 1.78) <sup>*</sup>	<b>-0.47(-0.85, -0.18); 0.58</b>	1.49(1.16, 1.89)



**Tabla 3.8.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes sin MI previo (N = 44). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> (μV)	2.01(1.70, 2.57)	1.54(1.11, 2.01)*	<b>-0.49(-0.90, -0.18); 0.58</b>	1.40(1.04, 1.92) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>I</sub> (μV)	1.56(1.08, 2.07)	1.19(0.88, 1.51)*	<b>-0.4(-0.71, -0.11); 0.56</b>	0.99(0.83, 1.52) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>aVR</sub> (μV)	1.44(1.20, 1.93)	1.12(0.86, 1.39)*	<b>-0.33(-0.71, -0.13); 0.57</b>	1.16(0.85, 1.41)*
HFQRS <sub>II</sub> (μV)	2.50(1.83, 3.65)	1.86(1.38, 2.37)*	<b>-0.77(-1.27, -0.12); 0.53</b>	1.85(1.52, 2.67) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>aVF</sub> (μV)	2.84(2.00, 3.63)	1.95(1.50, 2.57)*	<b>-0.88(-1.20, -0.07); 0.53</b>	1.77(1.51, 2.71) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>III</sub> (μV)	3.01(2.38, 4.06)	2.12(1.70, 2.88)*	<b>-0.80(-1.39, -0.20); 0.56</b>	2.05(1.56, 3.05) <sup>+</sup>
Sum_HFQRS(μV)	31.42(24.15, 37.19)	23.09(17.66, 29.20)*	<b>-7.98(-12.35, -3.07); 0.61</b>	21.75(19.93, 30.59)

\*,+ p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

#, § p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

‡ N = 25 en post\_pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

#### *Sin infarto de miocardio previo, grupo noMI*

Al analizar este grupo de pacientes por separado (tabla 3.8), se observó un incremento estadísticamente significativo de los parámetros QRSVD y STVM60 durante inflado respecto al período basal, con interés moderado en la práctica según sugieren los valores de r obtenidos. Los parámetros ampR y QRSA muestran algún cambio estadísticamente significativo en alguna de las derivaciones, con cierto interés práctico en algún caso. Al considerar todas las derivaciones, ninguno de estos dos parámetros mostró cambios de relevancia estadística y práctica destacable. El parámetro ST60 no mostró cambios estadísticamente significativos en ninguna de las derivaciones. El tamaño del efecto medido tampoco sugiere que el parámetro pueda tener alguna relevancia práctica. Al considerar todas las desviaciones del segmento ST, se observó una ligera depresión, sin significancia estadística y sin relevancia práctica aparente. En cuanto al parámetro HFQRS, disminuyó considerablemente de pre\_pci a pci en todas las derivaciones. La suma de la energía de todas las derivaciones, Sum\_HFQRS, también disminuyó de forma significativa en términos estadísticos, con una aparente importancia práctica (r = 0.61). El comportamiento observado en los diferentes parámetros es similar al encontrado al estudiar todos los pacientes en su conjunto (ver tabla 3.4).

#### *Con infarto de miocardio previo, grupo MI*

En este grupo (tabla 3.9), similarmente a lo ocurrido para el grupo noMI, los parámetros QRSVD y STVM60 muestran cambios significativos entre los períodos pre\_pci y pci, siendo de mayor importancia el observado para QRSVD. HFQRS también mostró cambios significativos en algunas de las derivaciones y en la combinación total de estas, con relevancia práctica moderada. El resto de parámetros no varió significativamente, exceptuando ampR en alguna derivación donde el cambio observado de pre\_pci a pci tuvo alguna relevancia destacable. En general, los cambios observados han tenido menor significancia estadística y menor relevancia práctica que los encontrados para el grupo noMI. Además, la desviación de la mayoría de los parámetros es muy similar a la observada para el grupo noMI.

**Tabla 3.9.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes con MI previo (N = 23). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
QRSVD x10 <sup>2</sup> (μV)	1.69(1.13, 2.39)	10.01(5.78, 13.98) <sup>*</sup>	<b>6.45(3.59, 10.44); 0.62</b>	9.49(5.68, 22.29) <sup>*</sup>
STVM60 x10 <sup>1</sup> (μV)	8.22(6.88, 10.92)	13.88(9.06, 18.93) <sup>+</sup>	3.91(-0.11, 9.83); 0.40	8.01(6.10, 15.22)
ampR <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	1.45(0.50, 2.56)	1.42(0.47, 2.21)	-0.13(-0.34, 0.00); 0.33	1.42(0.67, 2.65)
ampR <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.18(1.13, 7.43)	2.56(0.99, 6.02) <sup>+</sup>	<b>-0.41(-1.02, -0.03); 0.45</b>	4.09(2.15, 5.61)
ampR <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	5.97(3.68, 15.52)	5.69(2.10, 14.84)	-0.66(-1.06, 0.12); 0.30	7.70(3.94, 15.57)
ampR <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	13.52(7.11, 16.61)	13.78(8.83, 17.49)	0.40(-0.70, 1.81); 0.22	14.64(10.73, 19.20)
ampR <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	11.06(8.95, 14.02)	12.92(10.03, 15.74) <sup>+</sup>	0.41(-0.11, 1.89); 0.37	12.51(9.83, 15.71)
ampR <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	7.56(5.84, 9.29)	7.96(6.66, 9.59)	0.33(-0.54, 1.03); 0.18	8.50(6.71, 10.13)
ampR <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	3.67(2.14, 5.88)	2.82(2.01, 4.79) <sup>+</sup>	<b>-0.95(-1.50, -0.30); 0.42</b>	2.91(1.62, 4.46) <sup>+</sup>
ampR <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.64(3.88, 7.77)	4.21(3.22, 5.92) <sup>*</sup>	<b>-0.89(-1.56, -0.13); 0.50</b>	4.47(3.54, 7.33) <sup>+</sup>
ampR <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.02(4.32, 7.46)	6.10(3.84, 7.45)	-0.50(-0.95, 0.10); 0.34	5.95(5.10, 7.76)
ampR <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	6.26(5.09, 8.16)	7.16(3.74, 9.38)	-0.05(-0.63, 0.29); 0.10	7.83(5.48, 9.28)
ampR <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	4.41(2.95, 6.48)	5.09(2.89, 7.67)	0.40(-0.25, 0.80); 0.21	5.94(3.30, 7.38)
ampR <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV)	2.67(0.72, 7.37)	3.96(1.23, 7.01)	0.10(-0.18, 1.87); 0.20	3.91(1.47, 6.56)
Sum_ampR x10 <sup>3</sup> (μV)	7.11(6.09, 9.60)	7.43(5.93, 9.86)	-0.03(-0.48, 0.11); 0.13	8.77(6.00, 10.21)
QRSA <sub>V1</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.53(-3.04, -1.72)	-2.57(-2.85, -1.42)	0.02(-0.35, 0.66); 0.09	-2.10(-2.75, -1.56)
QRSA <sub>V2</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-2.34(-4.05, -1.30)	-1.92(-3.94, -1.22)	-0.05(-0.96, 0.31); 0.04	-1.95(-3.51, -0.87)
QRSA <sub>V3</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-0.84(-2.22, 0.58)	-0.91(-1.37, 0.81)	-0.25(-1.13, 0.53); 0.11	-0.28(-1.03, 2.15)
QRSA <sub>V4</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.33(-0.29, 2.56)	1.50(0.68, 3.16)	0.01(-0.50, 0.97); 0.10	1.98(0.64, 3.46)
QRSA <sub>V5</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	2.21(1.56, 3.08)	2.71(2.29, 3.19)	0.36(-0.14, 0.72); 0.35	2.63(2.03, 3.26)
QRSA <sub>V6</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.91(1.21, 2.66)	2.32(1.71, 2.70)	0.24(0.01, 0.61); 0.33	2.20(1.49, 2.96)
QRSA <sub>aVL</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.53(0.12, 1.15)	0.39(-0.76, 0.87)	-0.38(-0.92, -0.11); 0.33	0.35(-0.63, 0.72) <sup>+</sup>
QRSA <sub>I</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.19(0.85, 1.66)	1.07(0.75, 1.43)	-0.25(-0.53, 0.00); 0.33	1.14(0.44, 1.36)
QRSA <sub>aVR</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.45(0.74, 2.14)	1.46(0.76, 2.03)	-0.03(-0.23, 0.29); 0.01	1.40(1.11, 2.11)
QRSA <sub>II</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	1.32(0.33, 2.22)	1.83(0.95, 2.62)	0.28(-0.06, 0.77); 0.27	1.83(1.12, 2.67) <sup>+</sup>
QRSA <sub>aVF</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	0.54(-0.02, 1.48)	1.21(0.22, 2.14)	0.37(-0.04, 0.85); 0.31	1.16(0.58, 2.18) <sup>+</sup>
QRSA <sub>III</sub> x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	-0.02(-0.80, 0.86)	0.49(-0.30, 1.89)	0.52(0.06, 1.19); 0.35	0.62(0.02, 2.11) <sup>+</sup>
Sum_QRSA x10 <sup>2</sup> (μV/ms)	4.36(0.42, 9.19)	7.02(3.17, 12.53)	0.37(-0.42, 4.09); 0.27	6.89(2.82, 18.87)
ST60 <sub>V1</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.37(3.54, 8.81)	6.02(2.63, 7.41)	-0.83(-6.57, 2.96); 0.09	3.77(1.52, 5.15)
ST60 <sub>V2</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	11.87(8.82, 16.09)	10.46(-3.21, 14.62)	-3.27(-12.82, 4.67); 0.17	8.45(5.73, 14.37)
ST60 <sub>V3</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	8.75(5.75, 12.37)	7.40(-2.71, 16.94)	-2.83(-9.51, 6.41); 0.09	8.21(4.02, 12.34)
ST60 <sub>V4</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	4.47(-2.32, 6.69)	0.82(-3.96, 15.89)	-3.33(-6.80, 9.12); 0.00	2.55(1.18, 6.07)
ST60 <sub>V5</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.63(-3.80, 2.70)	0.14(-4.64, 2.11)	-0.83(-2.86, 4.25); 0.00	0.95(-1.82, 2.17)
ST60 <sub>V6</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.09(-2.59, 1.29)	0.60(-3.37, 2.58)	-0.28(-2.03, 4.14); 0.09	0.45(-1.56, 1.58)
ST60 <sub>aVL</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.47(-2.61, 0.73)	-1.25(-6.20, 0.97)	-0.79(-6.55, 2.34); 0.17	-0.33(-4.29, 0.99)
ST60 <sub>I</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	-0.09(-2.31, 1.86)	-1.06(-2.92, 0.41)	-0.44(-3.94, 1.55); 0.16	-0.65(-1.70, 2.40)
ST60 <sub>aVR</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	0.88(-5.81, 2.31)	0.65(-0.89, 4.15)	0.28(-1.59, 2.14); 0.06	0.62(-0.69, 2.85)
ST60 <sub>II</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	2.26(-1.59, 3.63)	1.66(-2.06, 10.73)	-0.19(-2.68, 8.24); 0.09	2.17(-1.33, 3.97)
ST60 <sub>aVF</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.91(-1.03, 3.76)	1.90(-1.95, 10.70)	-0.08(-2.52, 10.20); 0.14	1.93(-1.93, 4.94)
ST60 <sub>III</sub> x10 <sup>1</sup> (μV)	1.76(0.22, 3.26)	2.10(-1.69, 11.06)	0.04(-2.91, 11.28); 0.14	0.85(-2.33, 6.19)
Sum_ST x10 <sup>2</sup> (μV)	4.06(1.06, 4.89)	2.41(0.40, 9.60)	-1.09(-3.37, 4.52); 0.00	3.03(1.22, 4.09)
HFQRS <sub>V1</sub> (μV)	2.01(1.65, 2.82)	1.58(1.35, 1.94) <sup>+</sup>	<b>-0.42(-0.73, -0.10); 0.46</b>	1.61(1.39, 2.14) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V2</sub> (μV)	3.15(2.48, 4.83)	2.55(1.69, 3.74) <sup>*</sup>	<b>-0.64(-1.27, -0.45); 0.55</b>	2.69(1.68, 3.19) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>V3</sub> (μV)	3.40(2.42, 5.25)	2.74(2.04, 5.02)	-0.36(-1.15, 0.31); 0.24	2.90(1.75, 4.17)
HFQRS <sub>V4</sub> (μV)	3.37(2.40, 4.97)	2.90(2.41, 4.15)	-0.24(-0.98, 0.57); 0.18	2.82(2.36, 3.49)
HFQRS <sub>V5</sub> (μV)	2.35(1.93, 3.03)	2.08(1.61, 2.62)	-0.25(-0.88, 0.24); 0.27	2.16(1.55, 2.70)
HFQRS <sub>V6</sub> (μV)	1.64(1.48, 1.76)	1.40(1.13, 1.71) <sup>+</sup>	-0.24(-0.63, 0.06); 0.39	1.40(1.06, 1.80)

**Tabla 3.9.** Percentiles 50(25, 75) de los parámetros y de su desviación absoluta en los pacientes con MI previo (N = 23). Se indica el tamaño del efecto de las diferencias entre pre\_pci y pci. Nótese que r es adimensional. La potencia multiplicando al parámetro no aplica para r.

Parámetro	pre_pci	pci	desviación absoluta, r	post_pci <sup>‡</sup>
HFQRS <sub>aVL</sub> ( $\mu$ V)	1.90(1.52, 2.66)	1.46(1.07, 1.88)*	<b>-0.57(-1.06, -0.18); 0.52</b>	1.51(1.01, 1.95) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>I</sub> ( $\mu$ V)	1.40(1.20, 1.65)	0.93(0.74, 1.37)*	<b>-0.39(-0.66, -0.09); 0.52</b>	1.06(0.63, 1.34) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>aVR</sub> ( $\mu$ V)	1.32(0.97, 1.57)	1.08(0.94, 1.39)	-0.18(-0.49, 0.08); 0.32	1.08(0.68, 1.58)
HFQRS <sub>II</sub> ( $\mu$ V)	2.17(1.82, 3.29)	1.94(1.51, 2.62) <sup>+</sup>	<b>-0.53(-0.93, -0.19); 0.48</b>	1.85(1.23, 2.90) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>aVF</sub> ( $\mu$ V)	2.28(2.04, 3.69)	2.05(1.40, 2.78)*	<b>-0.69(-1.14, -0.18); 0.52</b>	2.04(1.36, 3.03) <sup>+</sup>
HFQRS <sub>III</sub> ( $\mu$ V)	2.81(2.11, 4.14)	2.05(1.48, 3.19)*	<b>-0.69(-1.72, -0.31); 0.51</b>	2.35(1.60, 3.30) <sup>+</sup>
Sum HFQRS( $\mu$ V)	30.93(25.19, 36.40)	24.76(19.94, 29.49)*	<b>-6.03(-10.87, -1.69); 0.52</b>	24.62(20.03, 32.86) <sup>+</sup>

\*,+ p < 0.001, p < 0.016 respectivamente en comparaciones vs. pre\_pci.

#, § p < 0.001, p < 0.016 en post\_pci vs. pci respectivamente.

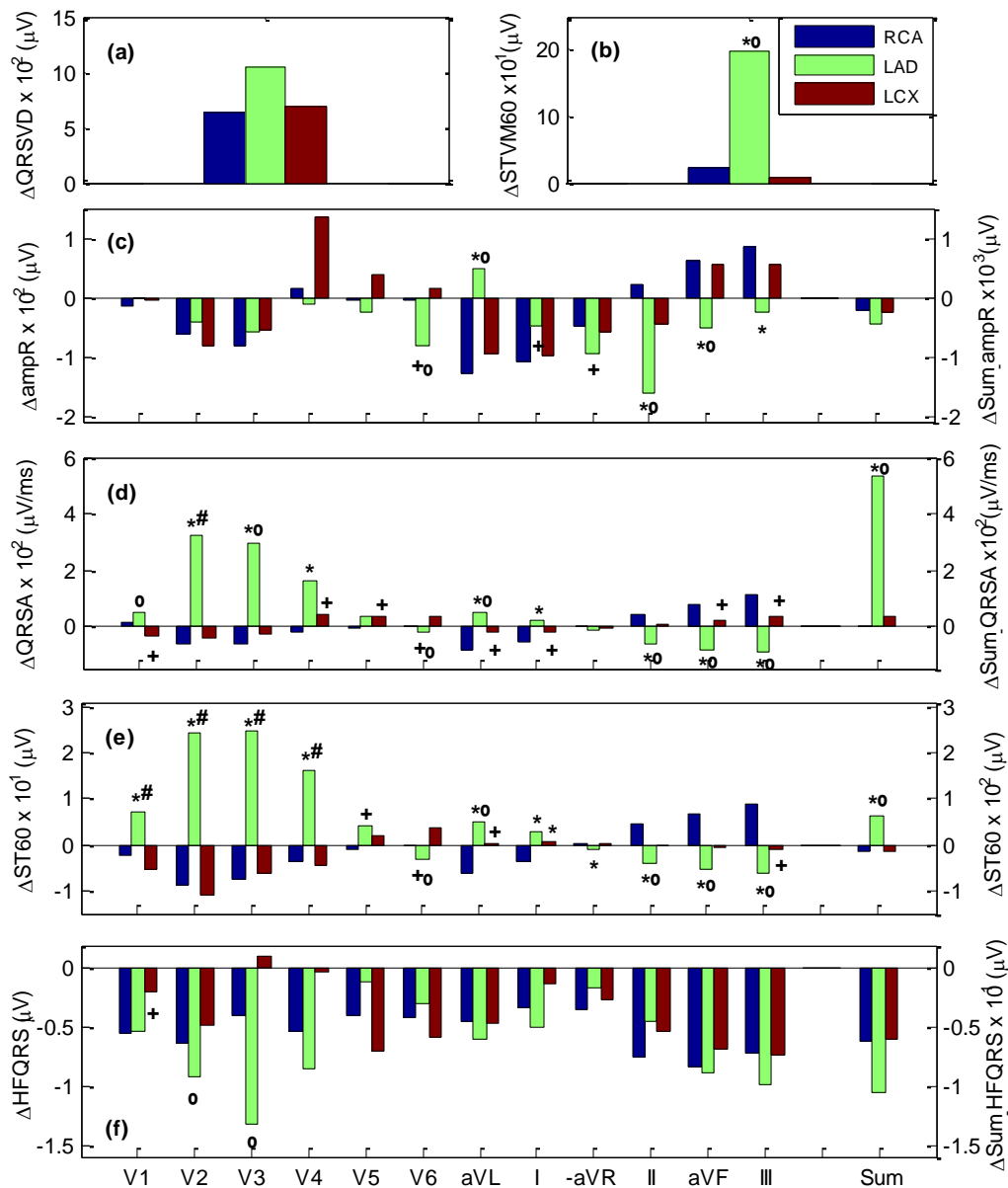
‡ N = 18 en post\_pci.

Nota: Los valores señalados en negrita corresponden a r > 0.4, es decir, un cambio de moderado en adelante.

### 3.7.3. Comparaciones entre grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida

En el período basal, las comparaciones entre diferentes grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros. Durante el inflado, sin embargo, los cambios producidos en los diferentes grupos de arterias se comportaron de manera diferente. Para cuantificar dichos cambios, la comparación entre los diferentes grupos de pacientes se realiza sobre el índice de desviación absoluta de cada uno de los parámetros, tal como se aprecia en la Figura 3.11.

Las oclusiones de la arteria LAD provocaron una mayor desviación en los parámetros analizados. Dicha desviación fue significativa diferente de las desviaciones experimentadas por los grupos RCA y LCX para la mayoría de los parámetros. Algunos parámetros también muestran diferencias estadísticamente significativas al comparar entre si los grupos RCA y LCX. Los parámetros STVM60, QRSA, ST60 y en menor medida ampR parecen ser más sensibles al lugar de la oclusión, o dicho de otra manera, al lugar donde se ha producido la isquemia, que los parámetros QRSVD y HFQRS, atendiendo a la poca significancia estadística observada en las comparaciones entre arterias coronarias realizadas para estos dos últimos parámetros (Figura 3.11a y f). Además, en el grupo LAD se observó una mayor desviación absoluta positiva en las derivaciones precordiales V2 – V4 de los parámetros QRSA y ST60, con un tamaño del efecto, r, con valores entre 0.49 y 0.61. El parámetro HFQRS también mostró una desviación absoluta mayor en V2 – V4, sin embargo la significancia estadística de las comparaciones entre arterias coronarias fue menor o no existió una diferencia significativa.



**Figura 3.11.** Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados para los grupos de pacientes clasificados de acuerdo a la arteria coronaria ocluida: RCA (barras azules oscuro), LAD (barras verdes), LCX (barras marrones). Se indican las diferencias estadísticamente significativas: (\*) y (+) significa  $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente en comparaciones versus RCA; (#) y (o) es  $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente en LCX vs. LAD.

Pettersson et al. (2000) sugirieron que el hecho de observar mayores cambios en V2 – V4 se debe a que las derivaciones precordiales están próximas a la pared anterior irrigada por la arteria LAD; mientras que otras oclusiones como las de la arteria LCX son de más difícil diagnóstico. En nuestro estudio, el hecho de que las comparaciones entre los diferentes grupos de arterias coronarias en el período basal no muestren diferencias estadísticamente significativas podría sustentar la idea de que la diferente intensidad y sentido de los cambios observados en los grupos de pacientes estudiados se deben a la severidad y al lugar de la isquemia y no (o al menos en menor medida) a la ubicación de los electrodos en el cuerpo. De hecho, en un estudio anterior (Persson et al., 2006) los autores observaron que los cambios en la

desviación del segmento ST se reflejan de manera diferente (en cuanto a magnitud y sentido) en las derivaciones según sea la arteria coronaria ocluida.

#### **3.7.4. Comparaciones entre grupos clasificados según la historia previa de infarto de miocardio**

La comparación (no mostrada en tablas y figuras) en el período basal entre los grupos de pacientes clasificados según la historia previa de infarto de miocardio mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en algunos de los parámetros (STVM60, ampR<sub>-aVR</sub>, QRSA<sub>V3-V4,-aVR,II,aVF</sub>, Sum\_QRSA, ST60<sub>V3,II,aVF,III</sub>, Sum\_ST60). Note que estos parámetros han mostrado algún grado de correlación entre sí al realizar el análisis de correlación sobre todo el conjunto de pacientes (apartado 3.7.2.1). Además, el nivel del segmento ST parece ser más sensible al lugar de la oclusión, como se ha apuntado anteriormente. Todo esto sugiere que la actividad cardiaca en el grupo de pacientes que han sufrido infarto de miocardio en el pasado, aunque cicatrizado, funciona de manera diferente a la del grupo sin infarto previo, quizá debido a cierto grado de deterioro de la función cardiaca en las zonas dañadas del miocardio.

Las desviaciones absolutas de los parámetros al comparar ambos grupos (Figura 3.12), únicamente mostraron una diferencia estadísticamente significativa para el parámetro  $\Delta$ ampR<sub>V5</sub>. Lo cual conduce a creer que los cambios producidos por la isquemia de miocardio inducida por inflado de balón son más potentes y afectan de manera similar a ambos grupos de pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre el número de pacientes de cada grupo (tabla 3.2). Por tanto, el hecho de que el número de pacientes en el grupo noMI sea significativamente mayor podría enmascarar la posible condición cardiaca disminuida de los pacientes del grupo MI.

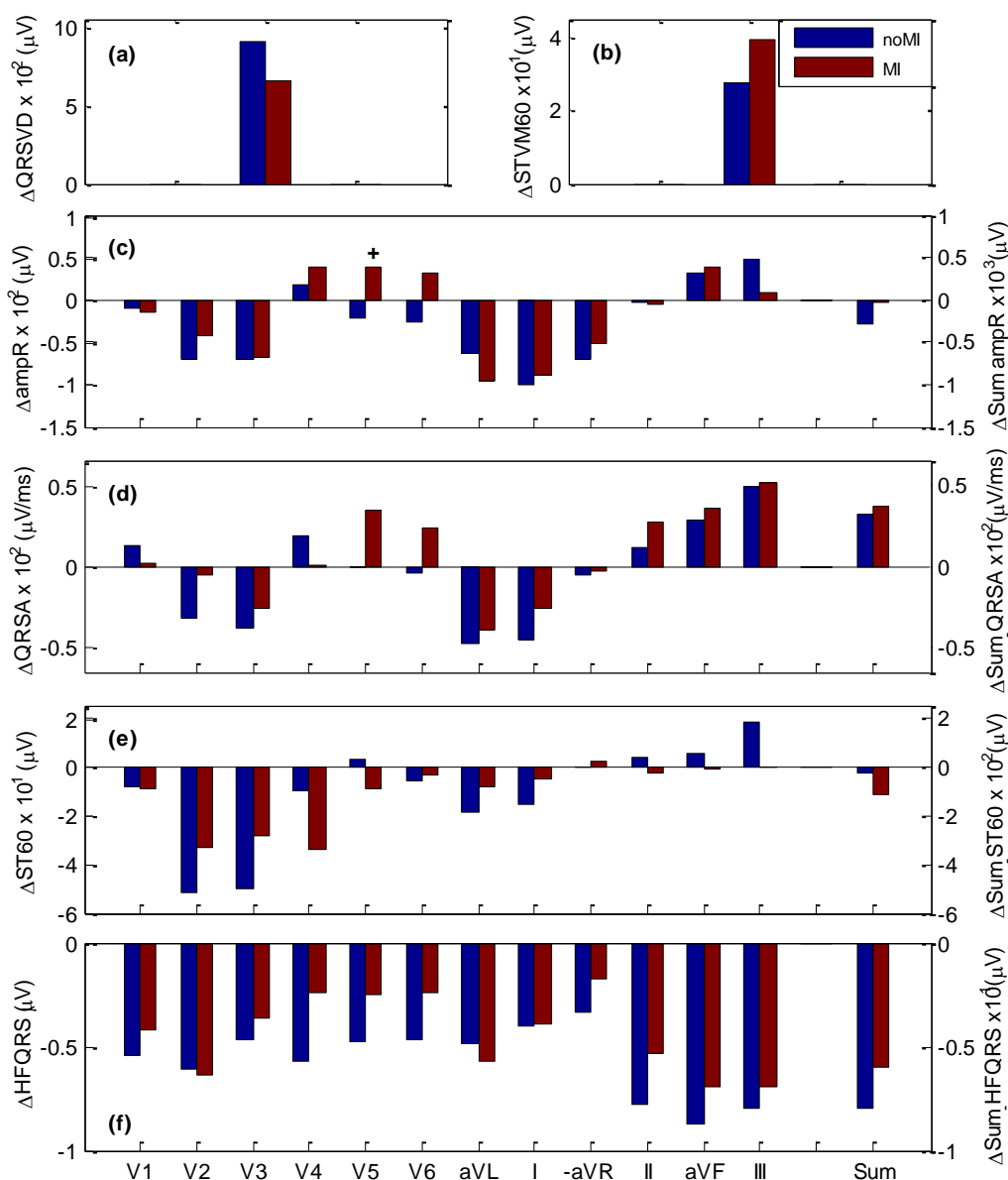
#### **3.7.5. Limitaciones**

Aunque en esta parte de la tesis no se ha realizado un estudio acerca del efecto del género, los resultados obtenidos podrían estar sesgados atendiendo a la diferencia estadísticamente significativa que existe entre el número de hombres y mujeres que conforman la población estudiada, mayoritariamente masculina. La presencia de comorbilidades (diabetes, obesidad, etc.), más frecuentes en hombres que en mujeres, podría también influir en los resultados.

Los resultados del análisis por grupos de pacientes han de ser interpretados con cautela debido al reducido número de casos que componen algunos de los grupos, fundamentalmente en los grupos LAD, LCX y MI. Esto reduce la potencia de las pruebas estadísticas empleadas y puede afectar la interpretación de los resultados basada en el valor del estadístico de dichas pruebas. En este sentido, el cálculo del tamaño del efecto pretende solucionar en parte esta limitación, pues es una medida más robusta al problema del tamaño de la muestra que la significancia estadística.

Con relación a las comparaciones de los parámetros entre arterias coronarias diferentes, los resultados podrían estar afectados por el desbalance que existe entre el tamaño de la muestra que forma cada uno de los grupos. Una situación que se repite también en las comparaciones entre los grupos noMI y MI, aunque con menor significancia estadística que la encontrada para los grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida.

Por último, las comparaciones entre medidas repetidas que involucran al período post\_pci han de interpretarse con cautela debido al reducido número de casos disponibles. Esta situación empeora al separar los pacientes en grupos diferentes de arterias coronarias ocluidas y grupos según la historia previa de infarto de miocardio.



**Figura 3.12.** Valores de mediana de la desviación absoluta de los parámetros calculados para los grupos de pacientes clasificados de acuerdo a la historia previa de infarto de miocardio: noMI (barras azules oscuro), MI (barras marrones). El símbolo (+) indican una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

### 3.8. Conclusiones

A modo de conclusión, se resumen los principales resultados del estudio realizado sobre los cambios del ECG de alta resolución debido a isquemia aguda de miocardio. Las comparaciones que involucran al periodo post-inflado de balón no mostraron una significancia estadística importante. Creemos que los síntomas debido a isquemia inducida aún persisten en el latido post-inflado seleccionado, por tanto, dicho latido no sería adecuado para evaluar en qué grado el procedimiento practicado ha repercutido de manera positiva para el paciente. Los hallazgos comentados a continuación se refieren a los cambios producidos entre los períodos basal y de inflado de balón, pues fueron los períodos para los cuales las diferencias observadas cobraron especial relevancia estadística y práctica.

Los parámetros HFQRS, QRSVD y STVM60 han resultado ser más sensibles a los cambios debido a isquemia de miocardio inducida, según sugieren los valores de significancia estadística y de tamaño del efecto medido. QRSVD y STVM60 tienen la ventaja adicional de que el cálculo de los mismos combina información registrada en diferentes puntos o ángulos del miocardio. Además, QRSVD y STVM60 parecen aportar información más completa acerca de los cambios producidos por la isquemia inducida, atendiendo a la relación encontrada entre la desviación de éstos y la desviación de parámetros como las altas frecuencias y el nivel del segmento ST, entre otros.

Los cambios observados al estudiar los grupos de pacientes clasificados según la arteria coronaria ocluida, respecto a los observados en el conjunto total de pacientes, sugieren que el nivel del segmento ST medido 60 ms después del final del complejo QRS parece ser más sensible al lugar de la oclusión y en menor medida a la severidad de la isquemia. Por el contrario, HFQRS parece estar más asociado con el grado de severidad. Esto podría estar soportado por el hecho de que los cambios del parámetro ST pierden significancia estadística cuando se analiza el conjunto de pacientes en su totalidad, mientras que adquieren relevancia cuando se analizan las arterias por separado. Este hallazgo está en línea con el resultado de un trabajo previo (Pettersen et al., 2000).

Atendiendo a la correlación encontrada entre la desviación de los parámetros de altas frecuencias, sería recomendable utilizar la combinación de la desviación de todas las derivaciones en su conjunto, a fin de reducir la dimensionalidad del conjunto total de datos y facilitar la lectura e interpretación de los resultados. Parámetros como la desviación del área del QRS y desviación de la amplitud de la onda R mostraron algún grado de correlación estadísticamente significativa con la desviación del segmento ST, por tanto se podrían emplear únicamente los valores más relevantes de entre todos estos para futuros estudios.

Las diferencias encontradas en el período basal al comparar los grupos de pacientes clasificados según la historia de infarto de miocardio en el pasado, precisamente en los parámetros que creemos están

más relacionados con el lugar de la oclusión, podría confirmar el hipotético deterioro en las zonas infartadas con anterioridad.



## Capítulo 4

# Predicción de isquemia de miocardio a través de métodos de aprendizaje automático

### 4.1. Breve introducción al aprendizaje de máquinas

El aprendizaje automático o aprendizaje de máquinas (*machine learning*) es un área de la inteligencia artificial que se encarga del desarrollo de algoritmos capaces de “aprender” un modelo a partir de observaciones para resolver una determinada tarea. En más detalles, disponiendo de una matriz  $\mathbf{X}$  de dimensión  $n \times p$ , consistente en  $n$  observaciones de entrenamiento en un espacio  $p$ -dimensional,

$$\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n\} \in \mathbb{R}^p = \begin{bmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & \cdots & x_{np} \end{bmatrix}, \quad (4.1)$$

y donde las observaciones pertenecen por ejemplo a 2 clases,  $\mathbf{Y} = \{y_1, \dots, y_n\} \in \{-1, 1\}$ , siendo  $-1$  una clase y  $1$  la otra clase. Disponiendo además de una observación de prueba consistente en un vector de  $p$  variables observadas  $\mathbf{x}^* = (x_1^* \dots x_p^*)$ . El objetivo es construir un modelo de predicción (o clasificador) basado en las observaciones de entrenamiento que prediga (o clasifique) correctamente la observación de prueba usando sus variables observadas.

En la actualidad existen una amplia variedad de algoritmos de aprendizaje de máquinas, con mayor o menor recorrido, y usados en los más diversos problemas de la vida real. No existe un algoritmo en particular que funcione mejor que otros en todos los conjuntos de datos posibles, sino que el rendimiento de un algoritmo depende en parte del conjunto de datos en concreto. Para un conjunto de datos particular, un determinado algoritmo puede ser el mejor, pero algún otro algoritmo puede funcionar mejor en un conjunto de datos similar pero diferente. El planteamiento anterior es consecuencia del llamado teorema “*no free lunch*”, propuesto por Wolpert (1996).

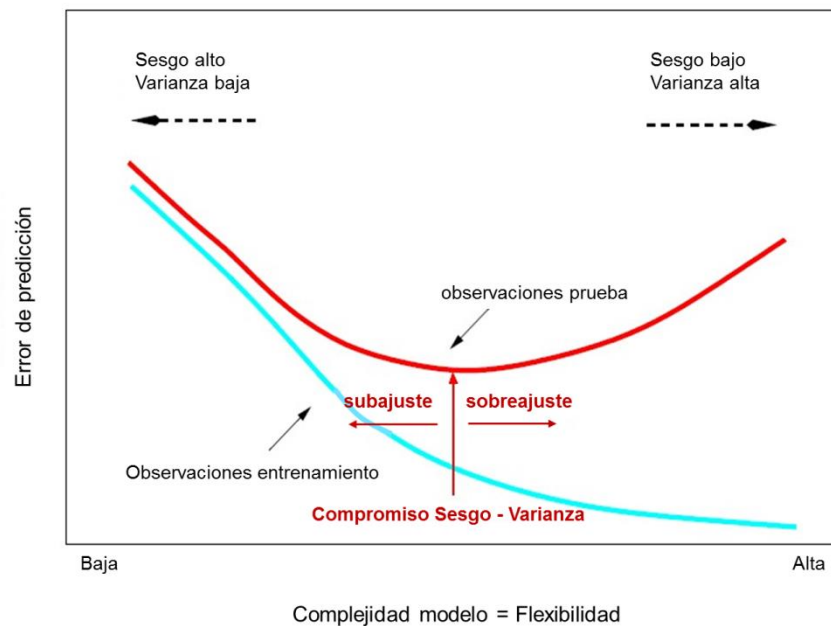
De acuerdo a la naturaleza del entrenamiento, el aprendizaje de máquinas puede ser: (a) supervisado y (b) no supervisado. En los algoritmos supervisados, las observaciones de entrenamiento se presentan como un par (entradas – salida), esto es, variables de entrada junto a su correspondiente categoría o clase. El algoritmo produce una función que relaciona las variables con las salidas deseadas. En los algoritmos no supervisados no existe un conocimiento a priori sobre la clase a la cual pertenece cada una de las observaciones de entrenamiento; únicamente se tienen las variables de entrada. Por tanto, el reto consiste en producir una función que agrupa las observaciones de una misma clase según un conjunto de características comunes o patrón oculto en las mismas.

Los algoritmos de aprendizaje de máquinas se puede clasificar además según el tipo de salida que producen: (a) de clasificación, (b) de regresión. En los de clasificación la salida es cualitativa (una condición de entre varias diferentes), por ejemplo, el género de una persona (masculino o femenino), el diagnóstico de una enfermedad (sí o no), etcétera. En regresión la salida es numérica, por ejemplo, la edad de una persona, el precio de un producto, etcétera. En esta tesis se trata exclusivamente el problema de clasificación, particularmente el caso de clasificación binaria, es decir, únicamente dos clases.

Dos conceptos muy importantes asociados a la problemática del aprendizaje automático supervisado son el sesgo o “*bias*” y la varianza (*Var*). El sesgo se refiere al error o desviación introducida al aproximar el problema real por un modelo mucho más simple, causando que determinadas relaciones relevantes entre las variables de entrada y salidas no sean consideradas. Por su parte, la varianza se relaciona con la estabilidad del modelo en función de la composición del conjunto de entrenamiento. Idealmente, la estimación de la función del modelo no debería variar mucho entre conjuntos de entrenamiento diferentes (James et al., 2013). Ambos conceptos forman parte del error de validación o de generalización del modelo,  $Err = bias^2 + Var + e$ , siendo  $e$  un término del error que no se puede controlar (ruido). De tal manera que cuando se minimiza el error, indirectamente lo que se hace es encontrar un equilibrio entre sesgo y varianza.

Estrechamente relacionado con los conceptos de sesgo y varianza están las situaciones de “subajuste” o falta de ajuste (*underfitting*) y de sobreajuste (*overfitting*) respectivamente. Ambas situaciones afectan negativamente a los modelos de predicción. Básicamente, cuando tenemos un modelo que tiene un sesgo alto, se dice que existe una falta de ajuste. Por su parte el sobreajuste se produce cuando el algoritmo que se entrena queda ajustado a unos patrones muy específicos del conjunto de observaciones de entrenamiento, que muchas veces son debido al azar, y que no existen en observaciones nuevas. En esta situación, el éxito frente a observaciones de entrenamiento se incrementa mientras que su actuación empeora frente a observaciones que no han sido usadas para entrenar el modelo. En la práctica es común la presencia de sobreajuste cuando un modelo tiene muchas variables en comparación con el número de observaciones (James et al., 2013). En el aprendizaje automático, el sobreajuste representa un problema mucho más serio que el de falta de ajuste.

A lo largo de este capítulo se expondrán los métodos seguidos en esta tesis para conseguir un compromiso sesgo-varianza y controlar además el riesgo de sobreajuste.



**Figura 4.1.** Compromiso sesgo – varianza y su relación con las situaciones de subajuste y sobreajuste en función de la complejidad de un modelo. Tomado de Gerardnico (2016) y modificada parcialmente.

En el estudio (*survey paper*) de Wu et al. (2008), se presenta un listado de los 10 algoritmos más populares del campo de la minería de datos<sup>1</sup>(DM, por sus siglas en inglés) entre un total de 18 algoritmos candidatos. La elección de los algoritmos se ha llevado a cabo por un panel de expertos en el campo. Entre los criterios evaluados están: el número de citas de cada algoritmo, las veces utilizado por la comunidad, determinados aspectos técnicos (por ejemplo, capacidad de generalización, eficiencia computacional), etcétera. Los algoritmos ganadores cubren las principales líneas del campo (clasificación, *clustering*, aprendizaje estadístico, etcétera). Entre los algoritmos de aprendizaje estadístico para tareas de clasificación mejor valorados en dicho estudio están las máquinas de soporte vectorial (SVM).

Si nos atenemos al teorema “*no free lunch*” citado previamente, parece ser que no hay esperanzas de encontrar el mejor algoritmo que sirva para solucionar todos los problemas posibles. Al menos desde un punto de vista filosófico. En la práctica sin embargo, la situación parece ser otra. Si se ordenan los resultados obtenidos sobre conjuntos de datos muy diferentes entre sí, las máquinas de soporte vectorial aparecen siempre bien posicionadas entre los mejores algoritmos de aprendizaje de máquinas, tal como se muestra en el estudio comparativo realizado por Van Gestel et al. (2004). En dicho estudio, se evalúa el rendimiento de una amplia variedad de algoritmos de aprendizaje (basados en árboles de decisión, estadísticos, y aprendizaje basado en instancias) sobre diversos conjuntos de datos que cubren áreas de la vida real tan disímiles como: la medicina (enfermedad cardiaca, trastornos hepáticos, cáncer de mama, etc.), los servicios financieros, estudios de la ionósfera, clasificación de señales de sonar, imágenes,

<sup>1</sup> área de investigación que emerge a principios de la década de los noventa del siglo XX. Constituye el núcleo del proceso de descubrimiento de conocimiento (*knowledge discovery in databases, KDD*) que intenta extraer información o patrones relevantes ocultos en grandes volúmenes de conjunto de datos (Fayyad et al., 1996), haciendo uso de algoritmos de aprendizaje de máquinas.

etcétera. Estos conjuntos de datos están disponibles para uso público en el *UCI machine learning repository* (Lichman, 2013) y han sido usados ampliamente en la literatura para propósitos de evaluación.

Este capítulo tiene como principal objetivo crear un modelo de predicción que sea capaz de detectar si un sujeto sufre de isquemia de miocardio. Para lo cual se entrenará un algoritmo SVM con un conjunto de medidas no invasivas derivadas de la señal de ECG de alta resolución. Desde el punto de vista de la invasividad para el sujeto, la metodología desarrollada no reviste mayores molestias que el realizar un registro de ECG multiderivación. La idea es proporcionar al personal médico una herramienta que contribuya a la mejora del diagnóstico de la isquemia de miocardio, aprovechando las potencialidades que brindan las máquinas de soporte vectorial.

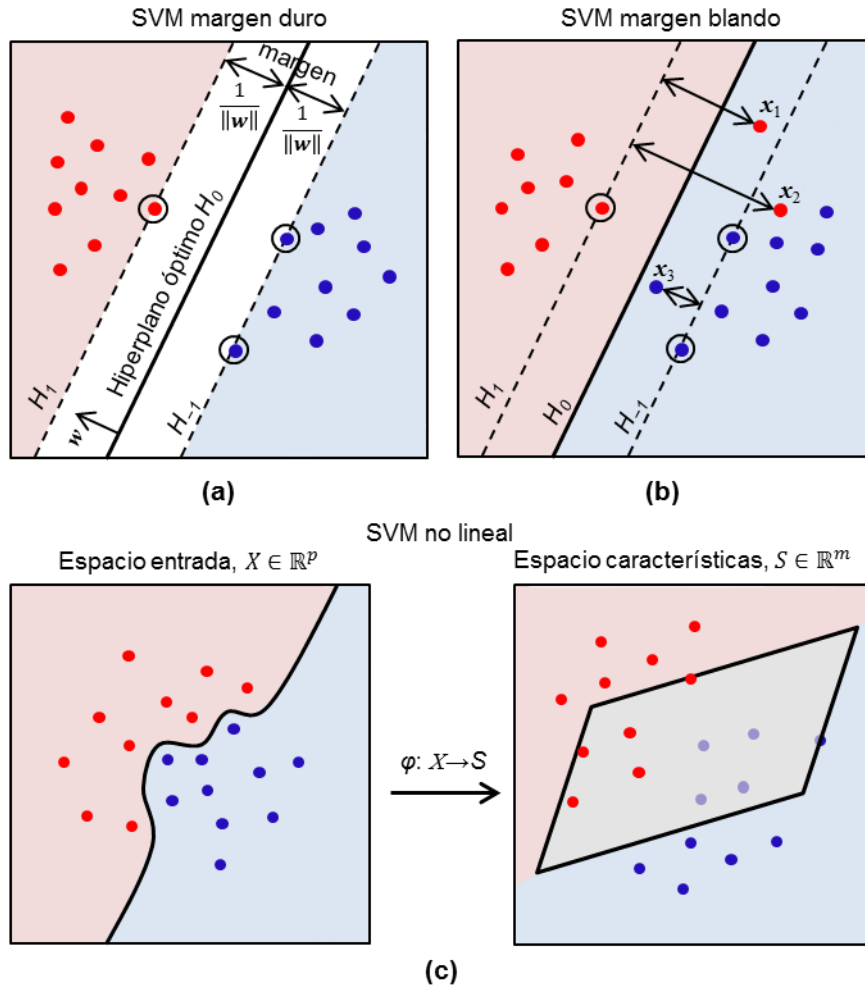
## 4.2. Máquinas de soporte vectorial

Las máquinas de soporte vectorial o máquinas de vectores soporte (*support vector machine*, SVM) son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado introducidos en la década de los noventa por Vapnik y colaboradores (Cortes y Vapnik, 1995; Boser et al., 1992). Las SVMs han sido usadas en una amplia variedad de problemas en los campos de la bioinformática (Brown et al., 2000), categorización de textos (Joachimis, 1998), reconocimiento de imágenes (Chapelle et al., 1999), entre otros. Los resultados obtenidos le avalan como una técnica de éxito, robusta, eficiente y versátil. En muchos casos, su rendimiento generalizado es significativamente mejor que otros métodos de aprendizaje.

De manera general, dado un conjunto de datos de entrenamiento de  $n$  observaciones pertenecientes a una de dos clases posibles, el objetivo de una SVM es producir un modelo estadístico para predecir la pertenencia de una observación nueva a una de las dos clases posibles. Para ello el algoritmo busca una función de decisión lineal (hiperplano de separación) que permita separar linealmente las dos clases. El hiperplano de separación óptimo será el de mayor distancia (margen) entre las dos clases. Entiéndase por margen como la mínima distancia entre el hiperplano de separación y la observación más cercana de cualquiera de las dos clases. De ahí que SVM clasifique también dentro de la categoría de clasificadores de margen máximo.

Inicialmente, las SVMs fueron pensadas para problemas de clasificación binaria. Posteriormente, sus potencialidades se han incrementado y pueden ser usadas en problemas de clasificación multiclase y regresión (James et al., 2013). Esta tesis se limita al uso de las SVMs para abordar un problema de dos clases.

Una de las ventajas de las SVMs, entre muchas otras, es su alta flexibilidad. Es decir, su gran capacidad para estimar una función, de entre muchas, que relaciona entradas – salida con un buen rendimiento. Entre las desventajas se puede mencionar su baja interpretabilidad. Es decir, su poca capacidad para explicar con claridad cómo los cambios en las entradas afecta a la salida. Si bien es cierto que en problemas de predicción la interpretabilidad del modelo no es de interés.



**Figura 4.2.** Funcionamiento de las SVMs suponiendo un problema binario (clase  $y_i = +1$ : puntos rojos, clase  $y_i = -1$ : puntos azules) y atendiendo a los tres casos de separabilidad de las observaciones: (a) Perfectamente separable linealmente. Las observaciones de ambas clases que aparecen circuladas constituyen los vectores de soporte, a partir de los cuales se obtiene la función de decisión lineal que maximiza el margen entre las dos clases. (b) No separable perfectamente. En este caso, cada observación tiene asociado una variable de holgura  $\xi_i$ . Las observaciones  $x_1, x_2, x_3$  representan casos no separables ( $\xi_1, \xi_2, \xi_3 > 0$ ), sin embargo,  $x_3$  está bien clasificada ( $0 < \xi_3 < 1$ ), mientras que  $x_1$  y  $x_2$  están mal clasificadas ( $\xi_1, \xi_2 > 1$ ). (c) SVM no lineal. En este caso, las clases en el espacio  $X$   $p$ -dimensional de las variables de entrada son mapeadas a un nuevo espacio  $S$  de características, de mayor dimensión, para buscar la función lineal en  $S$  que corresponde a una frontera de decisión no lineal en el espacio  $X$ .

#### 4.2.1. Formulación matemática

A continuación, se describe brevemente el funcionamiento y variantes de algoritmo SVM para dos clases, desde un punto de vista matemático. La sección 4.2.1.1, trata la problemática de clasificación cuando las observaciones son perfectamente separables linealmente, mediante el denominado SVM de margen duro (*hard margin*). La sección 4.2.1.2 aborda la problemática de clasificación cuando las observaciones no son perfectamente separables linealmente, mediante el denominado SVM de margen blando (*soft margin*). Por último, la sección 4.2.1.3 aborda la problemática de clasificación para problemas más complejos donde las observaciones no se pueden separar linealmente. Los tres casos de SVM mencionados aquí se representan gráficamente en la figura 4.2.

#### 4.2.1.1. Observaciones separables

Retomando la definición para el conjunto de entrenamiento  $\mathbf{X}$  dada en (4.1), y sus correspondientes categorías dadas por el vector  $\mathbf{Y}$ , la ecuación lineal de un hiperplano  $H_0$  que separa sin error las observaciones  $y_i = 1$  de las  $y_i = -1$  es:

$$\langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = 0, \quad (4.2)$$

donde el vector normal al hiperplano  $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^p$ ,  $\langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle$  es el producto escalar<sup>2</sup> de  $\mathbf{w}$  y  $\mathbf{x}$ , y  $b$  es real. El parámetro  $\frac{b}{\|\mathbf{w}\|}$  representa el desplazamiento del hiperplano del origen a lo largo del vector  $\mathbf{w}$ . Geométricamente,  $H_0$  tiene la propiedad de que equidista una distancia de  $\frac{1}{\|\mathbf{w}\|}$  de la observación más cercana de cada clase, por tanto, el margen es  $\frac{|2|}{\|\mathbf{w}\|}$  (Burges, 1998).

A mayor margen, mayor distancia de separación entre las dos clases. La búsqueda del hiperplano de separación óptimo, no es más que el problema de encontrar el valor de  $\mathbf{w}$  y  $b$  que minimiza  $\|\mathbf{w}\|$  tal que para todas las observaciones de entrenamiento,

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b &\geq 1 && \text{si } y_i = +1 \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b &\geq -1 && \text{si } y_i = -1, \quad i = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (4.3)$$

o equivalentemente para simplificar,

$$y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) \geq 1, \quad i = 1, \dots, n. \quad (4.4)$$

Los vectores de soporte son las observaciones más próximas al hiperplano de separación, formando las fronteras de decisión  $H_1$  y  $H_{-1}$  (ver figura 4.2(a)) para las clases  $y_i = 1$  e  $y_i = -1$ , respectivamente. La ecuación que los define es,

$$y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) = 1. \quad (4.5)$$

Precisamente, las observaciones que cumplen la igualdad dada en (4.5), serán las más difíciles de clasificar y, por tanto, las únicas observaciones a considerar a la hora de construir el hiperplano. De ahí que, el hiperplano de separación óptimo se define únicamente a partir de los vectores de soporte.

Por conveniencia matemática, el problema de minimizar  $\|\mathbf{w}\|$  se puede traducir en el problema equivalente de minimizar  $\frac{\langle \mathbf{w}, \mathbf{w} \rangle}{2}$  sujeto a las restricciones dadas en (4.4). Lo anterior corresponde a un problema de programación cuadrática (QP, por sus siglas en inglés) dual que se puede resolver utilizando multiplicadores de Lagrange. La solución a este problema QP es global y única. No es de interés en esta tesis realizar un análisis detallado de los pasos para obtener la solución al problema de buscar el hiperplano de separación óptimo. Los lectores interesados en esta parte pueden consultar las referencias Cortes y Vapnik (1995) y Boser et al. (1992).

---

<sup>2</sup> El producto escalar de dos vectores  $\mathbf{a}$  y  $\mathbf{b}$   $p$ -dimensionales es un número resultado de la operación algebraica,  $\langle \mathbf{a}, \mathbf{b} \rangle = \sum_{i=1}^p \mathbf{a}_i \mathbf{b}_i$ .

#### 4.2.1.2. Observaciones no separables

Habitualmente las clases no pueden separarse perfectamente por un hiperplano lineal. En tales situaciones, el algoritmo SVM puede usar un margen blando, es decir, un hiperplano que separe las clases lo mejor posible, admitiendo que algunas observaciones de entrenamiento no podrán clasificarse correctamente según se maximiza la distancia entre las dos clases. Para esto, a partir de las restricciones dadas en (4.4), se introducen (Cortes y Vapnik, 1995) un conjunto de variables de holgura  $\xi_i$  reales positivas que miden el número de observaciones no separables a admitir,

$$y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) \geq 1 - \xi_i, \quad \xi_i \geq 0, i = 1, \dots, n. \quad (4.6)$$

Si  $\xi_i = 0$  las observaciones son separables por tanto no hay error, si  $0 < \xi_i \leq 1$  las observaciones no son separables pero están bien clasificadas y si  $\xi_i > 1$  las observaciones no son separables y además están mal clasificadas. De ahí que el sumatorio de todas las variables de holgura,  $\sum_i \xi_i$ , cuantifica el número de errores de clasificación durante la fase de entrenamiento. Lo descrito aquí se representa gráficamente en la figura 4.2(b).

Por tanto, en el nuevo problema de optimización, además de maximizar el margen se ha de incluir un parámetro de penalización  $C$  que controle el grado de influencia de las variables de holgura en la optimización. Es decir, existirá un compromiso entre conseguir un margen ancho y un error de penalización pequeño. En consecuencia, se ha de minimizar,

$$\frac{\langle \mathbf{w}, \mathbf{w} \rangle}{2} + C \sum_{i=1}^n \xi_i$$

sujeto a: (4.7)

$$y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) \geq 1 - \xi_i, \quad \xi_i \geq 0, i = 1, \dots, n.$$

Un valor de  $C$  grande permitirá valores de  $\xi_i$  pequeños, lo cual da más importancia al hecho de realizar una separación estricta entre clases (pocas observaciones clasificadas incorrectamente), aunque la capacidad de generalización del modelo puede decrecer. Por el contrario, un valor de  $C$  pequeño permitirá valores de  $\xi_i$  grandes, dando menor importancia a los errores de clasificación (permite un mayor número de observaciones clasificadas incorrectamente). Si  $C = \infty$  no se permiten  $\xi_i$  excepto  $\xi_i = 0$ , lo cual equivale al algoritmo SVM de margen rígido presentado en la sección anterior. En la práctica, el valor de  $C$  es escogido por el usuario mediante un procedimiento de ajuste con validación cruzada (James et al., 2013; Hsu et al., 2010).

El nuevo problema de optimización se resuelve igual que en 4.2.1.1 por métodos de programación cuadrática dual.

### 4.2.1.3. Observaciones no separables linealmente

En la mayoría de problemas del mundo real, las clases no pueden separarse por hiperplanos definidos como funciones lineales en el espacio  $X$  del conjunto de observaciones de entrenamiento. En tales situaciones, el objetivo será construir la frontera de decisión lineal óptima en un nuevo espacio  $S$  de mayor dimensión (eventualmente infinito) que se convertirá en una frontera de decisión no lineal en el espacio de entrada, tal como se representa gráficamente en la figura 4.2(c). A este nuevo espacio se le denomina espacio de características. Para esto, se utiliza una “función kernel”  $K$  que proyecta las observaciones del espacio  $X$  hacia el espacio  $S$  mediante una transformación no lineal  $\varphi: \mathbb{R}^p \rightarrow \mathbb{R}^m, m > p$ . La función de decisión (hiperplano) en el espacio de características será por tanto,

$$\langle \mathbf{w}, \varphi(\mathbf{x}) \rangle + b. \quad (4.8)$$

La función kernel está relacionada con la transformación  $\varphi(\mathbf{x})$  por la ecuación:

$$K(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \langle \varphi(\mathbf{x}), \varphi(\mathbf{x}') \rangle, \quad \forall \mathbf{x}, \mathbf{x}' \in X. \quad (4.9)$$

Intuitivamente, el uso de un kernel se resume en representar cada observación  $\mathbf{x} \in X$  como un vector  $\varphi(\mathbf{x}) \in S$  y realizar el producto escalar en el espacio  $S$  de características. Sin embargo, atendiendo a (4.9) basta usar en el algoritmo de entrenamiento únicamente a  $K$  sin necesidad de calcular explícitamente a  $\varphi$  para cada observación del conjunto (Burges, 1998).

Un excelente estudio sobre diferentes tipos de kernel se puede encontrar en Schölkopf y Smola (2002). Una de las funciones kernel más populares es la función de base radial Gaussiana (*Gaussian radial basis function*, RBF), definida por:

$$\begin{aligned} K(\mathbf{x}, \mathbf{x}') &= e^{\left(-\frac{\langle (\mathbf{x}-\mathbf{x}'), (\mathbf{x}-\mathbf{x}') \rangle}{2\sigma^2}\right)} \\ &= e^{\left(-\frac{\|\mathbf{x}-\mathbf{x}'\|^2}{2\sigma^2}\right)}, \quad \sigma > 0 \end{aligned} \quad (4.10)$$

donde el parámetro  $\sigma$  del kernel RBF determina su área de influencia sobre el espacio de entrada.

La efectividad del algoritmo SVM no lineal depende de la función kernel seleccionada por el usuario, los parámetros del kernel y del parámetro de margen blando  $C$  visto en el apartado anterior. Algunos expertos (Hsu et al., 2010) del área recomiendan entrenar el algoritmo SVM con la función kernel de tipo RBF, optimizando el valor de su parámetro  $\sigma$ , en lugar de experimentar con diferentes funciones kernel. De hecho, en el estudio comparativo realizado por Van Gestel et al. (2004), comentado previamente en el apartado 4.1, el uso de SVM con un kernel RBF tuvo un mejor rendimiento que SVM con otras funciones kernel (lineal y polinómica de diferentes grados), y que el resto de algoritmos de aprendizaje de máquina considerados (LDA, QDA, Logit, C4.5, etcétera). Un aspecto importante de dicho estudio es que el rendimiento de los algoritmos se evaluó sobre conjuntos de datos que abarcan un amplio abanico de problemas de la vida real. Todo lo anterior constituye la razón principal que ha motivado en esta tesis el uso de SVM con una función kernel de tipo RBF.



### 4.3. Validación cruzada de $k$ iteraciones

En la validación cruzada de  $k$  iteraciones (*k-fold cross-validation*) el conjunto de datos originales se divide aleatoriamente en  $k$  subconjuntos de aproximadamente igual tamaño. A continuación, se selecciona uno de los subconjuntos como datos o conjunto de prueba (*test set*) para evaluar el modelo, mientras que los  $k-1$  subconjuntos restantes forman el denominado conjunto de entrenamiento (*training set*) sobre el cual se ajusta el algoritmo de aprendizaje. El proceso de validación cruzada se repite  $k$  veces con cada uno de los  $k$  subconjuntos usados una única vez como conjunto de prueba. Para calcular el error y/o la tasa de acierto (*accuracy*,  $Acc$ ) de la validación cruzada se promedia o combinan de alguna manera los resultados (errores) de las  $k$  iteraciones, es decir, los  $k$  errores de entrenamiento ( $E_1, E_2, \dots, E_k$ ). El estimador o figura de mérito comúnmente empleado en el caso de un modelo con salida cualitativa (por ejemplo aquel que predice la existencia o no de una determinada condición) es la media aritmética de los  $k$  errores de entrenamiento según:

$$E = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K E_i, \quad (4.11)$$

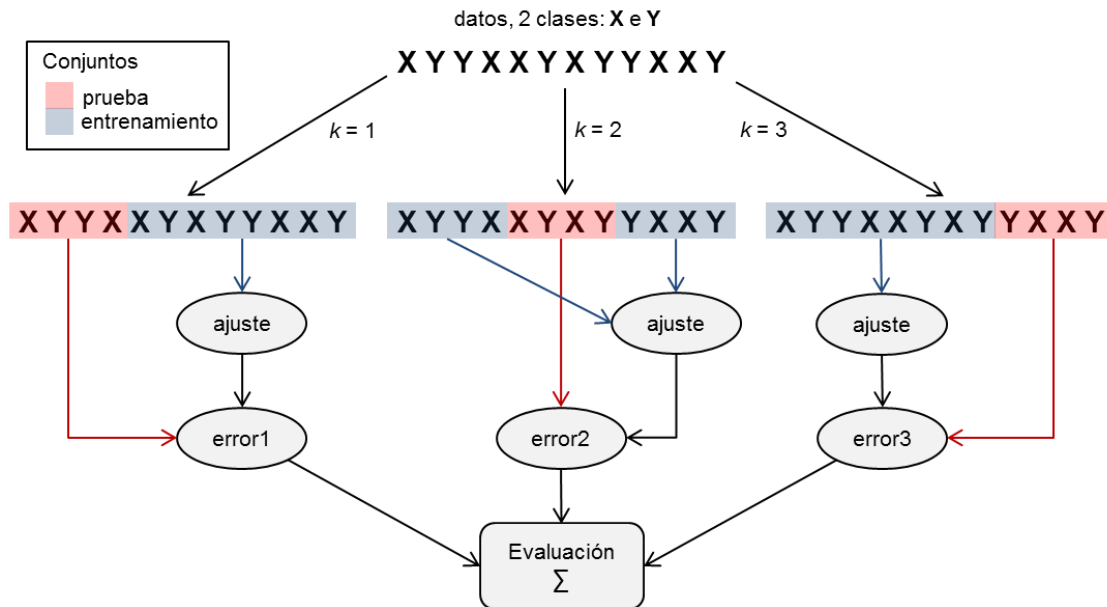
donde  $E_i = I(y_i \neq \hat{y}_i)$ , siendo  $y_i$  e  $\hat{y}_i$  el valor verdadero y el valor predicho respectivamente correspondiente a la observación  $i$ -ésima, mientras que  $I(\dots)$  es una variable booleana que toma el valor 1 si  $y_i \neq \hat{y}_i$  (es decir, clasificación incorrecta) y cero en caso contrario (clasificación correcta). La tasa de acierto se define por tanto como la fracción de predicciones correctas:

$$Acc = 1 - E. \quad (4.12)$$

Este error y/o *accuracy* puede servir para evaluar la calidad del procedimiento de entrenamiento del modelo. El error de la validación cruzada también ha sido usado en muchos estudios para evaluar el desempeño de un modelo de predicción, sin embargo, como se indica en (Krstajic et al., 2014), esto último constituye una metodología incorrecta. Su uso para tal fin podría sobrestimar el rendimiento del modelo y conducir por tanto a predicciones erróneas sobre la presencia o no de una determinada condición (Varma y Simon, 2006). La figura 4.3 representa gráficamente el procedimiento de validación cruzada de  $k$  iteraciones.

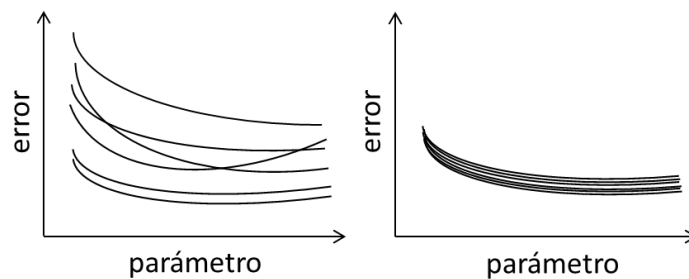
La principal ventaja del método de validación cruzada de  $k$  iteraciones radica precisamente en su implementación. Es decir, todas las observaciones del conjunto de datos son usadas como entrenamiento y como prueba, y cada observación se usa una única vez como prueba. Por tanto, la variabilidad en el error de validación cruzada es menor si se compara con el método de validación simple ya que el método es menos dependiente de la composición de los subconjuntos de prueba/entrenamiento de cada iteración. Esta ventaja queda claramente reflejada en la figura 4.4. Además, en la validación cruzada de  $k$  iteraciones el número de observaciones usadas para entrenar el modelo es mayor de ahí que los métodos

estadísticos de aprendizaje usados para construir el modelo de predicción funcionen mejor y la probabilidad de sobreajustar el modelo disminuye.



**Figura 4.3.** Representación gráfica del procedimiento de validación cruzada para el caso particular de  $k = 3$  iteraciones. El conjunto de datos original está compuesto por las clases  $X$  e  $Y$ . Observe que los datos de prueba nunca se solapan.

La desventaja principal del método es su lentitud desde el punto de vista computacional pues se han de calcular  $k$  modelos usando diferentes subconjuntos de entrenamiento cada vez. Aunque lo anterior no representa un problema serio atendiendo a la potencia de cálculo de los ordenadores actuales. El método se puede además paralelizar ya que las iteraciones son independientes entre sí.



**Figura 4.4.** Error de validación obtenido durante la optimización de un parámetro de un determinado método de aprendizaje para obtener un modelo de predicción a partir de un conjunto de datos cualesquiera. Izquierda: error de la validación simple resultado de un total de  $N = 6$  repeticiones usando un subconjunto aleatorio diferente como entrenamiento y otro como prueba en cada repetición. Derecha: error de la validación cruzada de  $k$  iteraciones repitiendo el proceso de validación cruzada 6 veces, con  $k$  subconjuntos aleatorios diferentes cada vez como entrenamiento/prueba. En ambos casos, la variabilidad observada en el cálculo del error es debido a como las observaciones del conjunto de datos original se han incluido en los conjuntos de entrenamiento y de prueba. Se observa que la validación cruzada de  $k$  iteraciones es menos sensible a la configuración de los conjuntos entrenamiento/prueba.

No existe una recomendación o regla definida para seleccionar el valor óptimo de  $k$ . En la práctica (Krstajic et al., 2014; James et al., 2013; Varma y Simon, 2006) es habitual usar un valor de  $k = 5$  o  $k =$

10 iteraciones. La razón es con estos valores se ha observado empíricamente un balance sesgo-varianza aceptable en la estimación del error de validación (James et al., 2013).

Entre los potenciales usos de la validación cruzada de  $k$  iteraciones destacan: (i) la selección de los valores óptimos (es decir, optimización) de los parámetros del algoritmo, (ii) selección del número óptimo de variables o características, (iii) estrategia combinada de optimización de parámetros y selección de variables, siguiendo una metodología similar a la recomendada por Krstajic et al. (2014), a fin de obtener un modelo de predicción óptimo. En esta tesis se utiliza una metodología de búsqueda en rejilla con validación cruzada de  $k$  iteraciones repetidas (*repeated grid-search k-fold cross-validation*) para la optimización de los parámetros del algoritmo de aprendizaje (Krstajic et al., 2014). Dicha metodología permite estimar la variabilidad del rendimiento de la predicción consecuencia de escoger aleatoriamente particiones de entrenamiento/prueba diferentes con cada nueva repetición del método de validación cruzada. Por tanto es más robusta que la metodología de búsqueda con validación cruzada de  $k$  iteraciones simple (es decir, una única repetición) en el sentido de que mejora la fiabilidad e incrementa la confianza de los modelos seleccionados (Krstajic et al., 2014).

#### 4.4. Validación ciega

Un modelo es generalmente entrenado maximizando su rendimiento sobre un conjunto de datos de entrenamiento. Sin embargo su eficacia se determina no por su rendimiento sobre los datos de entrenamiento, sino por su capacidad de generalización, es decir, habilidad de desempeñarse bien sobre datos no usados previamente para entrenar el algoritmo de aprendizaje. A este nuevo conjunto de datos de validación se les denomina datos “ciegos” o independientes. Supongamos que se dispone de un conjunto de medidas clínicas (por ejemplo, peso, frecuencia cardiaca, edad, hábito de fumar, etcétera) para un número de sujetos, así como si cada sujeto tiene o no una condición médica concreta (por ejemplo aterosclerosis). Es posible utilizar el conjunto de medidas clínicas de estos sujetos para entrenar un algoritmo de aprendizaje y predecir el riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, no interesa mucho conocer si el algoritmo predice con exactitud el riesgo de aterosclerosis en los sujetos usados para entrenar el modelo, puesto que ya se conoce de antemano cuáles de los mismos padecen la enfermedad. En la práctica, es mucho más importante que el modelo sea capaz de predecir el riesgo de padecer la enfermedad en futuros sujetos basado en sus medidas clínicas. Generalmente, no hay garantías de que el algoritmo con el error de entrenamiento (o de validación cruzada) más bajo tenga también el error de validación más bajo. En muchos casos, ocurre que el error de la validación cruzada es bajo, mientras que el error de la validación con datos ciegos es mucho mayor. Lo anterior se debe, a que muchos de los métodos estadísticos usados para crear un modelo ajustan los coeficientes o parámetros para minimizar el error del conjunto de entrenamiento (James et al., 2013). Así pues, es altamente recomendable evaluar la eficacia del modelo sobre un conjunto de datos ciegos.

El procedimiento de validación ciega (*blind-validation*) consiste en seleccionar de forma aleatoria un subconjunto de datos ciegos y reservarlos para evaluar el rendimiento del modelo final construido. El número  $m$  de observaciones del conjunto de datos de validación ciega ha de escogerse cuidando dejar un número suficiente de  $n - m$  observaciones con las cuales entrenar el algoritmo de aprendizaje. Como todo método o algoritmo estadístico, mientras más observaciones sean usadas para entrenar mejor comportamiento, siempre y cuando el método escogido sea adecuado para abordar el problema real. La validación ciega garantiza una mayor fiabilidad dado que ninguna de las observaciones del subconjunto ha sido usada para entrenar el modelo creado. Además es una buena manera para controlar el riesgo de sobreajuste. Por tanto, el error de la validación ciega constituye un estimador más robusto del rendimiento real de un modelo de predicción que el error de la validación cruzada.

#### 4.5. Otras cantidades para evaluar el rendimiento de los modelos

El error y/o *accuracy* de la validación incluso con datos ciegos, puede no ser un indicador fiable acerca del rendimiento real de un modelo de predicción (o clasificador). Cuando el número de observaciones de cada clase es muy diferente (es decir, clases desbalanceadas) puede producirse un sesgo en la clasificación hacia aquella clase con mayor número de observaciones. Suponiendo por ejemplo que se dispone de un conjunto de observaciones de las cuales 95 pertenecen a sujetos sanos y solo 5 a enfermos de aterosclerosis, el clasificador podría clasificar todas las observaciones como pertenecientes a sujetos sanos. El error en esta situación podría ser de un 5% (*accuracy* de 95%), pero en la práctica el clasificador podría tener una tasa de error de 0% para los sujetos sanos y un 100% de error para los enfermos de aterosclerosis. Claramente, el error no es capaz de proporcionar más detalles que la mera proporción de detecciones incorrectas.

Existen otras medidas que brindan una mejor descripción del comportamiento real de un modelo de predicción. Entre estas tenemos los valores de:

- **Verdaderos positivos (VP):** indica la presencia de una condición (por ejemplo enfermedad) que realmente existe.
- **Verdaderos negativos (VN):** indica la no presencia de una condición que realmente no está presente.
- **Falsos positivos (FP):** error (tipo I) que se comete al indicar la presencia de una condición cuando en realidad dicha condición no está presente.
- **Falsos negativos (FN):** error (tipo II) que se comete al indicar la no presencia de una condición cuando en realidad dicha condición existe.

Es habitual reportar los valores VP, VN, FP y FN en forma de una tabla denominada tabla de confusión:

Tabla confusión

		predicción	
		si	no
real	si	VP	FN
	no	FP	VN

Figura 4.5. Ejemplo de tabla de confusión.

A partir de los valores anteriores podemos calcular otras cantidades de interés:

- **Sensibilidad (SE):** indica la capacidad del modelo de predicción para dar como casos positivos los casos que realmente tienen una determinada condición (enfermedad). Es decir, caracteriza la capacidad del clasificador para identificar la presencia de una determinada enfermedad en casos que realmente existe (sujetos enfermos). Por ejemplo, un modelo de predicción con un valor de sensibilidad de 80% detecta correctamente el 80% de los sujetos enfermos (verdaderos positivos) pero un 20% de sujetos enfermos no se detectan (falsos negativos). Se calcula como la relación:

$$SE = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.13)$$

- **Especificidad (SP):** indica la capacidad de un modelo de predicción para dar como casos negativos los casos que realmente no tienen una determinada condición (sujetos sanos). Es decir, caracteriza la capacidad del modelo para identificar la ausencia de una determinada enfermedad en sujetos sanos. Por ejemplo, un modelo de predicción con un 80% de especificidad detecta correctamente el 80% de los sujetos sanos (verdaderos negativos) pero un 20% de sujetos sanos se detectan incorrectamente como enfermos (falsos positivos). Se calcula como la relación:

$$SP = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.14)$$

En la práctica médica es de interés obtener tanto un valor alto de sensibilidad como un valor alto de especificidad. Un modelo de predicción muy sensible (alta sensibilidad) será útil por ejemplo en aquellos casos en los que no detectar una enfermedad (falso negativo) puede resultar fatal para los enfermos. Por otra parte, un modelo de predicción muy específico (alta especificidad) puede ser útil cuando por ejemplo el hecho de diagnosticar a un paciente de una enfermedad que no tiene (falso positivo) pueda acarrearle graves daños físicos, psíquicos o económicos.

Otras medidas cuyo uso resulta más interesante desde el punto de vista clínico son:

- **Valor predictivo positivo (VPP):** indica la probabilidad de tener una determinada condición si la salida del modelo de predicción es positiva. Es decir, responde a la pregunta de, ¿cuán probable es que el sujeto tenga la condición, atendiendo a que el modelo de predicción así lo indica? Por tanto,

se puede estimar a partir de la proporción de sujetos con una salida positiva que finalmente resultan tener la condición,

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.15)$$

- **Valor predictivo negativo (VPN):** indica la probabilidad de no tener una determinada condición si la salida del modelo de predicción es negativa. Es decir, responde a la pregunta de, ¿cuán probable es que el sujeto no tenga la condición, atendiendo a que la salida del modelo de predicción es negativa? Por tanto, se puede estimar como la relación entre el número de sujetos que realmente no tienen la condición y el total de sujetos para los que la salida del modelo es negativa,

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN} \quad (4.16)$$

En esta tesis se utilizarán todas las medidas anteriores, prestando especial atención a las medidas SE, SP, VPP y VPN, para desde un punto de vista clínico, tener un conocimiento más completo sobre la utilidad del modelo de predicción creado.

## 4.6. Selección de variables o características

El rendimiento de un modelo de predicción generalmente empeora cuando se tiene un espacio de muy alta dimensión donde muchas de las variables son irrelevantes o están correlacionadas entre sí. Anteriormente se ha indicado que la alta dimensionalidad en los datos incrementa el riesgo de sobreajuste. La selección de variables, o selección de características (del inglés, *feature selection*), es una estrategia útil para reducir la dimensión del conjunto de datos y mejorar la tasa de acierto, fundamentalmente cuando el número de observaciones es limitado, controlando así el riesgo de sobreajuste. La reducción de la dimensionalidad también reduce el coste computacional y la complejidad del modelo. El clasificador resultante será más simple, rápido y consumirá menos memoria.

### 4.6.1. Análisis de componentes principales para reducción de dimensión

El análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés) es una técnica de aprendizaje no supervisado, muy conocida y ampliamente utilizada en numerosos campos. PCA es comúnmente usado como una herramienta para el análisis exploratorio (visualización) de datos o como una etapa de pre-procesamiento previo al uso de técnicas de aprendizaje supervisado.

Brevemente, dada la matriz  $\mathbf{X}$  (definida en 4.1) que representa el conjunto de datos, la técnica resume la mayor parte de la información contenida en el conjunto de las  $p$  variables correlacionadas en un nuevo conjunto de  $d$  variables no correlacionadas (donde  $d < p$ ), llamadas componentes principales (CPs). Las componentes principales se ordenan en función de la cantidad de información del conjunto de datos

que retienen (de mayor a menor información). El reto está en encontrar el número mínimo de componentes principales que capture la mayor cantidad de información posible. La proporción de varianza explicada (PVE) por cada componente principal, es una cantidad útil para cuantificar cuánta información del conjunto de datos original se pierde al proyectar las observaciones en un espacio de menor dimensión representado por las  $M$  primeras componentes principales. Existe una numerosa literatura que explica detalladamente los fundamentos matemáticos de la técnica. En esta tesis, por tanto, no consideramos necesario entrar en tales explicaciones. Sin embargo, los lectores interesados en esta parte pueden consultar por ejemplo la referencia James et al. (2013).

En este trabajo, PCA será usado como una etapa de “filtrado de datos” previo a SVM, para reducir la dimensionalidad. En tal caso, se usarán las  $M$  primeras componentes principales como variables de entrada al modelo de predicción, en lugar de usar el conjunto  $p$  de variables originales,  $M < p$ .

#### **4.6.2. Filtrado con prueba estadística univariante y selección de variables secuencialmente**

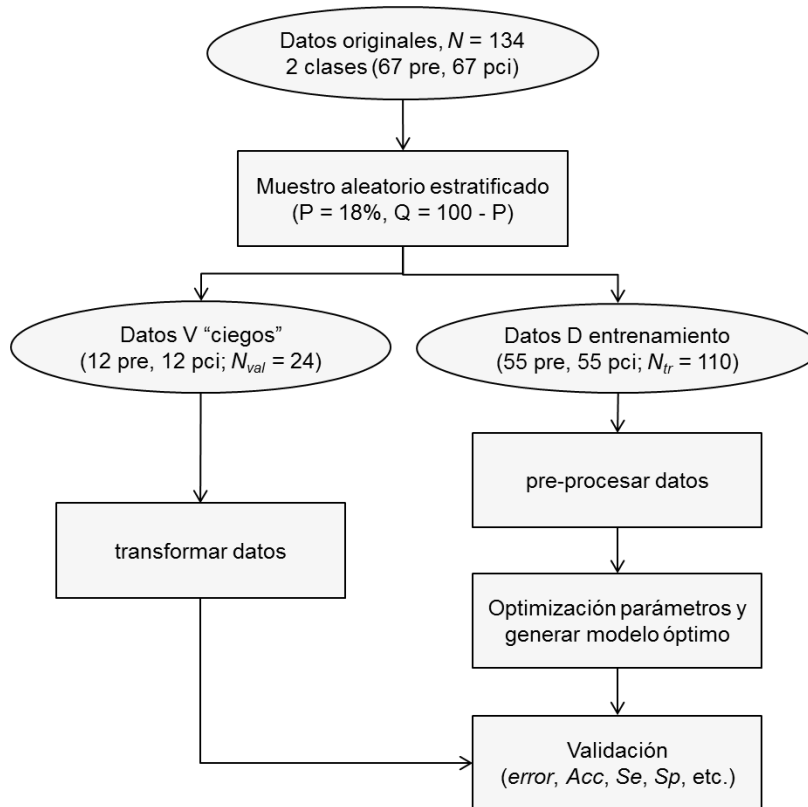
PCA puede ser una vía para solucionar el problema de la dimensionalidad. Sin embargo, el modelo resultante será menos interpretable pues se utiliza para su construcción un nuevo espacio de variables, el de las componentes principales, diferente al de las variables de entrada originales, no siendo posible identificar claramente cuál componente principal está relacionada con una variable de entrada en particular.

Existen varias estrategias de selección de variables. Una de éstas consiste en utilizar una metodología de filtrado basada en una prueba estadística univariante sobre las variables por separado para evaluar la efectividad de cada una al separar las clases. A continuación, las variables se ordenan en función de su poder discriminatorio dado por el  $p$ -valor resultante o por el valor del estadístico de contraste de la prueba empleada. De la lista de variables ordenadas se pueden seleccionar algunas de éstas para construir el modelo. El reto del método consiste precisamente en determinar cuántas variables son necesarias. Una vía simple y rápida para esto puede ser observar la evolución del error de la validación sobre datos ciegos en función del número de variables seleccionadas, pero, tiene la desventaja de que no considera la posible interacción entre las variables. Otra vía más eficiente que sí considera la interacción entre las variables y la información redundante que puede existir es utilizar un algoritmo de selección de características secuencialmente, bien hacia adelante (*forward search*), hacia atrás (*backward search*), o la combinación de ambos. Es precisamente una estrategia similar a esta última vía la usada en esta tesis.

#### **4.7. Aplicación de SVM al problema de detección de isquemia de miocardio**

Para construir el modelo de predicción, se utiliza una máquina de soporte vectorial con una función kernel de base radial Gaussiana, atendiendo a las recomendaciones mencionadas en apartados anteriores. Se siguen 3 estrategias para construir el modelo: (1) filtrado simple con un test estadístico univariante para identificar las variables significativas y SVM a partir de estas, **S-SVM**; (2) reducción de dimensión con

PCA seguido de SVM, **PCA-SVM**; y (3) selección eficiente de las variables estadísticamente significativas más importantes, con un algoritmo de búsqueda hacia adelante y SVM, **FS-SVM**. Por tanto, existen 3 modelos de predicción diferentes. Los modelos se comparan a fin de determinar la mejor estrategia. La figura 4.6 presenta la metodología general seguida para construir el modelo de predicción, la cual se explica en detalles a lo largo de este apartado.



**Figura 4.6.** Diagrama en bloques de la metodología seguida para crear el modelo de predicción. Nótese que el número de observaciones destinadas para validar fue de  $N_{val} = 24$  (es decir, un valor  $P \approx 18\%$  del total), y el número de observaciones para entrenar el algoritmo fue de  $N_{tr} = 110$  ( $Q \approx 82\%$  de  $N$ ). El bloque “pre-procesar datos” aplica una transformación Z-score, una combinación de Z-score + PCA, o una selección de variables con una prueba estadística univariante, según sea la estrategia seguida para construir el modelo de predicción. El bloque “transformar datos” aplica en consecuencia la correspondiente transformación.

#### 4.7.1. Descripción del conjunto de datos

A partir de la base de datos STAFF III, se utilizan un total de 67 sujetos, seleccionados según los criterios mencionados en el capítulo anterior. Para cada paciente se dispone de un total de  $p = 54$  medidas no invasivas derivadas de la señal de ECG de alta resolución durante los períodos pre-pci y pci. Por tanto, el conjunto de datos original está compuesto por un total de  $N = 134$  observaciones  $p$ -dimensionales que pertenecen a una de dos clases posibles (pre\_pci y pci) balanceadas en cuanto al número de observaciones se refiere. Las medidas consideradas son (ver tabla 3.3 para detalles específicos):

- El nivel del segmento ST medido sobre la señal vectorcardiograma, STVM60; dimensión 1.
- El vector de diferencias del QRS, QRSVD; dimensión 1.



- La amplitud de la onda R en cada una de las derivaciones, ampR; dimensión 12.
- La suma de ampR de todas las derivaciones; dimensión 1.
- El área del complejo QRS en cada una de las derivaciones, QRSA; dimensión 12.
- La suma del QRSA de todas las derivaciones, Sum\_QRSA; dimensión 1.
- El nivel del segmento ST en cada derivación, ST60; dimensión 12.
- La suma del ST60 de todas las derivaciones, Sum\_ST60; dimensión 1.
- El valor RMS del latido promedio filtrado en la banda de 150 – 250 Hz, HFQRS; dimensión 12.
- La suma del valor RMS de todas las derivaciones, Sum\_HFQRS; dimensión 1.

La definición de cada una de estas medidas y su interés desde el punto de vista clínico ha sido explicada en el capítulo anterior.

#### **4.7.2. Descripción de la metodología**

##### *4.7.2.1. Selección de los subconjuntos de entrenamiento y validación*

Las observaciones del conjunto de datos original se subdividen aleatoriamente en dos subconjuntos. Un subconjunto de entrenamiento  $D$  que se utilizará para crear el modelo de predicción y un subconjunto de validación  $V$  que se reservará para validar el modelo final creado, tal como se aprecia en el flujograma de la figura 4.6. El número de observaciones en cada subconjunto se escoge tal que aproximadamente el 20% de las observaciones se destinan a validación, mientras que el 80% restante se destinan a entrenamiento. En la conformación de ambos subconjuntos se ha asegurado que las clases dentro de cada uno de los mismos estén balanceadas. Esto último es muy importante para evitar un sesgo en la predicción hacia la clase con mayor número de observaciones.

##### *4.7.2.2. Pre-procesamiento de los datos*

Se realiza un pre-procesamiento a los datos. La transformación Z-score se aplica a las 3 estrategias. En la estrategia PCA-SVM, la transformación Z-score se realiza previo al cálculo de las componentes principales. El método de selección secuencial de las variables estadísticamente significativas más importantes puede considerarse como una etapa de pre-procesamiento, por tanto es incluido también en este apartado. A continuación se describe en detalles cada uno de estos tipos de pre-procesamiento.

##### *Transformación Z-score*

Durante la fase de entrenamiento, los datos de entrenamiento son estandarizados para tener media cero y desviación estándar unidad,

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (4.17)$$

donde  $\mu$  es la media y  $\sigma$  es la desviación estándar. A este tipo de pre-procesamiento se le conoce también como transformación Z-score.

El objetivo de este pre-procesamiento es expresar las variables en el mismo rango de medida, y evitar que el algoritmo dé mayor peso a las variables con mayor magnitud. Lo cual facilita la convergencia del algoritmo de aprendizaje y mejora la tasa de acierto. En consecuencia, los datos de validación son escalados de la misma manera, pero con los valores de media y desviación estándar de los datos de entrenamiento, para ser consistentes (ver figura 4.6).

#### *Transformación con PCA*

El procedimiento para pre-procesar con PCA los datos es el siguiente:

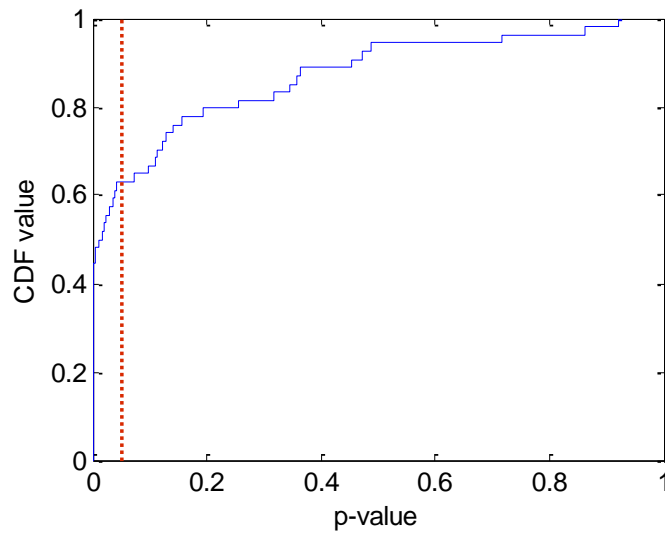
- 1- Realizar un PCA a la matriz de datos de entrenamiento  $\mathbf{L}$  para generar la matriz de *loadings*  $\mathbf{W}$  de dimensión  $p \times p$ .
- 2- Transformar los datos de entrenamiento en una matriz de componentes principales,  $\hat{\mathbf{L}} = \mathbf{LW}$  de dimensión  $n \times p$  ( $n$  es el número de observaciones).
- 3- Construir un modelo de predicción a partir de las  $M$  primeras componentes principales.
- 4- Transformar los datos de prueba  $\mathbf{T}$  usando la matriz de *loadings* generada a partir de los datos de entrenamiento,  $\hat{\mathbf{T}} = \mathbf{TW}$
- 5- Aplicar el modelo creado a los datos de prueba transformados.
- 6- Repetir los pasos 1 – 5 para cada iteración de la validación cruzada.

Antes de realizar el PCA los datos de entrenamiento son estandarizados según (4.17). Los datos de prueba son escalados consecuentemente, utilizando los valores  $\mu$  y  $\sigma$  de los datos de entrenamiento. La secuencia de pasos anterior corresponde a una repetición del procedimiento de validación cruzada de  $k$  iteraciones. Es importante recordar que la metodología usada en esta tesis para la optimización de parámetros conlleva repetir el procedimiento de validación cruzada de  $k$  iteraciones un total de  $Nrep$  veces. El número óptimo de componentes principales a utilizar para crear el modelo de predicción final será un parámetro más a optimizar.

#### *Selección secuencial de las variables más importantes*

Se utiliza el  $p$ -valor de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon como criterio univariante de selección. Solo las variables para las cuales el  $p$ -valor es menor que un nivel de significancia predefinido ( $\alpha = 0.05$ ) serán consideradas. El gráfico (figura 4.7) de la función de distribución acumulada (*cumulative distribution function*, CDF) de los  $p$ -valores permite tener una idea general acerca de cuan efectiva es cada variable para separar las clases. De acuerdo a dicha figura, aproximadamente un 63% de las variables tienen un  $p$ -valor inferior a 0.05; es decir, 34 variables del total de 54 variables tienen una potencia discriminatória estadísticamente relevante. Además,

aproximadamente el 40% de las variables (es decir, 21 variables) tienen una potencia discriminatoria fuerte ( $p$ -valor  $< 0.001$ ).



**Figura 4.7.** CDF de los  $p$ -valores. La línea discontinua trazada para un  $p$ -valor = 0.05 representa el punto de corte (*cutoff*).

A continuación, las variables estadísticamente significativas son ordenadas de acuerdo a su potencia discriminatoria (de mayor a menor). La selección del conjunto final de variables para construir el modelo se realiza mediante un procedimiento de optimización con validación cruzada de  $k = 5$  iteraciones, utilizando además un algoritmo de selección secuencial hacia adelante (*forward search*). El algoritmo va adicionando secuencialmente las variables hasta satisfacer unas determinadas condiciones (un mínimo en el error de validación cruzada). El conjunto de entrenamiento es usado para seleccionar las variables y ajustar el modelo SVM; mientras que el conjunto de validación (el de datos ciegos) es usado para evaluar el rendimiento del modelo con las variables finalmente seleccionadas, en teoría las más importantes. Todo el procedimiento anterior permite considerar la interacción que existe entre cada una de las variables y su efecto sobre el rendimiento del modelo.

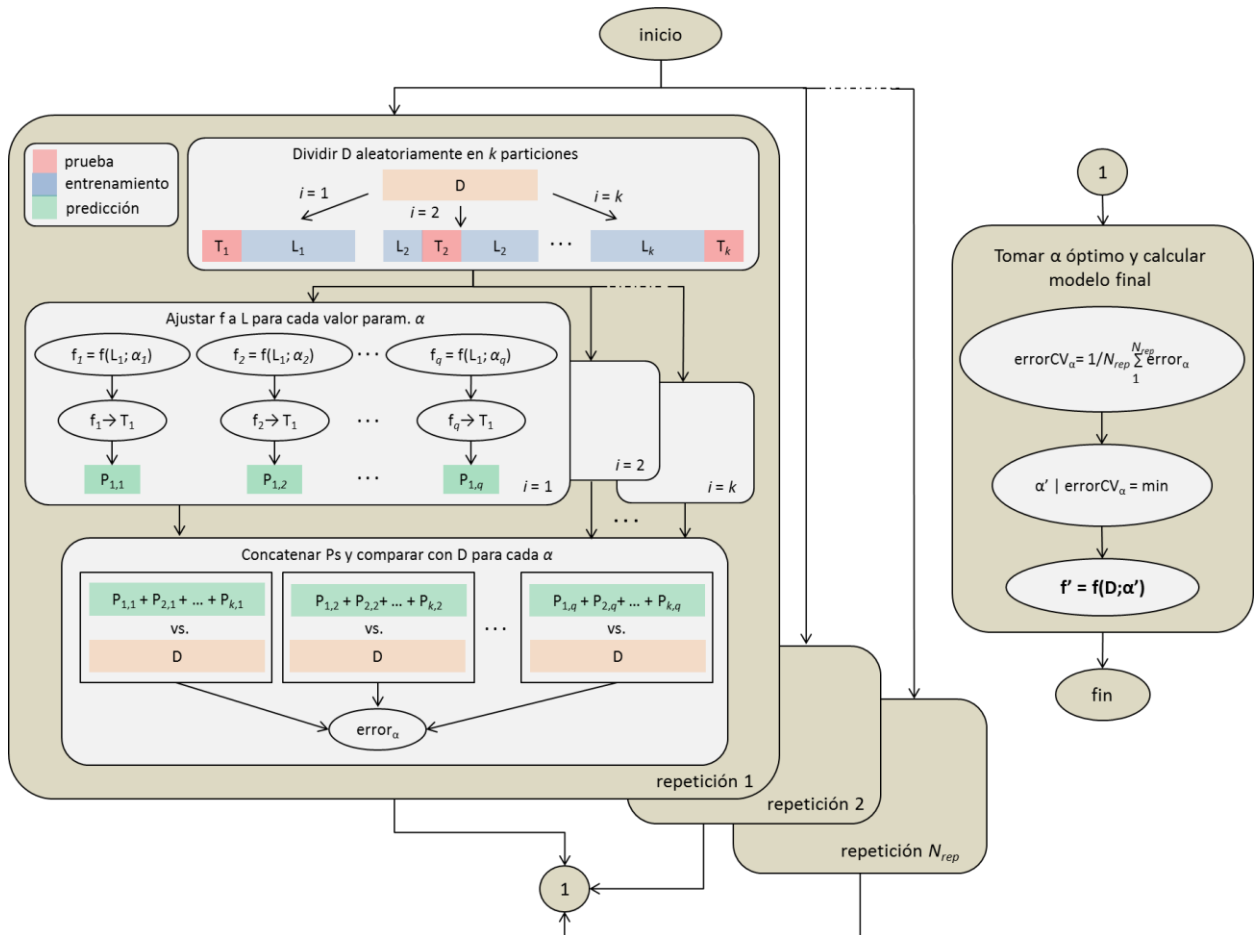
#### 4.7.2.3. Optimización de los parámetros del algoritmo y obtención del modelo de predicción final

Se utiliza el método de búsqueda en rejilla con validación cruzada de  $k$  iteraciones repetida para optimizar (o ajustar) los parámetros del algoritmo SVM y generar el modelo de predicción final. Dicho método consta de la secuencia de pasos representados en la figura 4.8, y que se describen en detalle a continuación. Partiendo del subconjunto de observaciones de entrenamiento  $D$  definido en 4.7.2.1, el mismo se subdivide aleatoriamente en  $k$  particiones para validación cruzada. Para cada partición, se define un subconjunto  $L$  de entrenamiento y un subconjunto  $T$  de prueba. Para cada valor  $q$  del parámetro  $\alpha$  o combinación de varios parámetros se genera un modelo de predicción  $f$  a partir del subconjunto  $L$ ,  $f_q = f(L; \alpha_q)$ . El modelo generado para cada  $q$  se aplica al subconjunto  $T$ ,  $f_q \rightarrow T$ , y se almacenan las predicciones  $P$ . Al cabo de  $k$  iteraciones, cada observación del subconjunto  $D$  ha sido usada una única vez como prueba. Las predicciones sobre cada subconjunto  $T$  y cada  $q$  se concatenan y se contrastan con  $D$

para obtener una medida del error del ajuste,  $error_q$ . Todo lo anterior se repite un total de  $N_{rep}$  veces, con una subdivisión aleatoria de  $D$  en  $k$  particiones diferentes cada vez. Se promedian los  $N_{rep}$  errores de cada valor de  $\alpha$ ,  $errorCV_\alpha$ . El mejor valor de  $\alpha$  (o mejor combinación de valores si existe más de un parámetro) se determina tal que la distribución de error resultante es mínima,  $\alpha' \mid errorCV_\alpha = \min$ . El modelo de predicción final es resultado de entrenar nuevamente el algoritmo SVM utilizando el mejor valor (o valores) del parámetro y sobre el subconjunto de entrenamiento  $D$  en su totalidad,  $f' = f(D; \alpha')$ .

El valor de  $k$  escogido es 5, atendiendo a lo indicado en el apartado 4.3. El número de observaciones en los subconjuntos  $L$  y  $T$  en cada partición es de 88 y 22 respectivamente. El procedimiento de validación cruzada se repite un total de  $N_{rep} = 25$  veces. Los parámetros del algoritmo SVM a optimizar son dos: el parámetro  $\sigma$  del kernel RBF, y el parámetro  $C$  de margen blando. La rejilla de búsqueda para determinar la combinación óptima de  $(C, \sigma)$  está formada por una secuencia de valores exponencialmente crecientes,  $C = \{2^{-5:0.5:10}\}$  y  $\sigma = \{2^{-5:0.5:13}\}$ , rango éste similar al usado en otros trabajos (Hsu et al., 2010; Varma y Simon, 2006). Por tanto, se exploran un total de 1147 pares por validación cruzada. Cuando se utiliza PCA como método de pre-procesamiento, se optimiza un tercer parámetro, el número mínimo  $M$  de componentes principales a utilizar como entradas del algoritmo SVM. En este caso, el rango de valores es  $M = \{1:12\}$ , dando lugar a un total de 13764 combinaciones de  $(C, \sigma, M)$  a explorar. En el caso de la metodología de filtrado univariante combinada con el algoritmo de selección hacia adelante, el procedimiento de búsqueda en rejilla se modifica ligeramente. La exploración secuencial se detiene cuando se encuentra el primer mínimo local en la función error, no siendo necesario explorar las 34 variables estadísticamente significativas preseleccionadas.

Durante la etapa de optimización con validación cruzada, el pre-procesamiento se realiza sobre cada subconjunto de entrenamiento  $L$ . Cada subconjunto de prueba  $T$  se transforma en consecuencia para representarlo en el mismo espacio que el conjunto de entrenamiento transformado. En la etapa de construcción del modelo final, el pre-procesamiento se realiza sobre el subconjunto de entrenamiento  $D$ .



**Figura 4.8.** Esquema del procedimiento de búsqueda en rejilla con validación cruzada de  $k$  iteraciones repetida para la selección de los valores óptimos de los parámetros y obtención del modelo de predicción final. En la figura,  $\alpha$  se refiere a un parámetro cualquiera o una combinación de varios.  $\alpha'$  es el valor o combinación de valores óptimos.

#### 4.7.2.4. Validación del modelo de predicción final

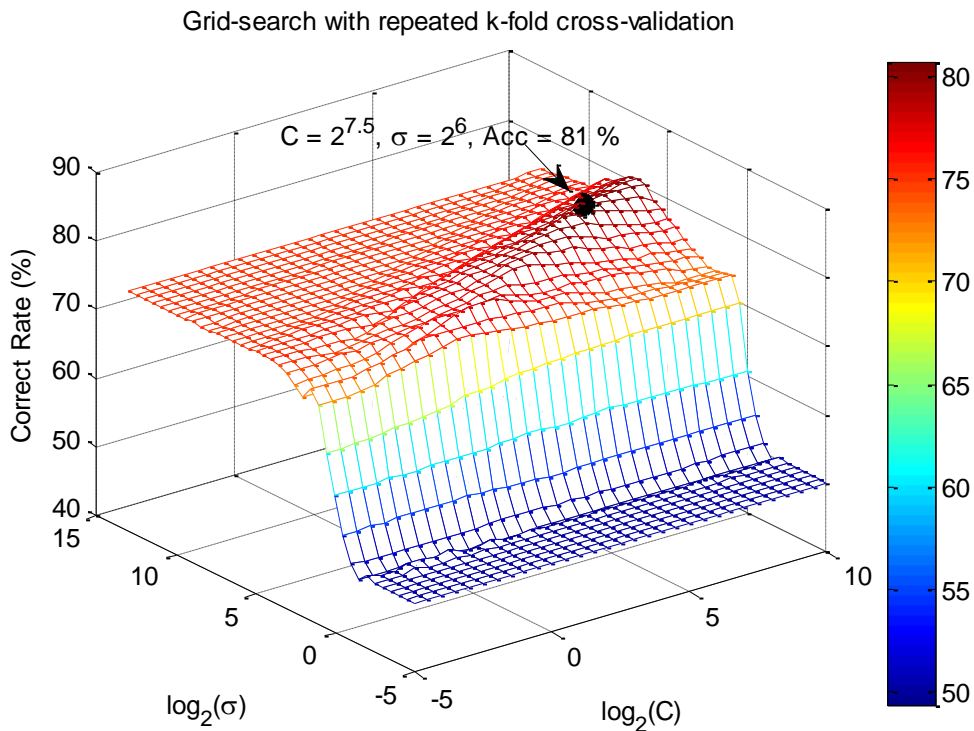
Esta parte se realiza a partir del subconjunto  $V$  de datos ciegos. Previamente, el subconjunto se transforma según el tipo de pre-procesamiento realizado sobre el subconjunto  $D$  de entrenamiento. El rendimiento del modelo de predicción final es evaluado utilizando el error de predicción, la tasa de acierto, así como las cantidades presentadas en el apartado 4.5.

## 4.8. Resultados y discusión

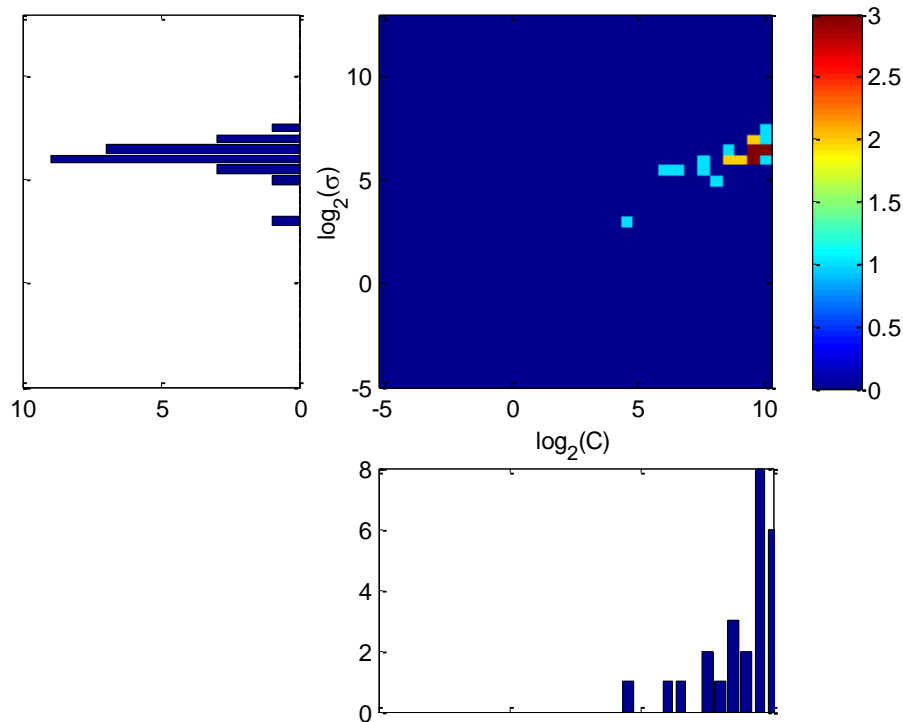
A continuación se presentan los resultados obtenidos con las diferentes estrategias de construcción del modelo de predicción final.

En la figura 4.9 se observa el resultado de la optimización de los parámetros por medio del método de validación cruzada de  $k$ -iteraciones repetida para una de las particiones entrenamiento/validación ensayadas. Para el resto de particiones ensayadas se encontró un patrón similar al mostrado en la figura. Se observa que la función tasa de acierto,  $Acc$ , es bastante plana cerca del valor máximo a lo largo del eje  $X$  donde están representados los valores del parámetro  $C$ . Por tanto, en el conjunto de datos analizado, la tasa de acierto de la validación cruzada parece ser más sensible al parámetro  $\sigma$  de la función kernel RBF

que al parámetro de margen  $C$ . Por su parte, la figura 4.10 muestra la distribución de la mejor combinación de valores  $C$  y  $\sigma$  encontrados para las diferentes particiones entrenamiento/validación ensayadas, así como los histogramas de los valores de ambos parámetros. El valor óptimo del parámetro  $\sigma$  tuvo menos variabilidad que el valor óptimo de  $C$ . La moda de los valores de  $C$  fue  $2^{9.5}$ , mientras que para  $\sigma$  fue  $2^6$ .



**Figura 4.9.** Tasa de acierto (*accuracy*) de la validación cruzada en función de los parámetros  $\sigma$  y  $C$  durante el procedimiento de optimización por el método de búsqueda en rejilla con validación cruzada de  $k = 5$  iteraciones repetida ( $Nrep = 25$ ). El valor de  $Acc$  indicado representa el promedio sobre las 25 repeticiones de la validación cruzada para una partición entrenamiento/validación en particular de todas las ensayadas.



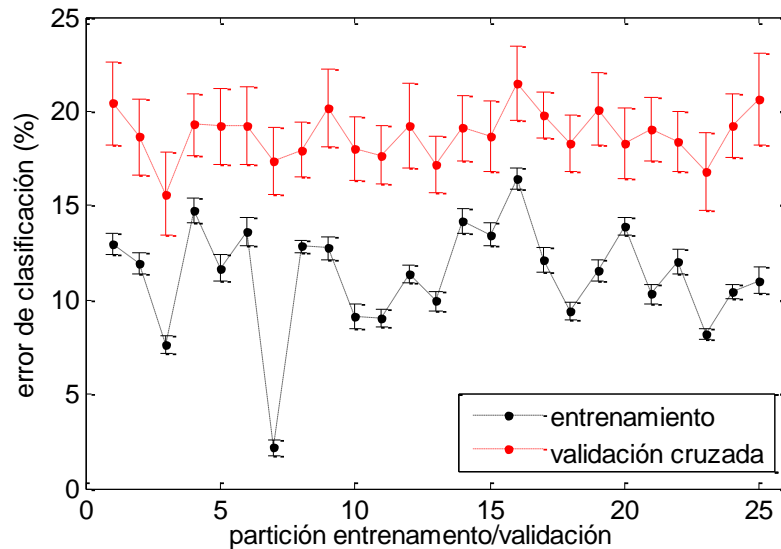
**Figura 4.10.** Mapa de la distribución de valores de la mejor combinación de parámetros  $(C, \sigma)$  encontrada y los histogramas. Los resultados representados corresponden a la estrategia S-SVM en las 25 particiones ensayadas.

#### 4.8.2. Cuantificación de la calidad del ajuste y de la capacidad de generalización de los modelos en términos del error de clasificación

Adicionalmente, en esta tesis se ha hecho un estudio de la variabilidad del error de la validación cruzada (figura 4.11) resultado de escoger diferentes particiones entrenamiento/prueba del subconjunto de datos  $D$ . Este tema ha sido poco explorado en la literatura, presumiblemente por el alto coste computacional que conlleva (Krstajic et al., 2014). El interés de dicha figura es evaluar exclusivamente la calidad del entrenamiento y cómo se afecta por el hecho de tener conjuntos de entrenamiento/prueba diferentes. Pero, no es apropiada para evaluar el rendimiento final del modelo de predicción, lo cual se realiza a partir del subconjunto  $V$  de datos de validación ciega. Para desarrollar este apartado se han utilizado los resultados de la estrategia S-SVM, la cual no necesariamente es la mejor. Los resultados de las estrategias PCA-SVM y FS-SVM fueron diferentes pero tuvieron una tendencia similar a la de S-SVM descrita en este apartado.

La variabilidad en la tasa de error de la validación cruzada para el conjunto de modelos generados con la mejor combinación de parámetros fue baja y además similar en los diferentes subconjuntos de entrenamiento, siendo en promedio de un 1.8% de desviación estándar. Lo cual muestra la robustez de la metodología de validación cruzada frente a diferentes particiones de entrenamiento/prueba del subconjunto de entrenamiento. Además, el hecho de que la variabilidad sea similar entre los diferentes subconjuntos de entrenamiento indica la buena calidad del ajuste de parámetros realizado. El error de entrenamiento por su parte está en línea con lo esperado. Los valores de éste fueron menores que los del

error de la validación cruzada puesto que es resultado de aplicar el modelo sobre la misma partición de entrenamiento utilizada para ajustar sus parámetros, siendo además la variabilidad del error muy pequeña (aproximadamente un 0.6 % de desviación estándar) y similar en todos los subconjuntos de entrenamiento.



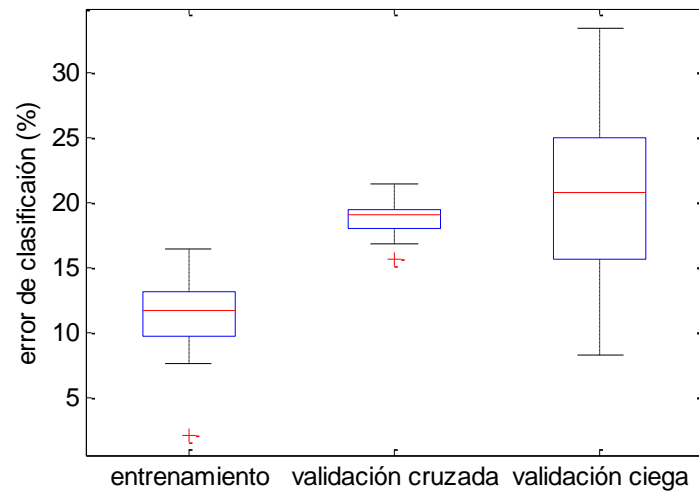
**Figura 4.11.** Media y desviación estándar del error de clasificación en entrenamiento y en validación cruzada. Los valores representados se han calculado sobre las  $N_{rep} = 25$  repeticiones del procedimiento de validación cruzada de  $k$  iteraciones, y para cada una de los diferentes 25 subconjuntos de entrenamiento  $D$ . Los resultados representados corresponden a la colección de modelos generados siguiendo la estrategia S-SVM.

En la práctica habitual, el error de la validación cruzada es el resultado de promediar los errores de predicción de las  $k$  iteraciones. Sin embargo, el procedimiento de validación cruzada implementado en esta tesis no requiere realizar tal promediado, sino que, como hemos apuntado en el apartado 4.7.2.3, las predicciones del subconjunto de prueba en cada iteración simplemente se concatenan y se calcula una única medida de la calidad del ajuste. Lo cual evita introducir cierta cantidad de sesgo en caso de existir una partición entrenamiento/prueba muy afortunada (o desafortunada).

En la figura 4.12 se presenta una descripción más detallada acerca de la distribución del error en entrenamiento, en validación cruzada y en validación con datos ciegos, evaluado sobre las 25 particiones diferentes de entrenamiento/validación. En promedio, el error de clasificación con datos ciegos fue de un 20.8 %, ligeramente mayor que el valor obtenido para el error promedio en validación cruzada (19.1 %), como cabía esperar. La variabilidad de dicho error sin embargo fue más alta (25 % de rango) que la observada en entrenamiento y en validación cruzada. Esta relativa alta variabilidad intuimos que es debido a la poca resolución en la función de error debido al poco número de observaciones incluidas en el subconjunto de validación (24 en total, 12 en pre\_pci y 12 en pci). Nótese que cada observación clasificada erróneamente representa una variación en el error de validación con datos ciegos de un 4.16 %. La capacidad de generalización de los modelos, si bien muestra valores poco optimistas, está en correspondencia con lo observado para el subconjunto de datos de entrenamiento. No obstante, existen



medidas más apropiadas que el error de clasificación para caracterizar la capacidad de generalización de un modelo.

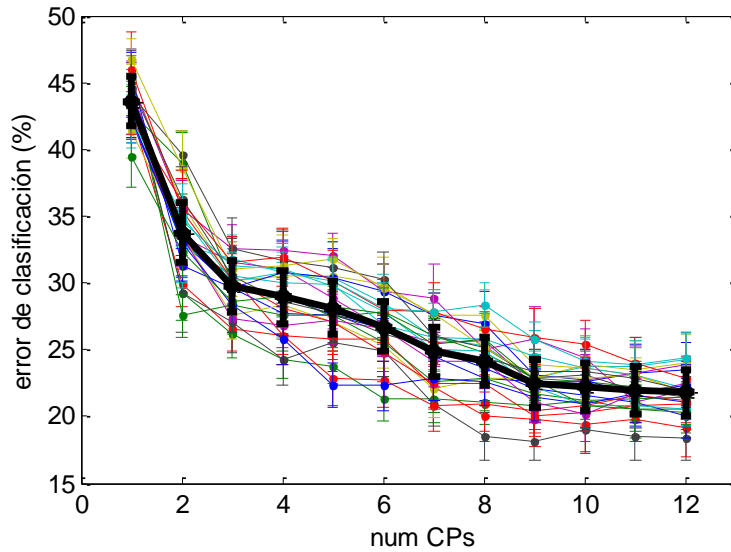


**Figura 4.12.** Distribución del error medio en entrenamiento ( $err_{Tr}$ ) y validación cruzada ( $err_{CV}$ ) y del error de la validación con datos ciegos ( $err_{Val}$ ) sobre las 25 particiones entrenamiento/validación ensayadas. Los resultados representados corresponden a la colección de modelos generados siguiendo la estrategia S-SVM.

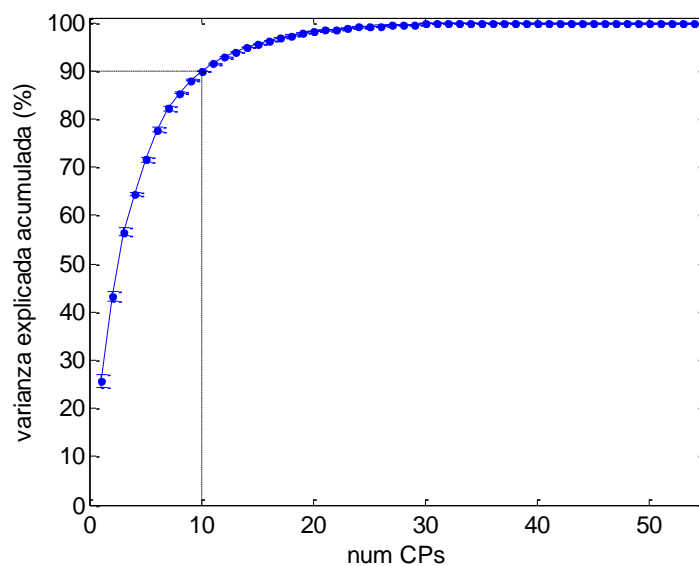
#### 4.8.3. Determinación del número de componentes principales en la estrategia PCA-SVM

Como se ha indicado en apartados anteriores, el número de componentes principales a incluir en el modelo final ha sido un parámetro más a optimizar. La figura 4.13 muestra los resultados del procedimiento de optimización con validación cruzada de  $k$  iteraciones repetida. En cada subconjunto de entrenamiento ensayado, representado por cada una de las curvas (en trazo fino), el error de clasificación en validación cruzada disminuyó con la inclusión de nuevas componentes principales al modelo. Además, la variabilidad del error resultado de las 25 repeticiones de la validación cruzada fue baja. Para la mayoría de estos subconjuntos, el valor del error se estabilizó a partir de la novena componente principal aproximadamente; en algunos incluso antes. El error promedio sobre los errores de los 25 diferentes subconjuntos de entrenamiento, representado por el trazo grueso, muestra la calidad en el ajuste del parámetro cuando se utilizan subconjuntos de entrenamiento diferentes.

La figura 4.14 muestra el promedio de la varianza explicada acumulada en función del número de componentes principales obtenidas para los 25 subconjuntos de entrenamiento utilizados para construir el modelo final de predicción. El número promedio de componentes principales óptimo fue de 10. La varianza explicada acumulada para este número de componentes principales fue del 90 %. Se consiguió reducir la dimensión del conjunto de datos, pasando de 54 variables a solo 10 componentes principales que retienen el 90% de la varianza total del conjunto de datos, reduciendo por tanto el potencial riesgo de sobreajuste cuando existe un elevado número de variables en comparación con el número de observaciones disponibles.



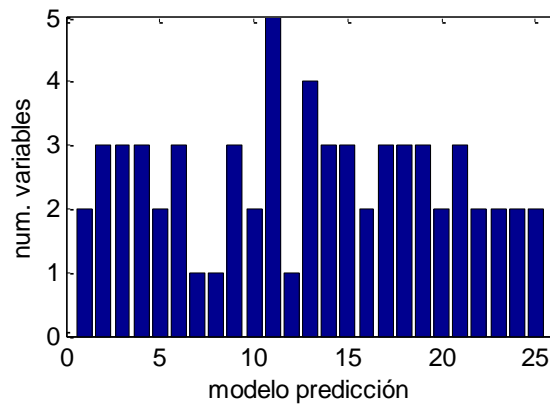
**Figura 4.13.** Curva de la distribución del error de clasificación en validación cruzada en función del número de componentes principales para la mejor combinación de  $(C, \sigma)$ . Cada curva representa la distribución promedio (sobre las  $N_{rep} = 25$  repeticiones de la validación cruzada) de las 25 diferentes particiones entrenamiento/validación ensayadas. En trazo grueso se representa la curva de la distribución de error promedio sobre las 25 particiones.



**Figura 4.14.** Varianza explicada acumulada promedio sobre los 25 subconjuntos de entrenamiento ensayados. Se indica con líneas discontinuas el promedio del número óptimo de componentes principales utilizadas para construir el modelo de predicción final, así como el valor de varianza acumulada promedio para este número de componentes.

#### 4.8.4. Determinación del número de variables más importantes en la estrategia FS-SVM

En promedio, las variables estadísticamente significativas más importantes fueron QRSVD, STVM60 y Sum\_HFQRS, por este mismo orden. La variable QRSVD fue seleccionada en todas las particiones ensayadas, STVM60 en 19 de las particiones (76% de las veces) y Sum\_HFQRS en 12 ocasiones (48%). La figura 4.15 resume el número máximo de variables seleccionadas en cada partición ensayada.



**Figura 4.15.** Número de variables estadísticamente significativas seleccionadas como las más importantes para construir el modelo de predicción final en las diferentes particiones ensayadas.

#### 4.8.5. Selección de la mejor estrategia para obtener el modelo de predicción de isquemia

La tabla 4.1 resume los valores de error para cada una de las estrategias seguidas, así como también los valores de SE, SP, VPP y VPN. Estas últimas cuatro medidas, tal como se ha indicado en el apartado 4.5, son más apropiadas para caracterizar el rendimiento final de los modelos.

**Tabla 4.1.** Percentiles 50(25, 75) en (%) calculado sobre las 25 particiones de entrenamiento/validación ensayadas para cada una de las metodologías seguidas.

	S-SVM	PCA-SVM	FS-SVM
errTr	11.7(9.8, 13.1)	13.8(8.6, 18.1)	11.1(9.9, 11.9)
errCV	19.1(18.0, 19.4)	21.2(20.4, 22.1)	11.7(10.2, 12.5)
errVal	20.8(15.6, 25.0)	25.0(20.8, 29.2)	12.5(8.3, 16.7)
SE	75.0(58.3, 83.3)	75.0(58.3, 77.1)	83.3(75.0, 91.7)
SP	83.3(81.3, 93.8)	75.0(66.7, 83.3)	91.7(83.3, 91.7)
VPP	84.6(78.4, 93.2)	75.0(69.1, 80.5)	90.9(83.0, 92.3)
VPN	76.9(68.2, 83.7)	75.0(66.7, 77.1)	85.7(80.0, 91.7)

Los valores de SE, SP, VPP y VPN reportados en la tabla parecen no ser muy altos. Sin embargo, esto puede deberse al reducido número de observaciones que conforman el subconjunto de validación y no tanto a la habilidad de los modelos para separar observaciones de clases diferentes. Es importante señalar que el disponer de pocas observaciones es una situación más nociva para el cálculo de las medidas de SE y SP que para el cálculo del error de clasificación. En este caso, la resolución es menor, en torno a un 8%, pues dichas medidas se calculan sobre cada clase del subconjunto de datos.

La mejor estrategia resultó ser la de selección de variables secuencialmente como era de esperar. Los valores de las cantidades obtenidas son bastante buenos teniendo en cuenta el reducido número de observaciones del conjunto de validación ciega. Además, consideramos que estos valores son altamente fiables, debido a la robustez del procedimiento seguido para ajustar los parámetros del algoritmo y determinar las variables más importantes. En promedio, los modelos generados siguiendo esta estrategia tuvieron una probabilidad de aproximadamente el 91% en pronosticar la isquemia y una probabilidad del

86 % en las observaciones no isquémicas. En relación a la estrategia S-SVM, aunque los valores no son tan buenos como para FS-SVM, podrían tener un interés moderado en la práctica clínica.

Los modelos de predicción construidos siguiendo la estrategia PCA-SVM fueron los que peor rendimiento tuvieron. Un valor promedio de 75 % en las medidas puede considerarse bajo y de escasa utilidad en la práctica clínica. A pesar de que PCA-SVM consiguió reducir la dimensión del conjunto de datos, no hay garantías de que el número de componentes seleccionadas para construir los modelos expliquen el problema de la isquemia de miocardio. Estas componentes podrían estar explicando otro tipo de información “oculta” en los datos, no relacionada con la isquemia de miocardio, y que sería considerada ruido para la aplicación que se quiere desarrollar en esta tesis.

#### 4.8.6. Relación con trabajos previos

De acuerdo a la literatura consultada, existen algunos trabajos previos con la finalidad de crear un modelo utilizando SVM para detectar isquemia de miocardio. Las cantidades utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo final presentan valores bastante buenos; a nuestro parecer muy optimistas. Analizando en detalle lo expuesto por los autores se detectan problemas de carácter metodológico, y en algunos casos también desde un punto de vista fisiológico.

En el trabajo desarrollado por Park et al. (2012), se utiliza la conocida base de datos *European ST-T* (Tadei et al., 1992). Las entradas del modelo de clasificación son: (1) el área entre el final del complejo QRS y el pico de la onda T, (2) suma normalizada de la amplitud desde el final del QRS al punto de cero voltios efectivo (determinado como el valor medio de la amplitud del punto de inicio del QRS de los latidos), y (3) la pendiente entre los puntos de inicio y fin del complejo QRS. Para reducir el nivel de ruido, los valores anteriores son resultado del promedio de cada uno en una ventana de cinco latidos consecutivos. Con el uso de estas 3 variables los autores intentan capturar los cambios que pueden ocurrir en el segmento ST y el complejo QRS durante la isquemia de miocardio; aunque conviene señalar que ninguna de estas variables está estandarizada en la práctica clínica. Tampoco aportan referencias a estudios previos en los cuales esté determinada la relación de las mismas con la isquemia de miocardio. Por otra parte, la metodología de aprendizaje automático seguida para construir el clasificador aparece descrita pobremente. Atendiendo a la descripción proporcionada, creemos que la metodología presenta deficiencias importantes. La técnica *holdout* empleada para crear los conjuntos entrenamiento/validación convierte a la metodología de diseño poco robusta y altamente dependiente de la composición de tales conjuntos. De ahí que los buenos valores de las cantidades usadas para evaluar el modelo pueden estar influenciadas por una partición entrenamiento/validación afortunada. Además, no se garantiza que los valores de tales cantidades sean totalmente independientes de la partición realizada. Es decir, los autores ajustan el valor del parámetro de la SVM para obtener el valor máximo de SE y SP utilizando el conjunto de validación, lo cual es incorrecto, existiendo pues una alta probabilidad de que el modelo sufra de sobreajuste. Por último, el tamaño del conjunto de validación es mayor el del conjunto de entrenamiento,

lo cual no es habitual en la práctica. A mayor número de observaciones en entrenamiento, mejor ajuste del algoritmo estadístico y menor probabilidad de sobreajuste del modelo. Por todo esto, los valores reportados pueden no ser fiables, y es probable que el modelo creado no sea generalizable.

Por su parte, Zimmerman y Povinelli (2004) implementan un método de clasificación de isquemia de miocardio basado en un algoritmo SVM con una función kernel de tipo RBF. El conjunto de observaciones para entrenamiento y validación se extrae de la muy conocida base de datos *Long-term ST* (Jager et al., 2003). Los autores utilizan tres variables: (1) valor máximo, (2) valor medio y (3) valor inicial de la desviación del segmento ST respecto a una función de referencia ST (Jager et al., 2003). A diferencia de las variables usadas por Park et al. (2012), éstas sí han mostrado un cierto nivel de correlación con episodios de isquemia. La principal debilidad encontrada al trabajo es que no indica si se ha utilizado algún procedimiento de validación cruzada para optimizar los parámetros del algoritmo de aprendizaje automático; se intuye que no. Esto es crucial para controlar el riesgo de sobreajuste y garantizar la independencia de los resultados de la conformación de los subconjuntos entrenamiento/validación. Los altos valores de SE y SP reportados, 93.3% y 97.5% respectivamente hacen sospechar que la metodología seguida podría no ser totalmente correcta.

Un excelente trabajo del área de reconocimiento de patrones aplicado a la detección de isquemia es el desarrollado por Papadimitriou et al. (2001). En este caso el método desarrollado combina técnicas de aprendizaje no supervisado para abordar el problema de clasificación cuando las observaciones caen en una región de “fácil” clasificación y aprendizaje supervisado (con SVM y kernel RBF) para observaciones más difíciles de clasificar que caen próximas a las fronteras de separación de las clases, y mejorar la capacidad de generalización del modelo. Se utiliza la base de datos *European ST-T* (Tadei et al., 1992) de la cual se extrae un conjunto de datos siguiendo criterios de selección y de pre procesamiento de la señal de ECG muy cuidadosos para obtener una descripción efectiva del segmento ST-T, que servirá de entrada al algoritmo de clasificación. Los autores realizan un pre procesamiento con PCA a los segmentos ST para reducir dimensionalidad, tomando solo las cinco primeras componentes principales, las cuales explican aproximadamente el 98% de la varianza contenida en el segmento ST. La secuencia de pasos realizados y metodología seguida para obtener el modelo final es bastante compleja y aparece descrita en detalles. Los valores de SE y SP reportados son razonables, en torno a 80 – 90%. El modelo es claramente menos optimista que los anteriores pero altamente fiable.

A diferencia de la mayoría de los trabajos comentados aquí, la metodología usada en esta tesis ha sido cuidadosamente planeada y es lo suficientemente robusta para descartar problemas tales como el sobreajuste y el sobre optimismo debido al hecho de crear particiones entrenamiento/prueba afortunadas. Por tanto, los valores de las cantidades reportadas si bien no son muy optimistas, a diferencia de otros, sí son lo suficientemente fiables para evaluar la capacidad de generalización del modelo de predicción implementado. Desde el punto de vista del interés clínico, la base de datos STAFF III utilizada en esta tesis es excepcionalmente relevante, tal como se ha indicado en el capítulo 1. La práctica de una única

oclusión coronaria prolongada, en lugar de una serie de oclusiones cortas, permite observar cambios en el ECG adicionales a los esperados en el segmento ST-T durante la fase de repolarización (Warren y Wagner, 2014). Así mismo, los síntomas observados durante la oclusión coronaria completa inducida por el balón de angioplastia son similares a aquellos presentes en pacientes que sufren infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) provocado por una oclusión coronaria trombótica total, el cual es el tipo de ataque cardíaco más severo, y a los presentes en algunos pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI). De ahí la importancia de disponer de un modelo de predicción creado a partir de datos que proporcionan resultados clínicos óptimos (Warren y Wagner, 2014) para evaluar el infarto agudo de miocardio.

### 4.8.7. Limitaciones

El número de observaciones es bajo. Para aumentar la potencia estadística de las pruebas y algoritmos utilizados se ensayó también con validación cruzada leave-one-out (resultados no mostrados aquí), pero no se observó una diferencia sustancial respecto a los resultados con validación cruzada con 5 iteraciones. De hecho, el rendimiento de los modelos optimizados con validación cruzada con  $k=5$  fue ligeramente superior. Sería interesante disponer de un mayor número de casos para aumentar el tamaño de los diferentes subconjuntos y con ello incrementar la potencia de las diferentes pruebas estadísticas y algoritmos.

El uso de un algoritmo SVM con una función kernel RBF podría ser considerado por algunos expertos como de una complejidad excesiva, recomendando por tanto el uso de un algoritmo más simple. Sin embargo, como hemos apuntado en apartados anteriores, las SVMs han tenido un buen rendimiento en una variedad de datos y áreas de aplicación frente al rendimiento de otros algoritmos de aprendizaje automático. Además, en simulaciones experimentales no incluidas en esta tesis, se ensayó también con una función kernel lineal, resultando peor rendimiento de todos los modelos realizados.

## 4.9. Conclusiones

En este capítulo se ha utilizado la potencia de las máquinas de soporte vectorial para la predicción de isquemia de miocardio en un grupo de pacientes con oclusión de una de las arterias coronarias.

Se han explorado tres estrategias para obtener un modelo final de predicción con mejor capacidad de generalización. La mejor de entre todas las estrategias ha resultado ser la de selección de características usando una prueba estadística univariante y un algoritmo de selección de las variables más importantes de forma secuencial, con SVM y validación cruzada. La tarea de selección de características para identificar las variables más importantes ha sido crucial dada la presencia de ruido y/o variables redundantes, así como para evitar el conocido problema de alta dimensionalidad. Los valores de SE, SP, VPP y VPN obtenidos son bastante buenos, y fiables, considerando los valores reportados en trabajos previos.

Adicionalmente, se ha cuantificado la variabilidad de las predicciones durante la etapa de optimización de los parámetros del algoritmo, repitiendo varias veces el procedimiento de validación cruzada para tener de forma aleatoria particiones diferentes de entrenamiento/prueba cada vez. El estudio de la distribución del error suele obviarse en la práctica; generalmente se realiza una única ejecución de la validación cruzada para optimizar los parámetros y obtener el modelo final de predicción. El procedimiento seguido en esta tesis ha permitido evaluar el grado de dependencia del algoritmo a las particiones realizadas, garantizando una mayor fiabilidad de las medidas reportadas para evaluar el rendimiento del modelo de predicción final.

Finalmente, creemos que el uso de uno de los modelos obtenidos siguiendo la estrategia FS-SVM podría tener moderado interés desde el punto de vista clínico para identificar pacientes con infarto de miocardio.





# Capítulo 5

## Conclusiones y extensiones futuras

A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de esta tesis doctoral e investigaciones futuras que serían interesantes explorar.

### 5.1. Estimación de la complejidad multifractal y no linealidad del SNA durante isquemia de miocardio

La primera parte de la tesis se ha enfocado en caracterizar la complejidad multifractal y no linealidad de la respuesta del sistema nervioso autónomo frente a episodios de isquemia de miocardio inducida. Dicha caracterización se ha realizado de manera no invasiva e indirecta, a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca representada por la serie de intervalos RR de corta duración. Esta vertiente de análisis ha tenido menor interés en la práctica clínica pero creemos que su uso puede ser prometedor. El índice de Higuchi ha pretendido verificar la precisión de la estimación realizada por el método multifractal aplicado a las series RR.

#### 5.1.1. Aumento de la complejidad multifractal y no linealidad

La dinámica involucrada en la serie de los intervalos RR se ha evaluado utilizando algunas medidas e índices multifractales que permiten estudiar las propiedades de la señal en diferentes escalas. Además, con la ayuda de métodos de *surrogate data* se ha podido identificar, en parte, el origen de la multifractalidad observada en las series y evaluar el contenido no lineal de las mismas. Se ha intentado establecer una analogía entre los índices multifractales y algunos índices lineales de mayor aceptación clínica para intentar explicar las reacciones multifractales desde un punto de vista fisiológico.

Los resultados han mostrado un aumento de la complejidad multifractal y no linealidad durante los episodios de isquemia y reperfusión. Los cambios se han asociado con un aumento de la modulación simpática y un descenso de la modulación vagal sobre el corazón. Esta respuesta del SNA podría representar un mecanismo de adaptación a la isquemia de miocardio para incrementar el flujo coronario a las zonas afectadas del músculo cardíaco. El grupo de pacientes con infarto de miocardio cicatrizado mostró menores variaciones de complejidad, sugiriendo una capacidad de respuesta disminuida para este grupo.

El hecho de un predominio del contenido no lineal en la dinámica de la serie de intervalos RR durante los periodos de isquemia y reperfusión justificaría el empleo de medidas, como las multifractales

u otras no lineales, para evaluar la dinámica de la frecuencia cardiaca, y de manera general la de otros procesos fisiológicos, ante la presencia de perturbaciones, bien de carácter transitorio (estrés, ejercicio) o crónicas (enfermedades). Esto permitiría complementar la información aportada por las medidas lineales, menos apropiadas para describir la compleja regulación de la dinámica de la frecuencia cardiaca.

### **5.1.2. Diferente respuesta del SNA según el lugar de la oclusión**

En esta primera parte de la tesis se ha estudiado también la dinámica de la serie RR en función de la arteria coronaria ocluida y de la ubicación del balón de angioplastia respecto a la aorta. Las oclusiones de la arteria RCA y proximales provocaron mayores reacciones multifractales. Atendiendo a los resultados encontrados, parece ser que la arteria coronaria ocluida y el lugar de la oclusión dentro de la arteria podrían inducir a respuestas del SNA diferentes. El reducido número de casos en alguno de los subgrupos, fundamentalmente al estudiar los grupos noMI y MI por separado, es una limitación que se ha de tener presente a la hora de interpretar estos resultados.

## **5.2. Cambios en el ECG de alta resolución producidos por la isquemia de miocardio**

La segunda parte de la tesis se ha centrado en el estudio de los cambios en la señal de ECG de alta resolución debido a alteraciones en el sistema de conducción del impulso eléctrico alrededor de las zonas isquémicas en el miocardio. A diferencia de las medidas no lineales derivadas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el empleo de parámetros que cuantifican tales alteraciones ha tenido mayor impacto en la práctica clínica. Sin embargo, los parámetros extraídos del HR-ECG son bastante sensibles al ruido pues muchos de ellos son estimados sobre la línea isoeletrica donde los niveles de ruido son críticos, lo cual obliga a utilizar una electrónica especial y métodos de procesamiento digital de la señal más sofisticados para determinar los puntos de interés. La inclusión de los pacientes en el estudio se ha regido por criterios estrictos acerca del nivel máximo de ruido permitido en cada uno de los latidos de interés. Los parámetros calculados brindan información de los intervalos de despolarización y repolarización ventricular, permitiendo además cuantificar los cambios debido a isquemia desde diferentes ángulos de observación (derivaciones). El análisis estadístico realizado ha incluido además el cálculo de un estadístico para cuantificar el tamaño del efecto observado en términos de su relevancia práctica.

### **5.2.1. Parámetros de mayor sensibilidad a los cambios**

Los parámetros QRSVD y STVM60 del vector magnitud y la energía del QRS en altas frecuencias han resultado ser más sensibles a los cambios debido a isquemia. Este resultado se ha obtenido tanto al estudiar la totalidad de los pacientes como al estudiar separadamente los grupos de pacientes según la historia previa de infarto de miocardio. QRSVD y STVM60 tienen la ventaja adicional de que el cálculo

de los mismos brinda información global de la actividad eléctrica cardíaca registrada desde diferentes ángulos del miocardio.

### **5.2.2. Interacción entre los diferentes parámetros**

El análisis de correlaciones realizado ha permitido identificar la existencia de determinados grupos de variables cuyo comportamiento es similar. Por ejemplo, el parámetro de altas frecuencias que combina la información de la energía de todas las derivaciones parece aportar información similar a la de cada derivación por separado, por tanto, sería preferible su uso antes que los valores independientes, para reducir la dimensionalidad del conjunto total de datos. Por su parte, los parámetros obtenidos del vector magnitud, QRSVD y STVM60, aportarían información más completa de los cambios debido a la isquemia inducida, que otros parámetros como las altas frecuencias y el nivel del segmento ST en derivaciones individuales.

### **5.2.3. Sensibilidad de los parámetros al lugar de la oclusión y a la historia previa de MI**

Las oclusiones practicadas en la arteria LAD han producido una mayor desviación de los parámetros. El resultado no parece explicarse por la cercanía de los electrodos de medición a la zona irrigada por la arteria LAD puesto que durante el periodo basal la comparación de los valores de los parámetros entre los grupos de arterias coronarias no mostró diferencias significativas.

El nivel del segmento ST medido 60 ms después del complejo QRS, tanto en las derivaciones individuales como en la suma de todas éstas, ha parecido ser más sensible al lugar de la oclusión que otros parámetros al estudiar cada arteria coronaria ocluida separadamente. El parámetro HFQRS estaría más asociado con el grado de severidad, de acuerdo a los resultados encontrados aquí y a los de investigaciones previas.

Atendiendo a las diferencias significativas encontradas entre los grupos MI y noMI durante el periodo basal en varios de los parámetros analizados, los pacientes que en el pasado sufrieron infarto de miocardio parecen mostrar un deterioro o comportamiento diferente en la función cardíaca; atribuido hipotéticamente a la presencia de zonas afectadas en el miocardio. A pesar de esto, los cambios producidos por la isquemia de miocardio inducida serían lo suficientemente potentes para afectar de manera similar a los grupos noMI y MI.

## **5.3. Construcción de un clasificador de isquemia de miocardio e infarto**

Esta última parte de la tesis ha tenido como objetivo principal desarrollar un modelo de predicción o (clasificación) de isquemia de miocardio e infarto que asista al personal médico en la toma de decisiones. Para ello se han explorado tres metodologías de diseño para obtener un clasificador basado en máquinas

de soporte vectorial no lineal. Las metodologías difieren entre sí en el procedimiento seguido para seleccionar las variables independientes del modelo. Todas las variables candidatas a incluir en el modelo fueron extraídas de los intervalos de despolarización y repolarización de la señal de ECG de alta resolución, atendiendo al conocimiento previo que se tiene acerca de la influencia de la isquemia de miocardio sobre dichos intervalos. Por otra parte, el procedimiento seguido para seleccionar los conjuntos de entrenamiento/prueba y de validación, la etapa de optimización de los parámetros mediante validación cruzada, y la posterior validación con datos independientes han garantizado que el clasificador final sea altamente robusto.

### **5.3.1. Mejor estrategia de diseño**

La mejor estrategia de diseño ha resultado ser la que implementa una etapa de selección de variables estadísticamente significativas optimizada con un algoritmo de selección de variables de forma secuencial para identificar aquellas más importantes. En promedio, las variables estadísticamente significativas más importantes resultaron ser QRSVD, STVM60 y Sum\_HFQRS. Atendiendo a los valores de las cantidades usadas para evaluar la capacidad de generalización del modelo, el uso de alguno de los modelos obtenidos siguiendo esta estrategia podría ser una ayuda adicional en la clínica para identificar pacientes con isquemia e infarto de miocardio.

### **5.3.2. Independencia a las particiones creadas para ajustar los parámetros y validar el modelo final**

El análisis de la variabilidad de las predicciones debido a la conformación de los subconjuntos entrenamiento/validación, y de entrenamiento/prueba para ajustar los parámetros del algoritmo, ha permitido verificar la independencia del modelo a las diferentes particiones de los datos realizadas. Este es un tema sumamente importante pero que sin embargo suele obviarse en la práctica, resultando modelos sobreajustados que funcionan muy bien con un conjunto particular de datos pero cuyo rendimiento empeora cuando se aplican a datos diferentes.

## **5.4. Aportaciones realizadas**

En esta tesis doctoral se han hecho aportaciones en el estudio de la respuesta del sistema nervioso autónomo durante episodios de isquemia de miocardio inducida, haciendo uso de métodos de análisis fractal de la señal, un enfoque relativamente novedoso para estudiar las reacciones que desencadena la isquemia de miocardio en el SNA. El uso de series de tiempo de corta duración para este propósito resulta también novedoso; la mayoría de trabajos con técnicas multifractales utilizan datos de larga duración. Basado en evidencias de otros autores y las propias, el empleo de tales técnicas sobre series de corta duración es también factible. Así mismo, los aspectos concernientes al cálculo de la medida de Higuchi, tratados en esta tesis, podrían ser de referencia para trabajos futuros que investiguen las propiedades fractales de señales y series de tiempo.

Por otra parte, la implementación del clasificador con información de los índices más relevantes asociados a los periodos de repolarización y despolarización ventricular tiene mayor interés práctico para la detección de eventos isquémicos que el uso de los índices individuales. Así mismo, el cuidadoso planeamiento de cada una de las etapas de construcción del modelo de predicción es un referente para trabajos del área a la hora de diseñar modelos de predicción o de clasificación. Según se ha comentado en esta tesis, muchos de los trabajos obvian pasos esenciales de la metodología de diseño.

## 5.5. Extensiones futuras

Desarrollar una metodología de análisis que tenga en cuenta los efectos de la edad, el sexo, y la presencia de comorbilidades en el cálculo de las medidas multifractales. Por ejemplo, a través de un modelo estadístico que considere los factores anteriores como efectos fijos constantes en el tiempo y correlacionados con las variables dependientes (las multifractales). El diseño podría estudiar el efecto de cada factor por separado sobre las medidas multifractales, y considerar también la interacción entre los factores. Habría por tanto una hipótesis nula para cada factor por separado y por tantas combinaciones de factores sean posibles. Por ejemplo, en el caso de considerar la influencia de la edad y el sexo, interesaría estudiar 3 efectos, el de cada factor por separado y el efecto de la interacción entre ambos factores.

Crear un modelo de clasificación que integre tanto los cambios a nivel del sistema nervioso autónomo como los cambios eléctricos observados en el ECG. El reto estaría en identificar las variables con información clínica útil para rechazar aquellas variables con información redundante y no valiosa cuya inclusión en el clasificador podría empeorar su desempeño.

El modelo de detección de isquemia podría predecir además la zona afectada en el miocardio, y no solo limitarse a decir si existe o no una isquemia. Para esto se podrían desarrollar tres modelos de clasificación binaria independientes para detectar la zona del miocardio afectada a partir de la información proporcionada por las oclusiones RCA, LAD y LCX. Alternativamente, se podría crear un modelo multi-clases de  $K = 4$  clases (no MI, RCA, LAD, y LCX). En este caso, la construcción del modelo SVM seguiría una estrategia de “*uno versus todos*”, consistente en ajustar 4 máquinas de soporte vectorial, comparando cada vez una de las  $K$  clases (etiquetada por ejemplo como +1) con las restantes  $K-1$  (etiquetadas como -1). Al final, la observación de prueba se asignaría a la clase para la cual la función de decisión sea mayor (habrían  $K$  funciones de decisiones, una para cada  $K$ -ésima máquina entrenada). Aquí, el reducido número de casos en cada clase podría tener consecuencias dramáticas en el rendimiento final del modelo. Otro problema adicional con el que hipotéticamente habría que lidiar surgiría por el desbalance entre el número de observaciones de la clase etiquetada como positiva y las negativas.



# Anexo A

## Publicaciones derivadas de la tesis

### A.1. Artículos en revistas indexadas al JCR<sup>1</sup>

Magrans R, Gomis P, Caminal P, Wagner GS. Complexity of the autonomic heart rate control in coronary artery occlusion in patients with and without prior myocardial infarction. *Med. Eng. Phys.*, 35(8):1070–1078, 2013.

Magrans R, Gomis P, Caminal P, Wagner G. Multifractal and nonlinear assessment of autonomous nervous system response during transient myocardial ischaemia. *Physiol. Meas.*, 31(4):565–580, 2010.

### A.2. Congresos internacionales

Magrans R, Gomis P, Caminal P. Myocardial ischemia events detection based on support vector machines using QRS and ST features. *43rd Annual Computing in Cardiology Conference (CinC)*, Vancouver, Canada, 2016.

Magrans R, Gomis P, Caminal P, Voss A. Higuchi's fractal complexity of RR and QT interval series during transient myocardial ischemia. *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, Zaragoza, España, vol. 40, pp. 421–424, 2013.

Magrans R, Gomis P, Caminal P, Wagner G. Multifractal properties of the heart rate dynamics during acute myocardial ischemia. *36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC)*, Park City, UT, pp. 417–420, 2009.

Magrans R, Gomis P, Caminal P, Wagner G. Multifractal characterization of the autonomous nervous system during prolonged coronary artery occlusion. *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Minneapolis, MN, pp. 1808–1811, 2009.

### A.3. Congresos nacionales

R. Magrans, P. Gomis, P. Caminal, G. Wagner. Análisis de complejidad multifractal de la dinámica del ritmo cardiaco asociada a isquemia de miocardio. *XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2009)*, Cádiz, 18–20 Noviembre 2009, pp. 521–524.

R. Magrans, P. Gomis, P. Caminal, G. Wagner. Caracterización de la dinámica multifractal del sistema nervioso autónomo relacionada con isquemia de miocardio inducida. *XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2008)*, Valladolid, 14–17 Octubre 2008, pp. 529–532.

---

<sup>1</sup> Journal Citation Reports

R. Magrans, P. Gomis, P. Caminal, G. Wagner. Análisis multifractal de señales RR en isquemia producida por oclusión coronaria. *XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2007)*, Cartagena, 14–16 Noviembre 2007, pp. 164–167.



## Anexo B

### Listado de abreviaturas

AAFT	Transformada de Fourier con fase aleatorizada amplitud ajustada ( <i>amplitude adjusted phase randomized</i> )
AIQPs	Potenciales intra-QRS anormales ( <i>abnormal intra-QRS potentials</i> )
AMI	Infarto agudo de miocardio ( <i>acute myocardial infarction</i> )
AV	Auriculoventricular
aVF	Derivación aumentada de pie ( <i>augmented vector foot</i> )
aVL	Derivación aumentada de miembro izquierdo( <i>augmented vector left</i> )
aVR	Derivación aumentada de miembro derecho ( <i>augmented vector right</i> )
bpm	Latidos por minuto ( <i>beats per minute</i> )
CAD	Enfermedad de las arterias coronarias ( <i>coronary artery disease</i> )
CDF	Función de distribución acumulada ( <i>cumulative distribution function</i> )
CPs	Componentes principales
DFA	Análisis de fluctuaciones sin tendencias ( <i>detrended fluctuation analysis</i> )
DIST	Distal; relativo al sitio de la oclusión respecto a la aorta
ECG	Electrocardiograma
fBm	Movimiento Browniano fraccional ( <i>fractional Brownian motion</i> )
FC	Frecuencia cardiaca
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FV	Fibrilación ventricular
HR	Frecuencia cardiaca ( <i>heart rate</i> )
HR-ECG	Electrocardiograma de alta resolución ( <i>high-resolution electrocardiogram</i> )
HRV	Variabilidad de la frecuencia cardiaca ( <i>heart rate variability</i> )
I – III	Derivaciones estándar o de miembros I a III
ICC	Insuficiencia cardiaca crónica
LAD	Arteria descendente anterior izquierda ( <i>left anterior descending</i> )
LCX	Arteria circunfleja ( <i>left circumflex</i> )
MF-DFA	Análisis de fluctuaciones sin tendencias multifractal ( <i>multifractal detrended fluctuation analysis</i> )
MI	Infarto de miocardio ( <i>myocardial infarction</i> )
MID	Media; relativo al sitio de la oclusión respecto a la aorta

MSE	Error cuadrático medio ( <i>mean squared error</i> )
noMI	Grupo noMI
PCA	Análisis de componentes principales ( <i>principal components analysis</i> )
PCI	Intervención coronaria percutánea ( <i>percutaneous coronary intervention</i> )
pci	Referente al periodo de oclusión o de inflado de balón
post24	Referente al periodo de análisis 24 horas después del procedimiento
post_pci	Referente al periodo posterior al desinflado de balón
pre24	Referente al periodo de análisis 24 horas antes del procedimiento
pre_pci	Referente al periodo de análisis previo al inflado de balón
PROX	Proximal; relativo al sitio de la oclusión respecto a la aorta
PTCA	Angioplastia coronaria transluminal percutánea ( <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> )
PTVs	Potenciales tardíos ventriculares
PVE	Proporción de varianza explicada
QRS	Complejo QRS del ECG
RBF	Función de base radial Gaussiana ( <i>Gaussian radial basis function</i> )
RCA	Arteria coronaria derecha ( <i>right coronary artery</i> )
RMS	Valor cuadrático medio ( <i>root mean square</i> )
RR	Intervalo entre ondas R consecutivas del ECG
SA	Sinoauricular
SAECG	Señal de ECG promedio ( <i>signal-averaged electrocardiogram</i> )
SE	Sensibilidad
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso parasimpático
SNS	Sistema nervioso simpático
SP	Especificidad ( <i>specificity</i> )
STEMI	Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
SVM	Máquina de soporte vectorial ( <i>support vector machine</i> )
V1 – V6	Derivaciones precordiales V1, V2, ..., V6
VM	Vector magnitud o vectorcardiograma
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## Bibliografía

- Abboud S, Cohen RJ, Selwyn A, Ganz P, Sadeh D, Friedman PL. Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high-frequency electrocardiograms in patient undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, vol. 76(3), pp. 585–596, 1987.
- Abrahamsson P, Andersen K, Eriksson P, Dellborg M. Prognostic value of maximum ST-vector magnitude during the first 24 h of vectorcardiographic monitoring in patients with unstable angina pectoris. *Eur. Heart J.*, vol. 20(16), pp. 1166–1174, 1999.
- Acar B, Savelieva I, Hemingway H, Malik M. Automatic ectopic beat elimination in short-term heart rate variability measurement. *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 63(2), pp. 123–131, 2000.
- Accardo A, Affinito M, Carrozzi M, Bouquet F. Use of fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series. *Biol. Cybern.*, vol. 77(5), pp. 339–350, 1997.
- Airaksinen KE, Ylitalo A, Niemelä MJ, Tahvanainen KU, Huikuri HV. Heart rate variability and occurrence of ventricular arrhythmias during balloon occlusion of a major artery. *Am. J. Cardiol.*, vol. 83(7), pp. 1000–1005, 1999.
- Amoud H, Abadi M, Hewson DJ, Michel-Pellegrino V, Doussot M, Duchêne J. Fractal time series analysis of postural stability in elderly and control subjects. *J. NeuroEng. Rehabil.*, vol. 4, pp. 1–12, 2007.
- Bardet JM, Lang G, Oppenheim G, Philippe A, Taqqu MS. Generators of long-range dependent processes: A survey, in Theory and applications of long-range dependence. Birkhäuser, pp. 579–623, 2003.
- Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card. Electrophysiol. Rev.*, vol. 7(1), pp. 99–104, 2003.
- Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Lombardi F, Malliani A, Merri M, Pagani M, Rizzo G. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int. J. Biomed. Comput.*, vol. 20(1–2), pp. 51–70, 1987.
- Baumgart D, Ehring T, Kowallik P, Guth BD, Krajcar M, Heusch G. Impact of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction on the transmural myocardial blood flow distribution during humoral and neuronal adrenergic activation. *Circ. Res.*, vol. 73(5), pp. 869–886, 1993.
- Bayes de Luna A. Location of Q-wave myocardial infarction in the era of cardiac magnetic resonance imaging techniques: An update. *J. Electrocardiol.*, vol. 40(1), pp. 69–71, 2007.
- Benitez R, Alvarez-Lacalle E, Echebarria B, Gomis P, Vallverdú M, Caminal P. Characterization of the nonlinear content of the heart rate dynamics during myocardial ischemia. *Med. Eng. Phys.*, vol. 31(6), pp. 660–667, 2009.

Berbari EJ, Steinberg JS. A practical guide to the use of high-resolution electrocardiogram. Futura Publishing Company, Inc., New York, 2000.

Berntson GG, Stowell JR. ECG artifacts and heart period variability: Don't miss a beat! *Psychophysiology*, vol. 35(1), pp. 127–132, 1998.

Boardman A, Schlindwein FS, Rocha AP, Leite A. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiol. Meas.*, vol. 23(2), pp. 325–336, 2002.

Boser BE, Guyon IM, Vapnik VN. A training algorithm for optimal margin classifiers. *Proceedings of the 5th Annual Workshop on Computational Learning Theory (COLT '92)*, New York, USA, pp. 144–152, 1992.

Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. *Circulation*, vol. 83(4), pp. 1481–1488, 1991.

Brodal P. The central nervous system: structure and function. 3ra. Ed. Oxford University Press, Inc., NY, 2004.

Broersen PMT. Finite sample criteria for autoregressive order selection. *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 48(12), pp. 3550–3558, 2000.

Brown MPS, Grundy WN, Lin D, Cristianini N, Sugnet CW, Furey TS, Ares M, Haussler D. Knowledge-based analysis of microarray gene expression data by using support vector machines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97(1), pp. 262–267, 2000.

BruceBlaus. Balloon-tipped catheter; imagen via Wikimedia Commons (CC BY-SA 4.0). Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABalloon-Tipped\\_Catheter.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABalloon-Tipped_Catheter.png) (creado 22 Febrero 2016; citado 10 Junio 2016).

Burges CJC. A tutorial on support vector machines for pattern recognition. *Data Min. Knowl. Disc.*, vol. 2, pp. 121–167, 1998.

Chapelle O, Haffner P, Vapnik VN. Support vector machines for histogram-based image classification. *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 10(5), pp. 1055–1064, 1999.

Claria F, Vallverdú M, Caminal P. The effects of coronary occlusion location on the RR signal. Time-frequency representation techniques for distinguishing proximal from distal occlusions. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 21(4), pp. 59–64, 2002.

Clifford GD, Azuaje F, McSharry PE. Advance methods and tools for ECG data analysis. Artech House, Inc., Norwood, MA, 2006.

Clifford GD, McSharry PE, Tarassenko L. Characterizing artefact in the normal human 24-hour RR time series to aid identification and artificial replication of circadian variations in human beat to beat heart rate using a simple threshold. *Computers in Cardiology*, vol. 29, pp 129–132, 2002.

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, (2nd Ed.). Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

- Correa R, Arini PD, Valentinuzzi ME, Laciari E. Novel set of vectorcardiographic parameters for the identification of ischemic patients. *Med. Eng. Phys.*, vol. 35(1), pp. 16–22, 2013.
- Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach. Learn.*, vol. 20, pp. 273–297, 1995.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 89(6), pp. 068102, 2002.
- Delignieres D, Ramdani S, Lemoine L, Torre K, Fortes M, Ninot G. Fractal analyses for ‘short’ time series: A re-assessment of classical methods. *J. Math. Psychol.*, vol. 50(6), pp. 525–544, 2006.
- Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Sommarginen C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings. *Circulation*, vol. 110(17), pp. 2721–2746, 2004.
- Echeverría JC, Aguilar SD, Ortiz MR, Alvarez-Ramirez J, González-Camarena R. Comparison of RR-interval scaling exponents derived from long and short segments at different wake periods. *Physiol. Meas.*, vol. 27(4), pp. N19–N25, 2006.
- Edenbrandt L, Pahlm O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J. Electrocardiol.*, vol. 21(4), pp. 361–367, 1988.
- Eke A, Herman P, Kocsis L, Kozak LR. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol. Meas.*, vol. 23(1), pp. R1–R38, 2002.
- Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Ischaemic preconditioning and myocardial adaptation to serial intracoronary balloon inflation: cut from the same cloth? *Heart*, vol. 90(4), pp.358–360, 2004.
- Fayyad U, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P. From data mining to knowledge discovery in databases. *AI Magazine*, vol. 17(3), pp. 37–54, 1996.
- Fesmire FM, Eriksson SV, Stout PK, Wojcik JF, Wharton DR. Use of baseline ST-vector magnitude to identify electrocardiographic injury in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 20(6), pp. 535–540, 2002.
- Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation*, vol. 13(5), pp. 737–749, 1956.
- Galaska R, Makowiec D, Dudkowska A, Koprowski A, Chlebus K, Wdowczyk-Szulc J, Rynkiewicz A. Comparison of wavelet transform modulus maxima and multifractal detrended fluctuation analysis of heart rate in patients with systolic dysfunction of left ventricle. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 13(2), pp. 155–164, 2008.
- Gerardnico (Página web). Bias-variance trade-off (between overfitting and underfitting); imagen wiki (CC BY-NC-SA 3.0). Disponible en: [http://gerardnico.com/wiki/media/data\\_mining/model\\_complexity\\_error\\_training\\_test.jpg](http://gerardnico.com/wiki/media/data_mining/model_complexity_error_training_test.jpg) (citado 10 Junio 2016).

Glenlarsen. 12-lead generated sinus rhythm; imagen via Wikimedia Commons (Dominio Público). Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3A12\\_lead\\_generated\\_sinus\\_rhythm.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3A12_lead_generated_sinus_rhythm.JPG) (creado 25 Diciembre 2006; citado 10 Junio 2016).

Goldberger AL. Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 11(2), pp. 47–52, 1992.

Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *The Lancet*, vol. 347(9011), pp. 1312–1314, 1996.

Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99(1), pp. 2466–2472, 2002a.

Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol. Aging*, vol. 23(1), pp. 23–26, 2002b.

Gomis P, Caminal P. Evaluation of very low amplitude intra-QRS potentials during the initial minutes of acute transmural myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.*, vol. 47(4), pp. 512–519, 2014.

Gomis P, Caminal P, Vallverdú M, Warren SG, Stein PK, Wagner GS. Assessment of autonomic control of the heart rate during transient myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.*, vol. 45(1), pp. 82–89, 2012.

Gomis P, Caminal P, Vallverdú M, Warren S, Wagner G. Non-linear dynamic analysis of the cardiac rhythm during transient myocardial ischemia. *Biomed. Tech.*, vol. 51(4), pp. 178–181, 2006.

Gomis P, Jones DL, Caminal P, Berbari EJ, Lander P. Analysis of abnormal signals within the QRS complex of the high-resolution electrocardiogram. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44(8), pp. 681–693, 1997.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis*, vol. 194(1), pp. 1–45, 2007.

Grissom RJ, Kim JJ. *Effect sizes for research: univariate and multivariate applications*, (2nd Ed.). Taylor & Francis Group, New York, 2012.

Havlin A, Amaral LAN, Ashkenazy Y, Goldberger AL, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Application of statistical physics to heartbeat diagnosis. *Physica A*, vol. 274(1–2), pp. 99–110, 1999.

Heuser J. Sistema de conducción del corazón; imagen via Wikimedia Commons (CC BY 2.5). Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ARLS\\_12blauLeg.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ARLS_12blauLeg.png) (actualizado 2 Marzo 2007; citado el 10 Junio 2016).

Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*, vol. 31(2), pp. 277–283, 1988.

Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus E, Larson G, Levy D, Goldberger AL. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*, vol. 96(3), pp. 842–848, 1997.

Hsu C, Chang C, Lin C. A practical guide to support vector classification, Technical report, National Taiwan University, 2010. Disponible en <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/papers.html> (citado 10 Junio 2016).

Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ, Seppänen T, Kessler KM, Takkunen JT, Myerburg RJ. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*, vol. 87(4), pp. 1220–1228, 1993.

HumanPhysiology.Academy (Página web). Regulation of the heart (imagen). Disponible en: <http://humanphysiology.academy/D.CVS/D.5.CVSregulation/CardiacRegulationFiles/CardiacInnervation.png> (citado 10 Junio 2016).

Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según causa de muerte. Disponible en: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiD atos&idp=1254735573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiD atos&idp=1254735573175) (publicado el 30 Marzo 2016; citado el 10 Junio 2016).

Ivanov PC, Chen Z, Hu K, Stanley HE. Multiscale aspects of cardiac control. *Physica A*, vol. 344(3–4), pp. 685–704, 2004.

Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Stanley HE, Struzik ZR. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, vol. 11(3), pp. 641–652, 2001.

Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, vol. 399(6735), pp. 461–465, 1999.

Jager F, Taddei A, Moody GB, Emdin M, Antolic G, Dorn R, Smrdel A, Marchesi C, Mark RG. Long-term ST database: a reference for the development and evaluation of automated ischaemia detectors and for the study of the dynamics of myocardial ischaemia. *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 41(2), pp. 172–183, 2003.

James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. An introduction to statistical learning. Springer-Verlag New York, 2013.

Joachims T. Text categorization with support vector machines: Learning with many relevant features. *Proceedings of the 10th European Conference on Machine Learning (ECML '98)*, Chemnitz, Alemania, pp. 137–142, 1998.

Joho S, Asanoi H, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Umeno K, Shimizu M, Seto H, Inoue H. Cardiac sympathetic denervation modulates the sympathoexcitatory response to acute myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39(3), pp. 436–442, 2002.

Kantelhardt JW, Zschiegner SA, Koscielny-Bunde E, Bunde A, Havlin S, Stanley HE. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A*, vol. 316(1), pp. 87–114, 2002.

Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys. J.*, vol. 59(4), pp. 945–949, 1991.

Krstajic D, Buturovic LJ, Leahy DE, Thomas S. Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *J. Cheminformatics*, vol. 6(10), pp. 1–15, 2014.

- Kurths J, Voss A, Sapparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*, vol. 5(1), pp. 88–94, 1995.
- Laguna P, Sörnmo L. The STAFF III database and its significance for methodological development and evaluation. *J. Electrocardiol.*, vol. 47(4), pp. 408–417, 2014.
- Lander P, Berbari EJ. Principles and signal processing techniques of the high-resolution electrocardiogram. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 35(3), pp. 169–188, 1992.
- Lander P, Berbari EJ, Rajagopalan CV, Vatterott P, Lazzara R. Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. *Circulation*, vol. 87(1), pp. 105–117, 1993.
- Lander P, Gomis P, Goyal R, Berbari EJ, Caminal P, Lazzara R, Steinberg JS. Analysis of abnormal intra-QRS potentials: Improved predictive value for arrhythmic events with the signal-averaged electrocardiogram. *Circulation*, vol. 95(6), pp. 1386–1393, 1997.
- Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A pilot study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 65(3), pp. 361–367, 2005.
- Lichman M. UCI Machine Learning Repository (<http://archive.ics.uci.edu/ml>). Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science, 2013.
- Lombardi F, Mäkikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc. Res.*, vol. 50(2), pp. 210–217, 2001.
- Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D’Addio G, Ferrario M, Menicucci D, Porta A, Sassi R, Signorini MG, La Rovere MT, Cerutti S. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: Redundancy and comparative clinical value. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 18(4), pp. 425–433, 2007.
- Mäkikallio TH, Seppänen T, Niemelä M, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 28(4), pp. 1005–1011, 1996.
- Makowiec D, Dudkowska A, Galaska R, Rynkiewicz A. Multifractal estimates of monofractality in RR-heart series in power spectrum ranges. *Physica A*, vol. 388(17), pp. 3486–3502, 2009.
- Makowiec D, Dudkowska A, Zwierz M, Galaska R, Rynkiewicz A. Scale invariant properties in heart rate signals. *Acta Phys. Pol. B*, vol. 37(5), pp. 1627–1639, 2006a.
- Makowiec D, Galaska R, Dudkowska A, Rynkiewicz A, Zwierz M. Long-range dependencies in heart rate signals – revisited. *Physica A*, vol. 369(2), pp. 632–644, 2006b.
- Makowiec D, Rynkiewicz A, Galaska R, Wdowczyk-Szulc J, Zarczynska-Buchowiecka M. Reading multifractal spectra: Aging by multifractal analysis of heart rate. *EPL Europhys. Lett.*, vol. 94(6), pp. 68005p1–68005p6, 2011.
- Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 16(1), pp. 12–20, 2005.



- Malliani A. Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease. Kluwer Academic Publishers, Norwell, Mass, 2000.
- Malliani A, Schwartz JP, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am. J. Physiol.*, vol. 217(3), pp. 703–709, 1969.
- Manfrini O, Morgagni G, Pizzi C, Fontana F, Bugiardini R. Changes in autonomic nervous system activity: spontaneous versus balloon-induced myocardial ischaemia. *Eur. Heart J.*, vol. 25(17), pp. 1502–1508, 2004.
- Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51(4), pp. 570–581, 2004.
- Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am. Heart J.*, vol. 71(2), pp. 196–205, 1966.
- McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am. J. Pharm. Educ.*, vol. 71(4):78, 2007.
- Medical Dictionary. S.v. (online). Infarction (imagen). Disponible en: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/infarction> (citado 23 Junio 2016).
- Menown IBA, Mackenzie G, Adgey AAJ. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, vol. 21, pp. 275–283, 2000.
- Miyamoto MI, Rockman HA, Guth BD, Heusch G, Ross J. Effect of alpha-adrenergic stimulation on regional contractile function and myocardial blood flow with and without ischemia. *Circulation*, vol. 84(4), pp. 1715–1724, 1991.
- Moreu-Burgos J, Macaya-Miguel C. Fisiopatología del miocardio isquémico. Importancia de la frecuencia cardiaca. *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 7(D), pp. 19–25, 2007.
- Murry CE, Jennings R, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, vol. 74(5), pp. 1124–1136, 1986.
- Muzy JF, Bacry E, Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure function approach versus the wavelet-transform-modulus-maxima method. *Phys. Rev. E*, vol. 47(2), pp. 875–884, 1993.
- Nathan HJ, Feigl EO. Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am. J. Physiol.*, vol. 250(4), pp. H645–H653, 1986.
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH), EEUU. Atherosclerosis (imagen). Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/images\\_235](http://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/images_235) (actualizado 22 Junio 2016; citado 23 Junio 2016).
- Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev. Neurología*, vol. 35(6), pp. 553–562, 2002.
- Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Nota descriptiva no. 30, Mayo 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> (citado el 10 Junio 2016).

- Oswiecimka P, Kwapien J, Drozd S. Wavelet versus detrended fluctuation analysis of multi fractal structures. *Phys. Rev. E*, vol. 74(1), pp. 016103, 2006.
- Pahlm O, Sörnmo L. Data processing of Exercise ECG's. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 34(2), pp. 158–165, 1987.
- Papadimitriou S, Mavroudi S, Vladutu L, Bezerianos A. Ischemia detection with a self-organizing map supplemented by supervised learning. *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 12(3), pp. 503–515, 2001.
- Park J, Pedrycz W, Jeon M. Ischemia episode detection in ECG using kernel density estimation, support vector machine and feature selection. *Biomed. Eng. Online.*, vol. 11(30), pp. 1–22, 2012.
- Peng CK, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus J, Stanley HE, Goldberger AL. Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and their breakdown with disease. *J. Electrocardiol.*, vol. 28(1), pp. 59–65, 1995a.
- Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, vol. 5(1), pp. 82–87, 1995b.
- Peña MA, Echeverría JC, García MT, González-Camarena R. Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data. *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 47(7), pp. 709–717, 2009.
- Persson E, Pettersson J, Ringborn M, Sörnmo L, Warren SG, Wagner GS, Maynard C, Pahlm O. Comparison of ST-segment deviation to scintigraphically quantified myocardial ischemia during acute coronary occlusion induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.*, vol. 97(3), pp. 295–300, 2006.
- Pettersson J, Pahlm O, Carro E, Edenbrandt L, Ringborn M, Sörnmo L, Warren SG, Wagner GS. Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 36(6), pp. 1827–1834, 2000.
- Pettersson J, Wagner GS, Sörnmo L, Trägårdh E, Öhlin H, Pahlm O. High-frequency electrocardiogram as a supplement to standard 12-lead ischemia monitoring during reperfusion therapy of acute inferior myocardial infarction. *J. Electrocardiol.*, vol. 44(1), pp. 11–17, 2011.
- Porta A, Faes L, Masé M, D'Addio G, Pinna GD, Maestri R, Montano N, Furlan R, Guzzetti S, Nollo G, Malliani A. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: application to 24h Holter recordings in healthy and heart failure humans. *Chaos*, vol. 17(1), pp. 015117, 2007a.
- Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gneccchi-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54(1), pp. 94–106, 2007b.
- Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48(11), pp. 1282–1291, 2001.
- Pueyo E, Sörnmo L, Laguna P. QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55(2), pp. 468–477, 2008.

- Ringborn M, Pahlm O, Wagner GS, Warren SG, Pettersson J. The absence of high-frequency QRS changes in the presence of standard electrocardiographic QRS changes of old myocardial infarction. *Am. Heart J.*, vol. 141(4), pp. 573–579, 2001.
- Ringborn M, Pettersson J, Persson E, Warren SG, Platonov P, Pahlm O, Wagner GS. Comparison of high-frequency QRS components and ST-segment elevation to detect and quantify acute myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.*, vol. 43(2), pp. 113–120, 2010.
- Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *J. Soc. Serv. Res.*, vol. 21(4), pp. 37–59, 1996.
- Schölkopf B, Smola AJ. *Learning with Kernels*. MIT Press, Cambridge, MA, 2002.
- Schreiber T, Schmitz A. Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77(4), pp. 635–638, 1996.
- Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D*, vol. 142(3–4), pp. 346–382, 2000.
- Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation due to acute myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: an experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation*, vol. 69(4), pp. 790–800, 1984.
- Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit. Care*, vol. 8(6), pp. R367–R384, 2004.
- Signorini MG, Cerutti S. Lyapunov exponents calculated from heart rate variability time series. *Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Baltimore, MD, pp. 119–120, 1994.
- Silbert BS, Maruff P, Evered LA, Scott DA, Kalpokas M, Martin KJ, Lewis MS, Myles PS. Detection of cognitive decline after coronary surgery: a comparison of computerized and conventional tests. *Br. J. Anaesth.*, vol. 92(6), pp. 814–820, 2004.
- Sörnmo L, Laguna P. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Elsevier Academic Press, MA, 2005.
- Struzik ZR, Hayano J, Sakata S, Kwak S, Yamamoto Y.  $1/f$  scaling in heart rate requires antagonistic autonomic control. *Phys. Rev. E*, vol. 70(5), pp. 050901–050904, 2004.
- Taddei A, Distanto G, Emdin M, Pisani P, Moody GB, Zeelenberg C, Marchesi C. The European ST-T Database: standard for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography. *Eur. Heart J.*, vol. 13, pp. 1164–1172, 1992.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.*, vol. 17, pp. 354–381, 1996.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American

College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, vol. 21(18), pp. 1502–1513, 2000.

Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian, Farmer JD. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, vol. 58(1–4), pp. 77–94, 1992.

Therrien CW. *Discrete Random Signals and Statistical Signal Processing*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1992.

Thygesen K, Alpert JS, Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, vol. 28(20), pp. 2525–2538, 2007.

Trägardh E, Pahlm O, Wagner GS, Pettersson J. Reduced high-frequency QRS components in patients with ischemic heart disease compared to normal subjects. *J. Electrocardiol.*, vol. 37(3), pp. 157–162, 2004.

Tulppo MP, Hughson RL, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Huikuri HV. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 280(3), pp. H1081–H1087, 2001.

Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation*, vol. 112(3), pp. 314–319, 2005.

Tuzcu V, Nas S, Börklü T and Ugur A. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation. *Europace*, vol. 8(6), pp. 398–402, 2006.

Valencia JF. Estimación de la complejidad de la variabilidad del ritmo cardiaco mediante técnicas de la dinámica no lineal en patologías cardiacas. Tesis doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, 2010.

Van Gestel T, Suykens JAK, Baesens B, Viaene S, Vanthienen J, Dedene G, De Moor B, Vandewalle J. Benchmarking least squares support vector machine classifiers. *Mach. Learn.*, vol. 54, pp. 5–32, 2004.

Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van Huffel S. Nonlinear heart rate dynamics: Circadian profile and influence of age and gender. *Med. Eng. Phys.*, vol. 34(1), pp. 108–117, 2012.

Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*, vol. 7(91), 2006.

Vitanov NK, Tarnev K, Kantz H. Hölder-exponent-MFDFA-based test for long-range correlations in pseudorandom sequences. *J. Theor. Appl. Mech.*, vol. 36(2), pp. 47–64, 2006.

Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil. Trans. R. Soc. A*, vol. 367(1887), pp. 277–296, 2009.

Warren SG, Wagner GS. The STAFF studies of the first 5 minutes of percutaneous coronary angioplasty balloon occlusion in man. *J. Electrocardiol.*, vol. 47(4), pp. 402–407, 2014.

Wessel N, Voss A, Kurths J, Schirdewan A, Hnatkova K, Malik M. Evaluation of renormalised entropy for risk stratification using heart rate variability data. *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 38(6), pp. 680–685, 2000.

Wolpert DH. The lack of a priori distinctions between learning algorithms. *Neural Comput.*, vol. 8(7), pp. 1341–1390, 1996.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the second joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis*, vol. 140(2), pp. 199–270, 1998.

Wu X, Kumar V, Quinlan JR, Ghosh J, Yang Q, Motoda H, McLachlan GJ, Ng A, Liu B, Yu PS, Zhou Z, Steinbach M, Hand DJ, Steinberg D. Top 10 algorithms in data mining. *Knowl. Inf. Syst.*, vol. 14(1), pp. 1–37, 2008.

Zimmerman MW, Povinelli RJ. On improving the classification of myocardial ischemia using holter ECG data. *Computers in Cardiology*, vol. 31, pp.377–380, 2004.