

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA**

**Programa de Doctorado:**

**BIOINGENIERÍA**

**Tesis Doctoral**

**CARACTERIZACIÓN DE POTENCIALES ANORMALES  
INTRA-QRS EN EL ECG DE ALTA RESOLUCIÓN:  
APLICACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE CARDIOPATÍAS**

**Pedro Gomis Román**

**Instituto de Cibernética**

**Septiembre 1996**

## Capítulo 6

# Análisis de AIQP en la predicción de eventos arrítmicos

### 6.1 Introducción

La principal aplicación del ECG de alta resolución (ECGAR) se ha hecho en el estudio de taquicardia ventricular (TV), producida por substratos de reentrada, después de un infarto de miocardio (IM). La actividad de estos substratos de reentrada ha sido caracterizada principalmente a través de mediciones de potenciales tardíos (LP) ventriculares (Gomes, 1993). Los potenciales tardíos representan la actividad al final de una contracción ventricular, con una conducción lenta o retardada originada en tejidos sobrevivientes o que rodean una zona infartada. Los LP son definidos como señales anormales que sobrepasan el periodo normal del QRS, por lo que sólo proporcionan una información de retardo *global* de los substratos de reentrada.

En muchos estudios se encuentran casos no detectados de taquicardia ventricular (TV) con el ECGAR, es decir, índices negativos de LP. En estos pacientes, la actividad de reentrada puede quedar contenida completamente dentro de la duración del QRS (Vaitkus et al, 1991; Hood et al., 1992). Por otro lado, los potenciales tardíos no son necesariamente un marcador de los circuitos de reentrada de TV, y a veces no coinciden con el sitio de reentrada (El-Sheriff y Turitto, 1992). La falta

de especificidad de los índices LP estándar ha provocado que con el ECGAR se obtengan bajos valores predictivos positivos (entre 10-25%) en estudios arrítmicos post IM. Una limitación común de los índices de riesgo de arritmias no invasivos, como el ECGAR y la monitorización con Holter, es el pobre compromiso entre la sensibilidad y el valor predictivo positivo (Kanovsky et al, 1984; Gomes et al., 1987; Kuchar et al., 1987; Cripps et al., 1988; Steinberg et al., 1992). Esto ha dificultado el desarrollo de métodos no invasivos para establecer riesgo de arritmias, que guíen la terapia a seguir después de un IM.

En los capítulos previos se ha presentado el concepto de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), definidos como señales de una activación ventricular anormal que ocurren dentro del periodo del QRS, durante ritmo sinusal normal. Al igual que los LP, los AIQP surgen de regiones del miocardio infartadas y pueden indicar la presencia de un substrato de reentrada de TV. El concepto de potenciales anormales intra-QRS tiene dos aspectos importantes. Por un lado, las señales intra-QRS anormales se consideran como fenómenos en el dominio del tiempo, es decir, muescas y melladuras de baja amplitud, y no se asumen características particulares de sus contenidos frecuenciales. Esto evita los problemas asociados con el filtrado pasa banda o las limitaciones del análisis en el dominio de la frecuencia del ECG, debido a su baja resolución espectral en el intervalo de observación. Por otro lado, los AIQP tienen un origen fisiológico similar a los LP convencionales, lo cual permite su investigación a partir de sus bases patofisiológicas. Las técnicas de caracterización de los AIQP han sido descritas en los capítulos 3 y 4. A partir de estos AIQP caracterizados, se propondrán diversos índices que los cuantifiquen. En este capítulo se hará uso de los índices AIQP, con los siguientes objetivos: 1) Determinar si los índices AIQP pueden ser predictivos de eventos arrítmicos. 2) Evaluar si los AIQP ofrecen ventajas significativas sobre los índices LP estándar. 3) Desarrollar una prueba con varios índices que pueda mejorar el valor predictivo de eventos arrítmicos.

Para este propósito serán utilizadas dos bases de datos de pacientes. La primera se considera un grupo de ECGAR de *investigación*, empleada principalmente para analizar distintos índices cuantificados de las señales AIQP, obtenidos por los distintos métodos de modelado. Este estudio será descrito en la sección 6.2. La segunda base de datos consiste en un grupo de ECGAR representativo de una población de pacientes post IM, del cual existen análisis realizados con índices LP

estándar (Steinberg et al., 1992 y 1994). Sobre esta base de datos se llevará a cabo el análisis de AIQP, relacionado con los objetivos descritos previamente; este estudio se presenta en la sección 6.3.

## 6.2 Medición de índices AIQP para el estudio de arritmias

La evaluación de las técnicas de modelado del ECGAR y la cuantificación de las señales AIQP obtenidas se realizará, en primer lugar, con una base de datos de *investigación*, que se denominará *TV-BRA-investiga* (taquicardia ventricular, TV, vs bajo riesgo de arritmias, BRA, para investigación). El propósito principal del análisis de esta base de datos es el estudio de los distintos índices que pueden ser cuantificados a partir de los AIQP, para ser aplicados en sujetos con riesgo de arritmias.

### 6.2.1 Adquisición de señales del grupo TV-BRA-investiga

Los ECG de alta resolución fueron obtenidos en el *Veterans Affairs Medical Center*, Oklahoma City. Incluye los ECGAR de 132 sujetos, que fueron divididos en dos grupos. Un grupo incluye 59 pacientes que tras una historia de IM previo presentaron taquicardia ventricular espontánea o inducción de TV sostenida durante estudio electrofisiológico. El segundo grupo, considerado el grupo control, consiste en 73 pacientes sin evidencias de enfermedad cardíaca, que fueron sometidos a evaluación de riesgo de arritmias por incidentes de desmayo y presentaron un estudio electrofisiológico normal y ausencia de signos de infarto de miocardio previo.

Los ECGAR de todos los pacientes fueron registrados usando el sistema Predictor SAECG (Corazonix Corp., Oklahoma City). El promediado de latidos fue realizado en tiempo real, utilizando derivaciones ortogonales X-Y-Z (figura 1.7) y los procedimientos descritos en la sección 2.3. El nivel de ruido final, después de promediar, se situó por debajo de  $0.4 \mu\text{V RMS}$ , medido sobre una ventana en el segmento ST del vector de magnitud filtrado pasa alto a 40 Hz. Las señales se obtuvieron con una frecuencia de muestreo de 2 kHz.

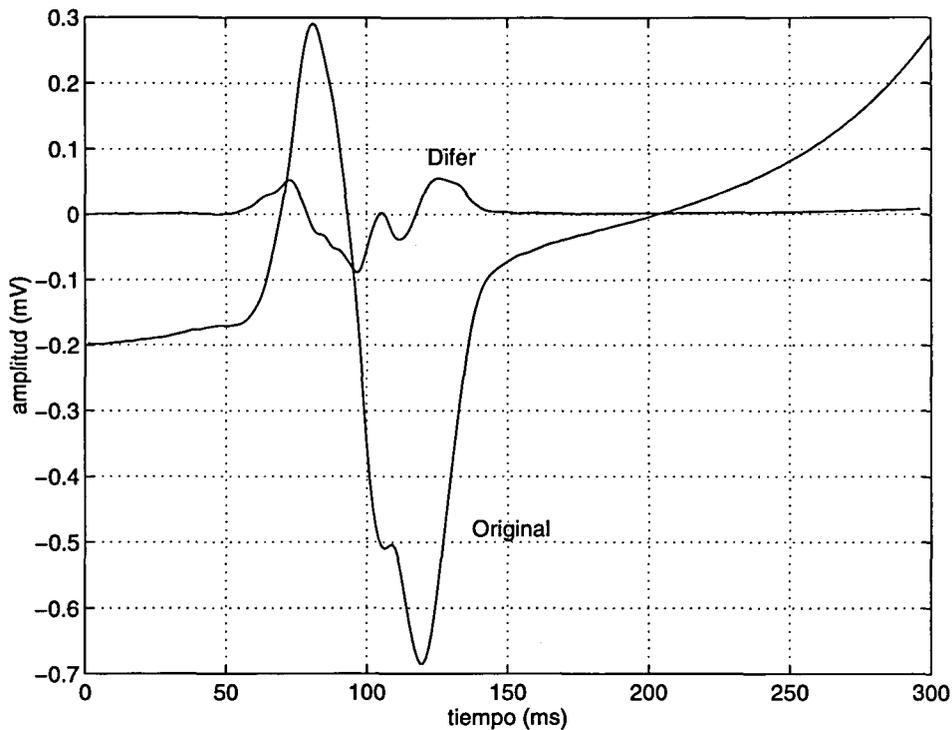
### 6.2.2 Índices LP estándar

Los resultados de los índices AIQP serán comparados con la predicción dada con índices LP estándar en el dominio temporal. Tal como fue descrito en el capítulo 2, los índices estándar que miden estos LP son la duración del QRS (QRSD), la amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS (RMS40) y la duración al final del QRS de señales de baja amplitud, típicamente por debajo de  $40 \mu\text{V}$  (LAS). Estas mediciones fueron tomadas sobre el vector de magnitud (VM) de las 3 derivaciones X-Y-Z, filtradas pasa alto a 40 Hz, con un filtro Butterworth de orden 4, empleando el método bidireccional de Simpson. Los valores críticos utilizados que definen la presencia de LP en cada índice, son:  $\text{QRSD} > 114 \text{ ms}$ ,  $\text{RMS40} < 20 \mu\text{V}$  y  $\text{LAS} (\text{debajo de } 40 \mu\text{V}) > 38 \text{ ms}$ . Como índices LP combinados se usaron: (i)  $\text{LP}_1$ , definido como 1 de los 3 valores QRSD, RMS40 o LAS anormales, y (ii)  $\text{LP}_2$ , definido como ambos QRSD y RMS40 anormales. Se utilizaron también combinaciones de valores QRSD y RMS40 con diversas mediciones AIQP.

### 6.2.3 Cuantificación de los AIQP

El proceso de caracterización de las formas de onda de los potenciales anormales intra-QRS fue realizado con los métodos de modelado lineal y no lineal, descritos en los capítulos 3 y 4, respectivamente. La señales de la base de datos *TV-BRA-investiga* fueron procesadas previo al modelado, diezmando su frecuencia de muestreo desde 2 kHz hasta 1000 muestras por segundo. Para evitar algún posible efecto de distorsión por *aliasing* o solapamiento de frecuencias, se utilizó un filtrado pasa bajo de las señales, previo al sub-muestreo, con un filtro FIR de orden 30, sintetizado con el método de enventanado con una ventana de Hamming (Little y Shure, 1992). Este tipo de filtro conserva fiel la respuesta de fase en su banda pasante y produce un retardo de grupo constante. El filtrado se realizó con una rutina que compensa los posibles transitorios de inicio y final de onda, y el retardo de grupo constante.

En el caso del modelado lineal con estructuras ARX y OE, las señales fueron adicionalmente transformadas al dominio de la transformada discreta del coseno. El proceso de modelado se realizó principalmente sin otro tipo de filtrado, en



**Figura 6.1 (a)** Señal ECGAR derivación Z original y filtrada (Difer) con un filtro diferenciador (ecuación 6.1).

cada derivación individual. Sin embargo, se exploraron otras técnicas como la del modelado de señales ECGAR con un filtrado pasa alto previo. Este método alternativo fue investigado con modelos tipo ARX. En este caso, se utilizaron las derivaciones individuales del ECGAR diferenciadas por la fórmula

$$y(t) = \frac{1}{2}[x(t+1) - x(t-1)] + \frac{1}{8}[x(t+2) - x(t-2)] \quad (6.1)$$

donde  $y(t)$  es la señal ECGAR diferenciada y  $x(t)$  es la señal original, muestreada a 1000 Hz. Este tipo de filtro es utilizado por Kelen en el análisis de turbulencia espectral del ECGAR para predecir riesgo de TV (Kelen et al, 1991). La figura 6.1 muestra la derivación Z de un ECGAR original y filtrado con el filtro diferenciador, luego de ser sub-muestreado a 1000 Hz. La señal diferenciada suele también asociarse con la velocidad del frente de onda del ECG. Esta señal enfatiza las frecuencias más altas que pueden estar asociadas con potenciales anormales, aunque

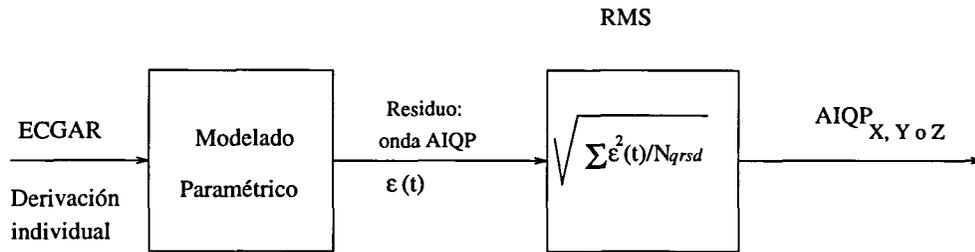


Figura 6.2 Diagrama de bloques de la obtención de los índices AIQP, como el valor RMS de residuo del proceso de modelado.

el modelado paramétrico puede requerir estructuras de órdenes más elevados debido a la morfología de las ondas.

Los índices AIQP se calcularon a partir de las ondas AIQP caracterizadas en los procesos de modelado. Éstas se obtuvieron del residuo  $\varepsilon(t)$  entre la señal ECGAR original (o en el caso descrito previamente, diferenciada) y la forma de onda modelada, que representa la parte normal, suave, del complejo QRS. Los índices AIQP utilizados para predecir riesgo de arritmias se cuantificaron a través de la amplitud RMS de las ondas AIQP en cada derivación, entre los límites del complejo QRS,

$$AIQP_l = \left( \frac{1}{N_{qrsd}} \sum_{t=QRS_{onset}}^{QRS_{offset}} \varepsilon^2(t) \right)^{\frac{1}{2}} \quad (6.2)$$

donde  $l$  indica la derivación X, Y o Z,  $N_{qrsd}$  es el número de muestras correspondientes a la duración del QRS, y  $QRS_{onset}$  y  $QRS_{offset}$  son el inicio y final del QRS, respectivamente. Se utilizará adicionalmente otro sub-índice para indicar el método de modelado empleado en la obtención de las ondas AIQP. Por ejemplo,  $AIQP_{X_{ARX}}$  se refiere al valor RMS de la onda AIQP de la derivación X, modelada con una estructura lineal ARX. La figura 6.2 muestra el proceso de obtención de estos índices AIQP.

Se incluyen también en este estudio índices obtenidos como combinaciones lógicas de los valores AIQP de derivaciones individuales y los índices LP. Por último, se han evaluado las combinaciones de más de un índice AIQP y LP en vectores de varias características.

#### 6.2.4 Análisis estadístico

Los valores de los índices LP y AIQP obtenidos de la base de datos son presentados por su valor medio  $\pm$  la desviación estándar (SD). Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con la prueba  $t$  de Student de 2 colas. El nivel de significación estadística de estimación de grupos diferentes está dado por el valor  $p$ , donde  $p$  representa el error tipo I o la probabilidad de error al rechazar la hipótesis de que las clases tengan índices de valores similares. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como diferencias significativas, mientras que  $p < 0,01$  fue interpretado como altamente significativa.

#### 6.2.5 Discriminación de grupos de pacientes con distintas técnicas de modelado

A continuación se presentan los resultados de cuantificar los índices AIQP en la base de datos *TV-BRA-investiga*, utilizando las distintas técnicas de modelado de las señales ECGAR. Estos índices serán usados como valores predictivos de taquicardia ventricular en este grupo de pacientes, y se analizará el valor discriminatorio entre los grupos que se obtienen con los índices.

Uno de los aspectos más importantes de las técnicas de modelado paramétrico es la selección de órdenes de modelos apropiados, que representen la parte normal del complejo QRS y dejen los posibles potenciales anormales en el residuo. Con esta base de datos se escogió un subconjunto de entrenamiento de 16 pacientes con TV y 16 sujetos de BRA.

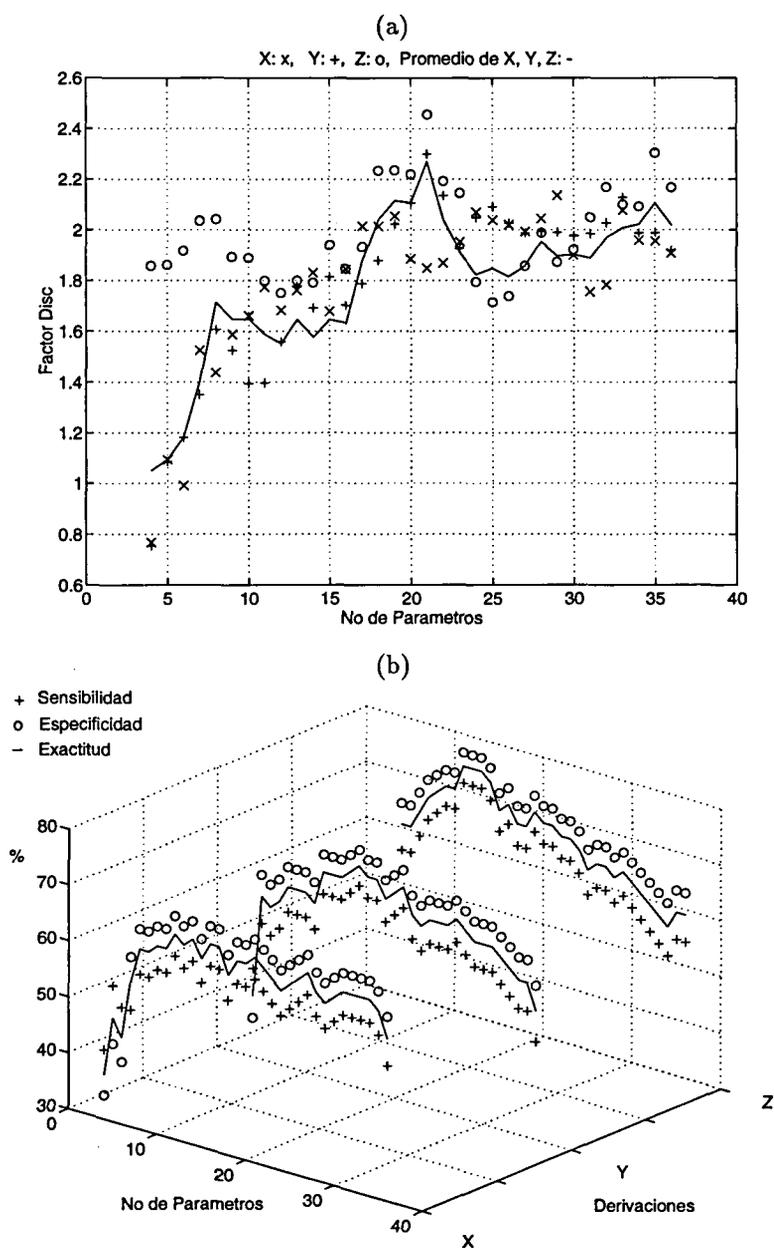
##### 6.2.5.1 Predicción de arritmias con estructuras ARX

De las estructuras utilizadas, la de mayor sencillez para la obtención de los parámetros es el modelo lineal ARX. Debido a su relativo bajo costo de cálculo, con esta estructura fueron explorados un mayor número de órdenes de modelo y se utilizó el pre-filtrado diferenciador opcional.

Para obtener los órdenes de modelo intermedios (óptimos) que mejor caractericen

los AIQP (ver sección 3.4.4), se probaron distintas combinaciones desde  $[na = 2, nb = 2]$  hasta  $[na = 18, nb = 18]$  en cada derivación del subconjunto de pacientes de entrenamiento; esta cota superior para el orden de modelo fue escogida luego de aplicar, en varias señales, el criterio MDL de determinación de órdenes. Tal como fue descrito en la sección 5.4, se obtuvieron valores AIQP críticos para cada orden de modelo y para cada derivación, a través de las rutinas de discriminación con técnicas de optimización. Luego, se buscó un conjunto de órdenes que produzca la mejor separación de la muestra de *aprendizaje* escogida, respecto a la exactitud de la predicción; es decir, el mayor número de sujetos bien clasificados. Estos órdenes de modelo se buscaron individualmente para cada derivación X, Y, Z, debido a la morfología distinta que, en promedio, presentan los complejos QRS. En cada derivación, se aplicará el mismo orden de modelo a todos los pacientes de la base de datos.

El panel (a) de la figura 6.3 muestra el factor de discriminación que produce los valores  $AIQP_{l_{ARX}}$  entre los pacientes con TV respecto a los de bajo riesgo de arritmias, en función del orden del modelo utilizado. El factor de discriminación está definido como la relación entre los valores  $AIQP_{l_{ARX}}$  promedio de las clases VT y BRA. Se presenta el factor discriminante para las derivaciones individuales,  $l = X$  (x),  $l = Y$  (+),  $l = Z$  (o) y el promedio de las tres derivaciones (línea continua). El orden de modelo se indica en la gráfica por el número de parámetros de la estructura ARX ( $na + nb + 1$ ). Para la derivación X se consiguen factores discriminantes mayores en modelos  $[na \ nb] = [14 \ 3]$ ,  $[15 \ 3]$ ,  $[16 \ 3]$  y  $[13 \ 15]$ ; en la derivación Y con  $[na \ nb] = [16 \ 3]$ ,  $[17 \ 3]$ ,  $[18 \ 3]$ ; y en la derivación Z con los órdenes  $[na \ nb] = [16 \ 3]$ ,  $[17 \ 3]$ ,  $[18 \ 3]$ ,  $[4 \ 14]$  y  $[5 \ 15]$ . En el panel (b) se presentan los resultados clínico, en cuanto a sensibilidad, especificidad y exactitud, de los índices  $AIQP_{l_{ARX}}$ , para cada derivación  $l$ , hallados en la base de entrenamiento. Se muestran los órdenes de modelo (número de parámetros) que producen la mejor clasificación de los pacientes en sus clases. Esta clasificación se realizó, para cada modelo, aplicando funciones discriminantes con técnicas de optimización para el cálculo de los valores  $AIQP_{l_{ARX}}$  críticos. Los parámetros de las funciones discriminantes fueron hallados con el método *simplex* de Nelder-Mead. Las curvas de la figura muestran la relación entre la sensibilidad (+), especificidad (o) y exactitud (línea continua), respecto al número de parámetros del modelo. Los trazados muestran que los resultados clínicos van aumentando a medida que se incrementa el número de parámetros, y luego declina. Con este criterio se



**Figura 6.3** (a) Diagrama con el factor discriminante entre las clases TV y BRA, dado por los valores  $AIQP_{l_{ARX}}$  promedios de cada derivación  $l = X, Y, Z$ , y del promedio de las 3, tomado en una muestra de 16 pacientes de cada clase. (b) Resultado de las clasificaciones de las clases TV y BRA con distintos órdenes de modelo

**Tabla 6.1** Resultados de las mediciones de los índices AIQP (con modelado ARX) y los valores LP estándar en la base de datos *TV-BRA-investiga*

Índices ECGAR	TV (N = 59) (media ± SD)	Valor umbral	BRA (N = 73) (media ± SD)	Valor p
$AIQP_{X_{ARX}}$ [na=11 nb=3] ( $\mu V$ )	14,08 ± 10,04	9,00 <sup>†</sup>	7,51 ± 3,46	< 0,001
$AIQP_{Y_{ARX}}$ [na=13 nb=3] ( $\mu V$ )	26,05 ± 22,84	14,50 <sup>†</sup>	13,4 ± 11,6	< 0,001
$AIQP_{Z_{ARX}}$ [na=8 nb=4] ( $\mu V$ )	30,87 ± 23,64	18,90 <sup>†</sup>	15,8 ± 7,8	< 0,001
QRSD (ms)	142,6 ± 26,3	114,0*	105,90 ± 11,2	< 0,001
RMS40 ( $\mu V$ )	14,0 ± 11,2	20,0*	28,9 ± 18,1	< 0,001
LAS (ms)	65,1 ± 36,2	38,0*	35,5 ± 9,2	< 0,001

† obtenidos del grupo de entrenamiento; \* valores estándar (Breithardt et al, 1991).

Abreviaciones:  $AIQP_{l_{ARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; QRSD, duración del QRS; RMS40, amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS; LAS, duración de la porción terminal del QRS debajo de 40  $\mu V$ ; TV, pacientes con taquicardia ventricular; BRA, pacientes de bajo riesgo de arritmias; N, número de pacientes del grupo; SD, desviación estándar

muestran órdenes similares a los de la curva con el factor de discriminación. Para la derivación X se tienen las mejores clasificaciones con modelos intermedios, como por ejemplo, [na nb] = [7 8], [11 3], [14 3]. En la derivación Y se logran buenos resultados con [na nb] = [8 3], [13 3], [16 3]. En la derivación Z, los AIQP consiguen un buen valor predictivo con un grupo de modelos que incluyen [na nb] = [8 4], [4 15], [5 15]. La estructura ARX se puede escoger de un rango de órdenes de modelo intermedio, relativamente amplio, donde se consigue el mejor desempeño clínico. Los órdenes utilizados en la base de datos *TV-BRA-investiga* se muestran en la tabla 6.2 y 6.1.

Los resultados cuantitativos obtenidos de los índices AIQP y LP se muestran en la tabla 6.1, donde se presentan los valores AIQP calculados a partir de modelos ARX de las señales originales. Tal como se esperaba, las amplitudes de los  $AIQP_{l_{ARX}}$  fueron significativamente mayores en los pacientes con TV que en los de bajo riesgo de arritmias. Esto permitió encontrar los valores críticos de separación de las clases, aplicados en la clasificación de la tabla 6.2. Estos umbrales críticos se indican en la tabla 6.1. Los índices AIQP en cada derivación, así como los valores LP, muestran

**Tabla 6.2** Predicción de TV y bajo riesgo de arritmias con los índices individuales AIQP (obtenidos con estructuras ARX) y las mediciones LP estándar .

Modelado ARX <i>TV-BRA-investiga</i>			
Índices ECGAR	TV (N=59)	BRA (N=73)	Total (N=132)
	Det ( <i>Sens</i> )	Det ( <i>Espec</i> )	Det ( <i>Exac</i> )
$AIQP_{X_{ARX}}$ [na=11 nb=3]	36 (61,0%)	56 (76,7%)	92 (69,7%)
$AIQP_{Y_{ARX}}$ [na=13 nb=3]	39 (66,1%)	53 (72,6%)	92 (69,7%)
$AIQP_{Z_{ARX}}$ [na=8 nb=4]	45 (76,3%)	55 (75,3%)	100 (75,8%)
$AIQP_{X_{dif_{ARX}}}$ [na=15 nb=6]	39 (66,1%)	55 (75,3%)	94 (71,2%)
$AIQP_{Y_{dif_{ARX}}}$ [na=8 nb=10]	37 (62,7%)	51 (69,9%)	88 (66,7%)
$AIQP_{Z_{dif_{ARX}}}$ [na=16 nb=4]	39 (66,1%)	53 (72,6%)	92 (69,7%)
QRSD	49 (83,1%)	62 (84,9%)	111 (84,1%)
RMS40	48 (81,4%)	45 (61,6%)	93 (70,5%)
LAS	46 (78,0%)	46 (63,0%)	92 (69,7%)

Abreviaciones:  $AIQP_{l_{ARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; dif, señal original diferenciada; QRSD, duración del QRS; RMS40, amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS; LAS, duración de la porción terminal del QRS debajo de  $40 \mu V$ ; TV, pacientes con taquicardia ventricular; BRA, pacientes de bajo riesgo de arritmias; N, número de pacientes del grupo; Det, pacientes detectados; *Sens*, sensibilidad; *Espec*, especificidad; *Exac*, exactitud;

diferencias altamente significativas entre los grupos TV y BRA ( $p < 0.001$ ).

Los resultados de clasificar los grupos TV y BRA con los índices AIQP y LP, usados en forma individual, se muestran en la tabla 6.2. Los resultados clínicos del ECGAR, usando estos índices, se evalúan a través de la sensibilidad, especificidad y exactitud del diagnóstico; es decir, los porcentajes de pacientes anormales (TV), normales (BRA), y totales (TV + BRA) detectados, respectivamente, con la prueba. Los valores de los índices AIQP fueron hallados con las señales pre-procesadas, tal como se describió en la sección 6.2.3, donde se incluyen índices obtenidos con la señal diferenciada ( $AIQP_{l_{dif_{ARX}}}$ ). La mejor clasificación lograda con los índices AIQP se obtuvo con la derivación Z de las señales sin diferenciar, con una exactitud de 75,8%. Este resultado es superior al RMS40 (exactitud = 70,5%) y LAS (exactitud = 69,7%). Las ondas filtradas con el filtro diferenciador requieren órdenes de modelo

**Tabla 6.3** Resultados de las mediciones de los índices AIQP (con modelado OE) en la base de datos *TV-BRA-investiga*

Índices <i>ECGAR</i>	TV ( $N = 59$ ) (media $\pm$ SD)	Valor umbral <sup>†</sup>	BRA ( $N = 73$ ) (media $\pm$ SD)	Valor $p$
$AIQP_{X_{OE}}$ [ $na=3$ $nb=8$ ] ( $\mu V$ )	17,07 $\pm$ 12,31	12,00	11,08 $\pm$ 4,69	< 0,001
$AIQP_{Y_{OE}}$ [ $na=11$ $nb=3$ ] ( $\mu V$ )	20,11 $\pm$ 11,85	14,50	12,26 $\pm$ 7,63	< 0,001
$AIQP_{Z_{OE}}$ [ $na=5$ $nb=4$ ] ( $\mu V$ )	41,81 $\pm$ 23,74	30,70	25,43 $\pm$ 13,42	< 0,001

<sup>†</sup> obtenidos del grupo de entrenamiento.

Abreviaciones:  $AIQP_{l_{OE}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado OE.

más elevados que las señales originales. Además, los resultados clínicos que producen son ligeramente inferiores.

Los valores AIQP medidos en las derivaciones individuales y los parámetros LP estándar serán combinados en vectores de características y con funciones lógicas. Los índices obtenidos de estas combinaciones también serán utilizados en la predicción de TV en esta base de datos. Estos resultados se presentan en la sección 6.2.5.4.

### 6.2.5.2 Predicción de arritmias con estructuras OE

El procedimiento utilizado para la medición de índices AIQP con estructuras OE fue similar al realizado con modelos ARX. Se probaron órdenes de estructuras desde [ $na = 1, nb = 1$ ] hasta [ $na = 17, nb = 17$ ], en el subconjunto de 32 pacientes utilizados como *entrenamiento*, de la base de datos *TV-BRA-investiga*. Para cada derivación X, Y, Z se buscó un rango intermedio de órdenes de modelo, utilizados posteriormente en toda la base de datos para caracterizar los AIQP. Entre estos órdenes, los que lograron buenos resultados, desde el punto de vista del factor discriminante y clasificación entre grupos, fueron: [ $na\ nb$ ] = [3 8], [4 8], para la derivación X; [ $na\ nb$ ] = [9 3], [10 3], [11 3] para la derivación Y; y [ $na\ nb$ ] = [5 4], [5 8], [7 8] para la derivación Z.

**Tabla 6.4** Predicción de TV y bajo riesgo de arritmias con los índices individuales AIQP hallados con estructuras OE.

Modelado OE <i>TV-BRA-investiga</i>			
	TV (N=59)	BRA (N=73)	Total (N=132)
Índices ECGAR	Det ( <i>Sens</i> )	Det ( <i>Espec</i> )	Det ( <i>Exac</i> )
$AIQP_{X_{OE}}$ [ $na=3$ $nb=8$ ]	37 (62,7%)	47 (64,4%)	84 (63,6%)
$AIQP_{Y_{OE}}$ [ $na=11$ $nb=3$ ]	37 (62,7%)	56 (76,7%)	93 (70,5%)
$AIQP_{Z_{OE}}$ [ $na=5$ $nb=4$ ]	39 (66,1%)	58 (79,5%)	97 (73,5%)

Tal como se describió en el capítulo 3, se utilizó la técnica de optimización de *Gauss-Newton* para la estimación de los parámetros. Se colocó un máximo de 200 iteraciones. Los valores iniciales de los parámetros utilizados en el esquema iterativo de optimización fueron obtenidos previamente por el método ARX. Uno de los inconvenientes de esta estructura es que, al ser aplicado a un grupo grande de señales, en algunos modelos su función de pérdida no converge al mínimo global. En estos casos los residuos encontrados no son fiables para el cálculo de los índices AIQP. Ajustando manualmente las condiciones de la técnica de estimación (número de iteraciones, condiciones iniciales, diferente método, etc.) se puede corregir este inconveniente. La tabla 6.3 presenta los valores RMS de los AIQP caracterizados con estructuras OE. También con esta técnica de modelado, los valores AIQP son significativamente diferentes en los dos grupos de pacientes ( $p < 0,001$ ).

La tabla 6.4 muestra los resultados obtenidos en la predicción de riesgo de TV con la base de datos *TV-BRA-investiga*. Se calcularon los índices  $AIQP_{l_{OE}}$  medidos en cada derivación individual. El valor umbral crítico, utilizado en cada derivación para separar las clases, se muestra en la tabla 6.3. Los resultados hallados con modelos OE para clasificar esta población son similares a los obtenidos con los modelos ARX. La estructura OE produce órdenes de modelos inferiores para representar la porción deseada del complejo QRS, respecto a la estructura ARX; sin embargo, su costo de cómputo es mucho más elevado.

**Tabla 6.5** Resultados de las mediciones de los índices AIQP (con estructuras NARX) en la base de datos *TV-BRA-investiga*

Índices ECGAR	TV ( $N = 59$ ) (media $\pm$ SD)	Valor umbral <sup>†</sup>	BRA ( $N = 73$ ) (media $\pm$ SD)	Valor $p$
$AIQP_{X_{NARX}}$ ( $\mu V$ ) [ $na=1$ $nb=1$ $nh=6$ ]	13,96 $\pm$ 14,97	9,25	8,17 $\pm$ 5,08	0,0059
$AIQP_{Y_{NARX}}$ ( $\mu V$ ) [ $na=1$ $nb=1$ $nh=7$ ]	14,88 $\pm$ 13,14	8,85	8,77 $\pm$ 5,44	0,0015
$AIQP_{Z_{NARX}}$ ( $\mu V$ ) [ $na=1$ $nb=1$ $nh=6$ ]	20,73 $\pm$ 19,39	13,70	12,99 $\pm$ 10,06	0,0068

† obtenidos del grupo de entrenamiento.

Abreviaciones:  $AIQP_{l_{NARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado NARX.

### 6.2.5.3 Estructuras NARX utilizadas en la predicción de arritmias

Los valores AIQP fueron también medidos a través de señales caracterizadas con las técnicas de modelado no lineal, descritas en el capítulo 4. Mediante estructuras NARX se cuantificaron índices  $AIQP_{l_{NARX}}$ , en cada derivación  $l = X, Y, Z$ , utilizando un orden de modelo particular para cada derivación. Estos órdenes fueron buscados empíricamente con el mismo grupo de pacientes de entrenamiento (16 TV y 16 BRA) de la base de datos *TV-BRA-investiga*. El orden de modelo de la estructura NARX está definido por el número de retardos de entrada y salida, o regresores, utilizados en la entrada:  $na$  y  $nb$ , y el número de capas ocultas de la red neuronal,  $nh$ . Para las derivaciones X y Z se escogió un orden [ $na = 1$   $nb = 1$   $nh = 6$ ], mientras que en la derivación Y se incrementó un nodo a la capa oculta, [ $na = 1$   $nb = 1$   $nh = 7$ ].

Los parámetros del modelo NARX se estimaron con el método de *Levenberg-Marquardt*, en el que se usó un máximo de 500 iteraciones y se inició el paso de búsqueda con  $\delta^{(0)} = 0,5$ , en su esquema de optimización (ecuación 4.34). En este proceso iterativo, los valores iniciales de los parámetros a estimar se tomaron en forma aleatoria.

**Tabla 6.6** Predicción de TV y bajo riesgo de arritmias con los índices individuales AIQP hallados con estructuras NARX.

Modelado NARX <i>TV-BRA-investiga</i>			
Índices ECGAR	TV (N=59)	BRA (N=73)	Total (N=132)
	Det ( <i>Sens</i> )	Det ( <i>Espec</i> )	Det ( <i>Exac</i> )
$AIQP_{X_{NARX}}$ [na=1 nb=1 nh=6]	33 (55,9%)	52 (71,2%)	85 (64,4%)
$AIQP_{Y_{NARX}}$ [na=1 nb=1 nh=7]	39 (66,1%)	47 (64,4%)	86 (65,2%)
$AIQP_{Z_{NARX}}$ [na=1 nb=1 nh=6]	32 (54,2%)	51 (69,9%)	83 (62,9%)

La tabla 6.5 presenta los resultados cuantitativos de los índices AIQP obtenidos con el modelado NARX. El valor umbral o crítico utilizado para hallar los resultados clínicos del ECGAR con estos parámetros se presenta en esta tabla. El valor medio de los índices  $AIQP_{X_{NARX}}$ ,  $AIQP_{Y_{NARX}}$  y  $AIQP_{Z_{NARX}}$  es significativamente mayor en el grupo con eventos arrítmicos ( $p < 0,01$ ), pero con una significación ligeramente menor a la obtenida con modelos lineales.

Las mediciones dadas por los  $AIQP_{l_{NARX}}$  se aplicaron en la clasificación de los grupos VT y LAR de la base de datos. Estos resultados se muestran en la tabla 6.6. En esta base de datos, la clasificación obtenida con estos índices es ligeramente inferior a la obtenida con estructuras lineales.

#### 6.2.5.4 Predicción de arritmias combinando índices AIQP y LP

El valor diagnóstico del ECGAR puede mejorarse si se combinan los índices que cuantifican la actividad de los potenciales anormales. En la tabla 6.7 se muestran los valores predictivos del ECGAR al utilizar combinaciones de índices AIQP entre las 3 derivaciones y con los valores LP estándar. Las combinaciones incluyen índices definidos como vectores de varias características; por ejemplo, [ $AIQP_{Z_{ARX}}$   $QRS_D$ ] representa un paciente a través de un vector bidimensional con las características:  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y  $QRS_D$ . Se utilizaron vectores con 2 y 3 características de potenciales tardíos o potenciales anormales intra-QRS, para representar a cada paciente. Se analizan también combinaciones lógicas de índices AIQP y LP. El operador **or** significa detección de señales anormales y riesgo de TV si uno de los índices es

**Tabla 6.7** Clasificación de pacientes con taquicardia ventricular y bajo riesgo de arritmias con los índices combinados AIQP, QRSD, RMS40.

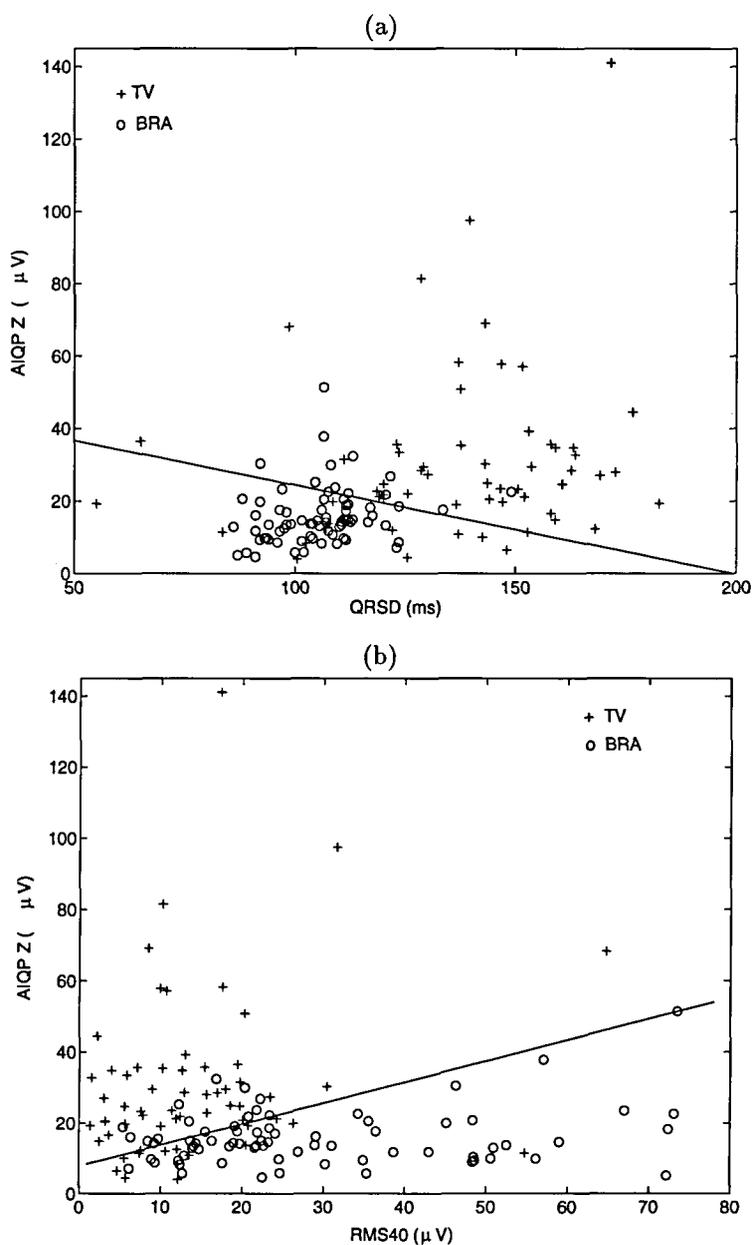
Índices ECGAR	TV (N=59) Det ( <i>Sens</i> )	BRA (N=73) Det ( <i>Espec</i> )	Total (N=132) Det ( <i>Exac</i> )	
<b>Vectores de características</b>				
[AIQP <sub>X,ARX</sub> AIQP <sub>Y,ARX</sub> AIQP <sub>Z,ARX</sub> ] ( <i>quasi-Newton</i> )	Func Disc (wa) [120,8 33,7 27,5 -1,81]	43 (72,9%)	57 (78,1%)	100 (75,8%)
[AIQP <sub>X,ARX</sub> AIQP <sub>Y,ARX</sub> AIQP <sub>Z,ARX</sub> ] ( <i>Simplex</i> )	[120,8 33,7 27,5 -2,21]	36 (61,0%)	64 (87,7%)	100 (75,8%)
[AIQP <sub>Y,ARX</sub> AIQP <sub>Z,ARX</sub> ] (DL Fisher)	[23,7 39,1 -1,12]	46 (78,0%)	59 (80,3%)	105 (79,5%)
[AIQP <sub>Z,ARX</sub> QRSD]	[30,79 0,059 -7,48]	50 (84,7%)	66 (90,4%)	116 (87,9%)
[AIQP <sub>Y,ARX</sub> AIQP <sub>Z,ARX</sub> QRSD] ( <i>Gauss-Newton</i> )	[20,1 31,07 0,057 -7,63]	52 (88,1%)	63 (86,3%)	115 (87,1%)
[AIQP <sub>Z,ARX</sub> RMS40] ( <i>Gauss-Newton</i> )	[0,050 45,95 0,065]	49 (83,1%)	55 (75,3%)	104 (78,8%)
<b>Combinaciones lógicas</b>				
AIQP <sub>X,ARX</sub> or AIQP <sub>Y,ARX</sub> or AIQP <sub>Y,ARX</sub>		56 (94,9%)	36 (49,3%)	92 (69,7%)
AIQP <sub>X,ARX</sub> or AIQP <sub>Z,ARX</sub>		52 (88,1%)	48 (65,6%)	100 (75,8%)
AIQP <sub>X,ARX</sub> and AIQP <sub>Y,ARX</sub> and AIQP <sub>Y,ARX</sub>		23 (39,0%)	70 (95,9%)	93 (70,5%)
AIQP <sub>Y,ARX</sub> and AIQP <sub>Z,ARX</sub>		32 (54,2%)	68 (93,2%)	100 (75,8%)
AIQP <sub>Z,ARX</sub> or QRSD		54 (91,5%)	47 (64,4%)	101 (76,5%)
AIQP <sub>Z,OE</sub> or QRSD		54 (91,5%)	48 (65,8%)	102 (77,3%)
AIQP <sub>Z,ARX</sub> and QRSD		42 (71,2%)	70 (95,9%)	112 (84,8%)
AIQP <sub>Z,OE</sub> and QRSD		36 (61,0%)	72 (98,6%)	108 (81,8%)
AIQP <sub>Z,ARX</sub> or RMS40		57 (96,6%)	31 (42,5%)	88 (66,7%)
AIQP <sub>Z,ARX</sub> and RMS40		36 (61,0%)	69 (94,6%)	105 (79,6%)
LP <sub>1</sub>		55 (93,2%)	37 (50,7%)	92 (69,7%)
LP <sub>2</sub>		43 (72,9%)	67 (91,8%)	110 (83,3%)

Abreviaciones: Func Disc, Valores de los coeficientes de la función discriminante; AIQP<sub>*l*,ARX</sub>, potenciales anormales intra-QRS de la derivación *l* = X, Y o Z, con modelado ARX; QRSD, duración del QRS; RMS40, amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS; LP<sub>1</sub>, al menos 1 de los 3 valores QRSD, RMS40 y LAS anormales; LP<sub>2</sub>, ambos QRSD y RMS40 anormales; TV, pacientes con taquicardia ventricular; BRA, pacientes de bajo riesgo de arritmias; N, número de pacientes del grupo; Det, pacientes detectados; *Sens*, sensibilidad; *Espec*, especificidad; *Exac*, exactitud; N, número de pacientes del grupo; *quasi-Newton*, optimización con el método BFGS; *Gauss-Newton*, método de optimización; DL Fisher, Discriminador de Fisher con la fórmula (5.22); *Simplex*, optimización con el método de Nelder-Mead; **or**, **and**, operaciones lógicas de los índices.

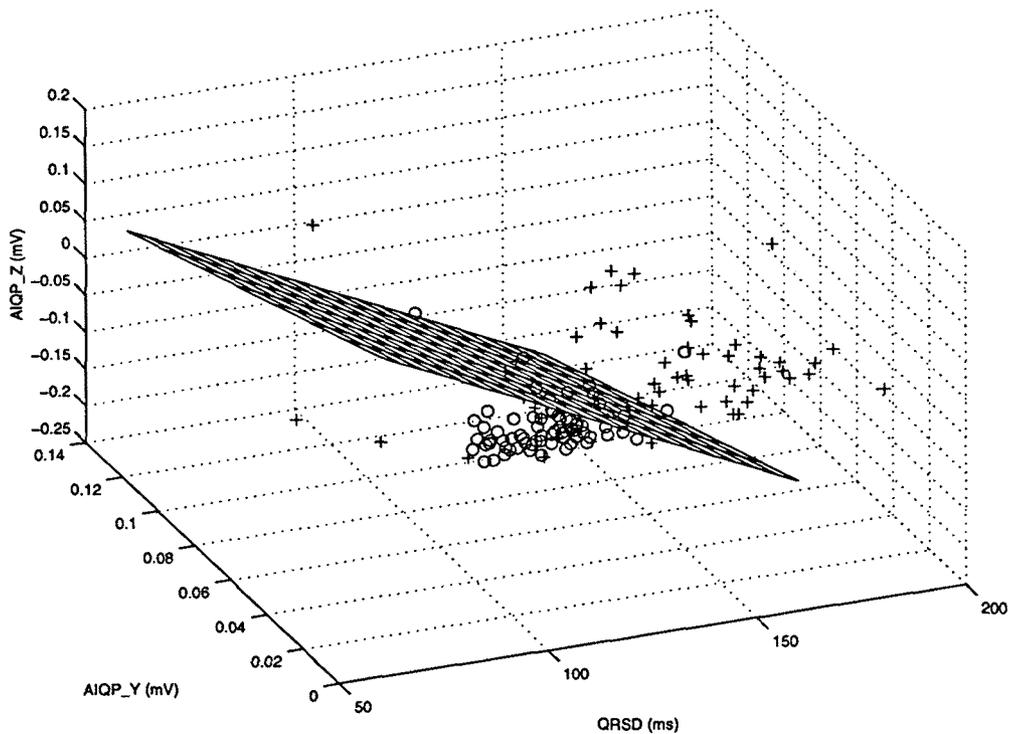
anormal. El operador **and** detecta potenciales patológicos si ambos índices son anormales. Como medidas comunes utilizadas en la práctica clínica, se presentan también los índices  $LP_1$  y  $LP_2$ .

La clasificación de los vectores de características se realizó con discriminadores lineales, utilizando técnicas de optimización. Se probaron los métodos *Simplex* de Nelder-Mead, *quasi-Newton* con la fórmula de Broyden-Fletcher-Golfarb-Shanno (BFGS) y *Gauss-Newton*. En la tabla 6.7 se muestran los resultados con el método que mejor clasifica los grupos. En algunas combinaciones, la clasificación proporcionó la misma exactitud, aunque con distintos compromisos entre sensibilidad-especificidad. En estos casos, la tabla presenta el método que produce mejor especificidad. En el caso particular de la combinación de los índices AIQP en las tres derivaciones individuales la tabla presenta los resultados con los métodos *Simplex* y *quasi-Newton*. Con ambos se obtiene la misma exactitud de 75,8%, y sin embargo con el primer método se obtiene una especificidad más alta. Esto tendrá un significado importante al analizar poblaciones representativas de la realidad, donde el número de pacientes de BRA es mucho mayor que los anormales. En este sentido se tiene que la prevalencia de individuos con eventos arrítmicos en el primer año después de un IM está entre 10% y 30% (Bigger et al., 1984; DiMarco, 1987).

Los índices  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y QRSD combinados en un vector de características producen mejores clasificaciones que los mismos índices individuales. Hay un incremento en la exactitud de 84.1% a 87.9%, mientras que la especificidad se incrementa a un 90,4%. En el panel (a) de la figura 6.4 se muestran los pacientes de los dos grupos TV (+) y BRA (o) representados por las características  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y QRSD. La recta que separa las clases está definida por los parámetros  $\mathbf{w}_a$ , definidos en la tabla 6.7. En esta muestra de pacientes, el coeficiente de correlación entre los índices  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y QRSD en el grupo de TV es 0,19, con una significancia estadística  $p = 0,157$ . En el grupo BRA el coeficiente de correlación es 0,22 ( $p = 0,063$ ). Se puede intuir que estos índices están poco correlados y al combinarlos se mejora el resultado de la predicción. Esto sugiere que los índices AIQP proporcionan una contribución independiente para la predicción de riesgo de TV con el ECGAR. En el panel (b) de la figura 6.4 se presentan los mismos pacientes de la base de datos *TV-BRA-investiga*, representados por los índices  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y RMS40. La recta



**Figura 6.4** Representación de los pacientes de los grupos TV y BRA con elementos de 2 características y la recta que mejor separa las clases. (a)  $AIQPZ_{ARX}$  vs  $QRSD$ , (b)  $AIQPZ_{ARX}$  vs  $RMS40$



**Figura 6.5** Representación de los índices AIQP de las derivaciones Y, Z y el QRSD en los sujetos de los grupos TV (+) y BRA (o). Se muestra el plano que mejor separa los grupos, hallado con técnicas de discriminación con el método de Gauss-Newton.

sobre la figura que clasifica los grupos fue hallada por la técnica de discriminación lineal, con el método de optimización de *Gauss-Newton*. La correlación entre los valores  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y  $RMS40$  es de 0,22 y 0,24 para los grupos de TV y BRA, respectivamente. Con el uso de tres índices, la mejor clasificación se obtuvo con el vector formado por  $[AIQP_{Y_{ARX}} \ AIQP_{Z_{ARX}} \ QRSD]$ , con una exactitud de 87,1% y una sensibilidad de 88,1%. En la figura 6.5 se describen los pacientes de los grupos TV (+) y BRA (o) representados por puntos en el espacio, cuyas dimensiones están dadas por las características  $AIQP_{Y_{ARX}}$ ,  $AIQP_{Z_{ARX}}$  y  $QRSD$ . Los parámetros del plano que separa las clases se indican en la tabla 6.7 y fueron estimados con el método de *Gauss-Newton*.

Las combinaciones lógicas de características proporcionaron resultados que incrementan la sensibilidad o la especificidad del diagnóstico. Las combinaciones or entre índices  $AIQP_{l_{ARX}}$  de las tres derivaciones  $l = X, Y, Z$ , produjeron una

sensibilidad de 94,9% . La mayor sensibilidad se consiguió con  $AIQP_{Z_{ARX}}$  or RMS40, 96,6%. Con el índice estándar  $LP_1$  se logró una sensibilidad de 93,2%. La máxima especificidad, 98,6% se obtuvo con la combinación lógica **and** entre  $AIQP_{Z_{OE}}$  y QRSD. Las combinaciones **and** entre las tres derivaciones individuales  $AIQP_{I_{ARX}}$ , así como la combinación  $AIQP_{Z_{ARX}}$  **and** QRSD, dieron una especificidad en el diagnóstico de 95,9%. El índice estándar  $LP_2$  proporcionó una especificidad de 91,8% y una exactitud de 83,3%. Estos resultados muestran que las mediciones AIQP contribuyen a mejorar el valor predictivo del ECGAR en eventos arrítmicos.

### 6.3 Predicción de eventos arrítmicos con el ECGAR: Aportes de AIQP

En la sección anterior se utilizaron las técnicas de modelado del ECGAR para la cuantificación de los AIQP en las derivaciones individuales de una base de datos de pacientes, utilizada con propósitos de investigación. Los índices AIQP cuantificados lograron una separación estadística altamente significativa entre los grupos con TV y de BRA. En esta sección se analizan los AIQP como índices que pueden mejorar el valor predictivo del ECGAR en estudio de eventos arrítmicos del tipo taquicardia ventricular. Este estudio ha sido realizado en una base de datos que es una representación típica de la población real de pacientes que son sometidos a una evaluación de riesgo de TV, después de un infarto de miocardio, con el ECGAR. Esta base de datos se denominará *TV-BRA-población*.

En un importante grupo de estudios con resultados clínico del ECGAR, utilizados como referencia en este trabajo, la prevalencia de pacientes con eventos arrítmicos post IM está entre 3,3% y 17,9% (Gomes et al., 1987; Kuchar et al., 1987; Cripps et al., 1988; Farrell et al., 1991; Steinberg et al., 1994; Savard et al., 1996). Bigger et al. (1984) estiman que los eventos arrítmicos en el primer año después de un IM se encuentran entre 10% y 15 %. Otros estudios revelan una incidencia entre 15% y 30% de TV sostenida en pacientes sometidos a estudio electrofisiológico después de IM (DiMarco, 1987; Trouton et al., 1993). Debido a estas características de la población real, se utilizó en este trabajo la base de datos *TV-BRA-población* con una prevalencia de eventos arrítmicos de 9,3%.

### 6.3.1 Métodos

#### 6.3.1.1 Adquisición de señales del grupo TV-BRA-población

Esta base de datos fue obtenida de 173 pacientes con infarto de miocardio en el *Columbia-Presbyterian Medical Center*, New York. Los criterios de selección de los pacientes, así como sus características están descritas en (Steinberg et al., 1992). Se hizo un seguimiento de los pacientes con una duración media de  $14 \pm 7$  meses. Durante este periodo, 16 sujetos tuvieron algún episodio arrítmico asociado con TV, del tipo: muerte súbita cardíaca (10 sujetos), TV sostenida (4) y paro cardíaco no fatal (2). Los pacientes se dividieron en dos grupos: un grupo con eventos arrítmicos (TV) de 16 pacientes y un grupo sin estos eventos, considerado de bajo riesgo de arritmias (BRA), de 157 individuos. Durante la aceptación hospitalaria de los pacientes se obtuvo sus datos demográficos y un ECG estándar de 12 derivaciones. Antes de su salida del hospital, y sobre una media de  $9,5 \pm 5$  días post IM, se obtuvo en cada paciente un ECG de alta resolución, un registro Holter de 24 horas y una evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Ningún sujeto con evidencia de bloqueos de ramas del haz de His en el ECG estándar se incluyó en la base de datos.

Los ECGAR fueron registrados en las derivaciones bipolares ortogonales X-Y-Z (figura 1.7) usando el sistema Predictor SAECG (Corazonix Corp., Oklahoma City) con los procedimientos descritos en la sección 2.3. El nivel de ruido final, después de promediar, se situó por debajo de  $0.3 \mu\text{V RMS}$  (Steinberg y Bigger, 1989). Las señales se obtuvieron con una frecuencia de muestreo de 2 kHz y se cuantificaron a valores discretos con una resolución de 16 bits.

#### 6.3.1.2 Índices AIQP y LP del ECGAR

Los índices del ECGAR utilizados fueron los valores cuantificados de los AIQP y los LP estándar en el dominio temporal. Los índices AIQP fueron calculados como la amplitud RMS de la forma de onda AIQP caracterizada con las técnicas de modelado, de acuerdo al método descrito en la sección 6.2.3. Se utilizaron las derivaciones X-Y-Z sin filtrar. Las señales de la base de datos *TV-BRA-población* fueron procesadas previo a la realización del modelado, diezmando su frecuencia de

muestreo desde 2 kHz hasta 1000 muestras por segundo.

La selección de los órdenes de los modelos paramétricos empleados para caracterizar los AIQP se llevó cabo de acuerdo a lo descrito en la sección 6.2.5. Se utilizó un subconjunto de pacientes compuesto por 10 sujetos del grupo con TV y 16 del grupo de BRA. Los órdenes intermedios de estructuras, aptos para modelar la parte normal del QRS, coinciden con el conjunto de modelos, de orden intermedio, de la base de datos *TV-BRA-investiga*. Los órdenes utilizados se muestran en la tabla 6.8. Estas estructuras son iguales (modelos NARX y algunas derivaciones de los modelos OE) o similares (modelos ARX) a las empleadas en la base de datos previa.

Como índice combinado se utilizó la operación lógica *and* entre los AIQP de las tres derivaciones individuales calculados con modelos ARX. Este índice se definirá  $AIQP_{XYZ}$  y dará información positiva de potenciales anormales si cada uno de los valores  $AIQP_{I_{ARX}}$  es anormal; es decir, si  $AIQP_{X_{ARX}} > 9,85$ ,  $AIQP_{Y_{ARX}} > 41,60$  y  $AIQP_{Z_{ARX}} > 12,00$ . Los valores críticos que separan los índices fueron obtenidos con las técnicas de discriminación, utilizando el método de optimización de *quasi-Newton* y la fórmula BFGS.

Como índices ECGAR estándar se emplearon también la duración del QRS, la amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS (RMS40) y la duración al final del QRS de señales de baja amplitud, típicamente por debajo de  $40 \mu V$ , (LAS). Estas mediciones fueron tomadas sobre el vector de magnitud (VM) de las 3 derivaciones X-Y-Z, filtradas pasa alto a 40 Hz, con un filtro Butterworth de orden 4, y un filtro pasa bajo, de orden 2, empleando el método bidireccional de Simpson (1981). El inicio y final del QRS fue obtenido automáticamente, aunque se realizó una revisión manual para mejorar la exactitud. Los valores críticos utilizados, que definen la presencia de LP en cada índice, son:  $QRSD > 114$  ms,  $RMS40 < 20 \mu V$  y  $LAS$  (debajo de  $40 \mu V$ )  $> 38$  ms. Se emplearon también los valores umbrales de anormalidad  $QRSD > 110$  ms (Steinberg et al., 1992) y  $QRSD > 120$  ms (Kuchar et al., 1987).

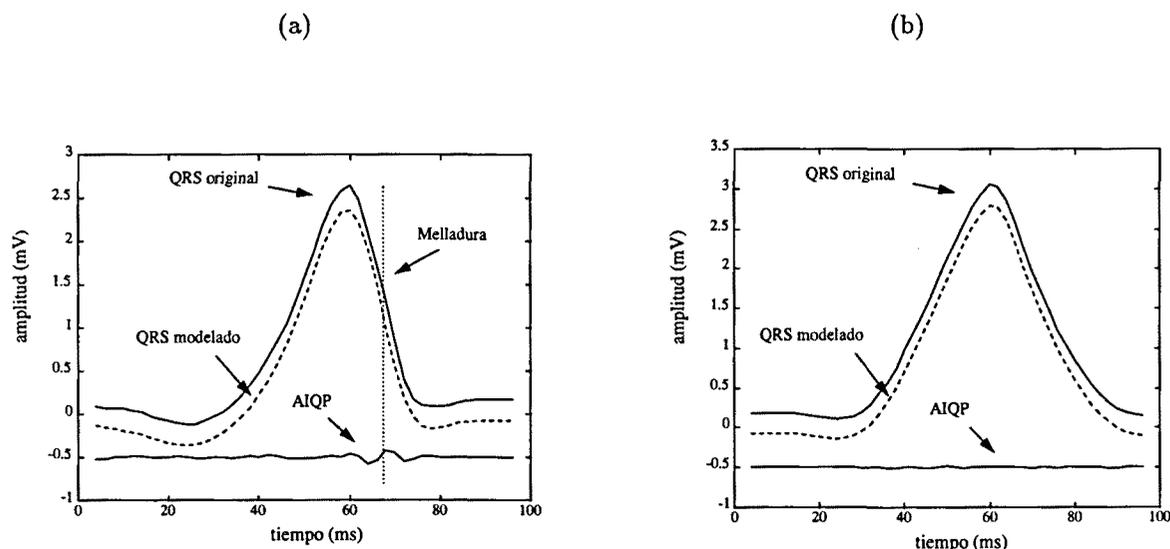
### 6.3.1.3 Mediciones de fracción de eyección ventricular y ECG Holter

En esta base de datos, la información adicional sobre arritmias ventriculares se obtuvo con las mediciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e índices de registros ECG en Holter de 24 horas. En la evaluación de LVEF, se consideraron valores de fracción de eyección reducida  $LVEF < 40\%$  y  $LVEF < 30\%$ .

Los índices obtenidos de los registros ECG Holter fueron: número de complejos ventriculares prematuros por hora (HVPC); número de complejos ventriculares prematuros apareados cada 24 horas (HCPL); y número de episodios de TV no sostenida por 24 horas (HVT), con episodios de al menos 3 latidos a un ritmo igual o mayor de 100 latidos por minuto (Bigger et al., 1984). Individualmente, estos índices Holter se consideraron anormales en los siguientes casos: cuando existen al menos 10 despolarizaciones ventriculares prematuras,  $HVPC \geq 10$ ; al menos un par de complejos ventriculares prematuros,  $HCPL \geq 1$ ; al menos un episodio de TV no sostenida en 24 horas,  $HVT \geq 1$ . Se utilizaron también combinaciones lógicas de estas 3 mediciones Holter. H1 se define como la combinación lógica **or** de las 3 mediciones e indicará anormalidad cuando al menos uno de los índice Holter es anormal:  $HVPC \geq 10$  **or**  $HCPL \geq 1$  **or**  $HVT \geq 1$ . H3 define TV cuando todos los índices son anormales:  $HVPC \geq 10$  **and**  $HCPL \geq 1$  **and**  $HVT \geq 1$ .

### 6.3.1.4 Análisis estadístico

Los valores de los índices LP y AIQP obtenidos de la base de datos son presentados por su valor medio  $\pm$  la desviación estándar (SD). Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con la prueba *t* de Student de 2 colas. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como diferencia significativa entre los grupos, mientras que  $p < 0,01$  se consideró como altamente significativa. La similaridad o relación entre los índices y su tendencia para variar independientemente fue evaluada usando el coeficiente de correlación de Spearman. También se usó la prueba *t* para determinar la significación de cada medida de correlación.



**Figura 6.6** Ejemplos de la caracterización de ondas AIQP, en la derivación X del ECGAR de los grupos TV-BRA-población. (a) Paciente con TV, con una melladura en su QRS. (b) Sujeto sin eventos arrítmicos.

## 6.3.2 Resultados

### 6.3.2.1 Aportación de los índices AIQP

Un ejemplo de las formas de onda de los AIQP obtenidas en esta base de datos se presenta en la figura 6.6. El panel (a) muestra el complejo QRS original (curva continua) y el modelado (curva segmentada) en la derivación X de un sujeto con TV. Este paciente presenta, como índice ECGAR estándar, una duración del QRS normal ( $QRS_{SD} = 92$  ms). En la onda AIQP, caracterizada con un modelo ARX, se puede observar una melladura (*slur*) correspondiente al frente de bajada del QRS. El índice  $AIQP_{X_{ARX}}$  en este caso es de  $16,7 \mu V$ . El panel (b) describe, con el mismo formato, el complejo QRS en la derivación X de un individuo del grupo de BRA. El valor  $QRS_{SD}$  es también de 92 ms y el índice  $AIQP_{X_{ARX}}$  es de  $4,8 \mu V$ , y corresponde a una onda AIQP sin transitorios particulares.

Los índices AIQP obtenidos sobre esta base de datos se presentan en la tabla 6.8. El valor medio de estos índices es mayor en el grupo con eventos arrítmicos, en las tres derivaciones y con todas las técnicas de modelado. En las derivaciones

**Tabla 6.8** Resultados de las mediciones de los índices AIQP (con modelado ARX, OE y NARX) y los valores LP estándar en la base de datos *TV-BRA-población*

Índices ECGAR	TV ( $N = 16$ ) (media $\pm$ SD)	BRA ( $N = 157$ ) (media $\pm$ SD)	Valor $p$
$AIQP_{X_{ARX}}$ [ $na=7$ $nb=8$ ] ( $\mu V$ )	12,52 $\pm$ 7,04	8,56 $\pm$ 4,59	0,042
$AIQP_{Y_{ARX}}$ [ $na=8$ $nb=3$ ] ( $\mu V$ )	49,11 $\pm$ 26,60	42,25 $\pm$ 32,06	0,347
$AIQP_{Z_{ARX}}$ [ $na=5$ $nb=15$ ] ( $\mu V$ )	13,28 $\pm$ 7,31	9,23 $\pm$ 6,30	0,047
$AIQP_{X_{OE}}$ [ $na=3$ $nb=8$ ] ( $\mu V$ )	18,05 $\pm$ 8,40	13,29 $\pm$ 7,14	0,043
$AIQP_{Y_{OE}}$ [ $na=9$ $nb=3$ ] ( $\mu V$ )	28,84 $\pm$ 18,24	20,72 $\pm$ 10,22	0,098
$AIQP_{Z_{OE}}$ [ $na=7$ $nb=8$ ] ( $\mu V$ )	17,25 $\pm$ 8,03	12,84 $\pm$ 6,27	0,048
$AIQP_{X_{NARX}}$ [ $na=1$ $nb=1$ $nh=6$ ] ( $\mu V$ )	12,81 $\pm$ 8,12	7,94 $\pm$ 5,45	0,049
$AIQP_{Y_{NARX}}$ [ $na=1$ $nb=1$ $nh=7$ ] ( $\mu V$ )	17,27 $\pm$ 21,34	11,84 $\pm$ 10,92	0,330
$AIQP_{Z_{NARX}}$ [ $na=1$ $nb=1$ $nh=6$ ] ( $\mu V$ )	20,30 $\pm$ 17,79	12,13 $\pm$ 8,87	0,088
QRSD (ms)	113,8 $\pm$ 22,1	104,2 $\pm$ 17,9	0,050
RMS40 ( $\mu V$ )	28,0 $\pm$ 30,0	38,1 $\pm$ 28,9	0,214

Abreviaciones:  $AIQP_{I_{ARX}}$ ,  $AIQP_{I_{OE}}$ ,  $AIQP_{I_{NARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX, OE y NARX, respectivamente; QRSD, duración del QRS; RMS40, amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS; TV, pacientes con taquicardia ventricular; BRA, pacientes de bajo riesgo de arritmias;  $N$ , número de pacientes del grupo; SD, desviación estándar.

$X$  y  $Z$ , los valores  $p$  obtenidos con la prueba  $t$  de Student de 2 colas muestran que los índices AIQP son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) entre los grupos. Si se aplica la prueba  $t$  de una cola, considerando la hipótesis inicial de que los valores AIQP son mayores en el grupo con TV que en el de BRA, entonces los valores  $p$  se reducen a la mitad de los que se muestran en la tabla. Esto sugiere unas diferencias significativas aún mayores entre los grupos. Los valores QRSD muestran también diferencias significativas entre las clases. Sin embargo, la medición dada por RMS40 no produce diferencias significativas. Los índices AIQP obtenidos con modelado ARX y el valor del QRSD son las mediciones aplicadas en la evaluación del valor predictivo del ECGAR en eventos arrítmicos.

La tabla 6.9 presenta la correlación entre los distintos índices AIQP y el QRSD. La significación estadística de los coeficientes de correlación se evaluaron con la prueba  $t$  de Student. Un valor  $p < 0,05$  representa una correlación significativa.

**Tabla 6.9** Correlación entre los índices ECGAR en los grupos de TV y de BRA.  
Un valor  $p < 0,05$  indica una correlación significante.

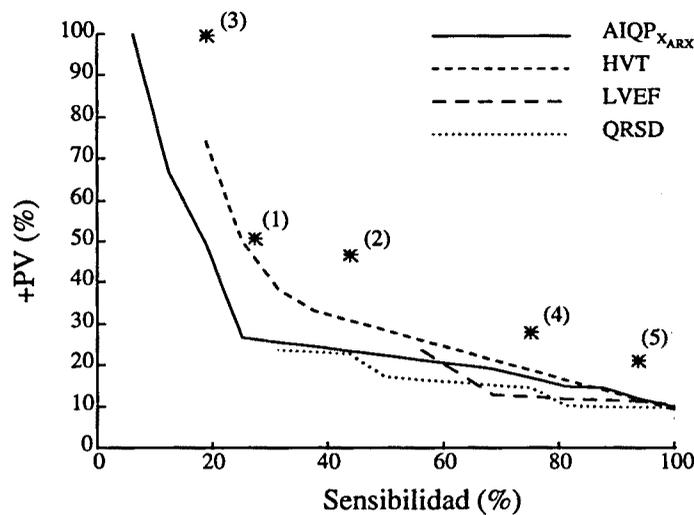
Índices ECGAR	Correlación (y su valor $p$ asociado)	
	Grupo TV	Grupo BRA
$AIQP_{X_{ARX}}$ y $AIQP_{Y_{ARX}}$	0,28 ( $p = 0,29$ )	0,29 ( $p < 0,001$ )
$AIQP_{X_{ARX}}$ y $AIQP_{Z_{ARX}}$	0,76 ( $p < 0,001$ )	0,45 ( $p < 0,001$ )
$AIQP_{Y_{ARX}}$ y $AIQP_{Z_{ARX}}$	0,40 ( $p = 0,12$ )	0,19 ( $p = 0,017$ )
$AIQP_{X_{ARX}}$ y QRSD	0,16 ( $p = 0,56$ )	0,18 ( $p = 0,025$ )
$AIQP_{Y_{ARX}}$ y QRSD	-0,14 ( $p = 0,59$ )	0,12 ( $p = 0,132$ )
$AIQP_{Z_{ARX}}$ y QRSD	0,30 ( $p = 0,28$ )	0,19 ( $p = 0,015$ )

Abreviaciones:  $AIQP_{I_{ARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; QRSD, duración del QRS; TV, pacientes con taquicardia ventricular; BRA, pacientes de bajo riesgo de arritmias.

Los datos se evaluaron en cada grupo de pacientes. En el grupo de TV, los índices AIQP de cada derivación aparecen independientes del QRSD. Entre los AIQP, las mediciones en las derivaciones X y Z aparecen correladas significativamente. En el grupo de BRA, los índices AIQP en las derivaciones X y Z están correlados con el QRSD. Los valores AIQP en las tres derivaciones se presentan correlados entre cada uno de ellos.

Los resultados clínicos de los índices AIQP se describen en la tabla 6.10, donde se incluyen los valores críticos de cada índice AIQP que se usaron en la clasificación. Los valores AIQP sobre la derivación Z consiguieron un buen compromiso entre la exactitud del diagnóstico y el valor predictivo positivo (+PV)<sup>1</sup>. El índice  $AIQP_{XYZ}$  produjo un excelente resultado desde el punto de vista del +PV con una sensibilidad aceptable. El valor QRSD fue evaluado con distintos valores umbrales. La definición de anormalidad para el QRSD utilizada por Steinberg et al. (1992), previamente en esta base de datos, fue  $QRSD > 110$  ms. Los valores conseguidos con el QRSD son ligeramente inferiores a los de los índices AIQP. Las combinaciones entre índices

<sup>1</sup>Porcentaje de positivos verdaderos detectados en relación a todos los positivos detectados por la prueba.

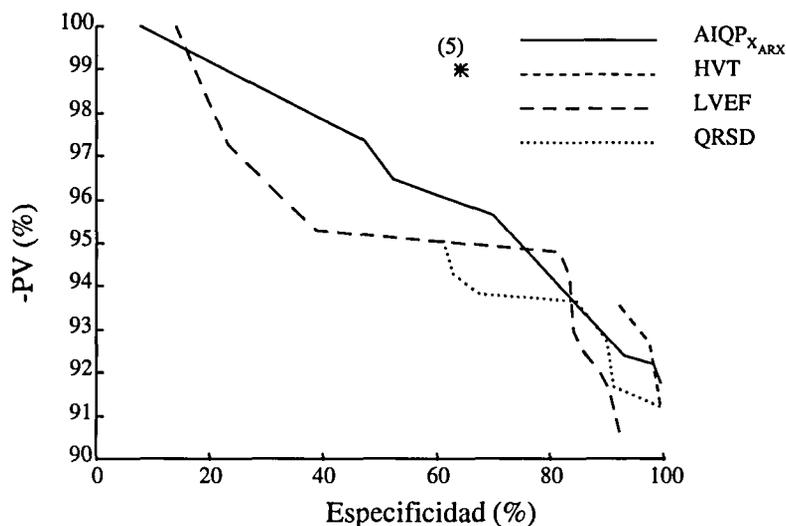


**Figura 6.7** Curva de operación de la sensibilidad vs el valor predictivo positivo (+PV) para los índices señalados. Los puntos indicados por asteriscos, señalados del (1) al (5), representan combinaciones lógicas de índices (ver tabla 6.10).

ECGAR y los otros índices de evaluación de riesgo de TV serán analizadas en la siguiente sección.

### 6.3.2.2 Predicción de riesgo de eventos arrítmicos con varios índices

La figura 6.7 muestra la curva de operación de la sensibilidad *versus* el valor predictivo positivo del diagnóstico, con los siguientes índices: duración del QRS en el ECGAR (QRSD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), el número de episodios de TV no sostenida ( $\geq 3$  latidos a un ritmo  $\geq 100$  latidos/minuto) registrados en el ECG Holter (HVT), y los potenciales anormales intra-QRS en la derivación X (AIQP<sub>XARRX</sub>). La curva de operación representa los valores que toman los índices al variar, sobre un rango dado, los valores críticos que definen anormalidad. Se utilizó el valor AIQP<sub>XARRX</sub> en lugar del índice AIQP<sub>XYZ</sub> debido a la dificultad de evaluar este último. Aunque los resultados obtenidos con la derivación X individual no alcanzan a los del AIQP<sub>XYZ</sub>, la curva de la figura ilustra las ventajas



**Figura 6.8** Curva de operación de la especificidad vs el valor predictivo negativo ( $-PV$ ) para los índices señalados (los mismos de la figura 6.7). El punto señalado por el asterisco (5), representa la combinación lógica or entre  $AIQP_{XYZ}$ ,  $QRSD$ ,  $H3$  y  $LVEF$  (ver tabla 6.10).

de estos nuevos parámetros. En esta base de datos, la curva de operación muestra que los índices  $AIQP_{X_{ARX}}$  y  $HVT$  superan los parámetros  $QRSD$  y  $LVEF$  en cuanto al compromiso entre el  $+PV$  y la sensibilidad. Con la sensibilidad más baja, los parámetros  $QRSD$  y  $LVEF$  consiguieron valores  $+PV$  de sólo 23,8% y 23,7%. La curva de operación se muestra solamente en las zonas donde los índices logran un buen compromiso en sus resultados clínicos.

En la figura 6.7 se presenta también el desempeño de algunas combinaciones lógicas seleccionadas entre índices, las cuales están indicadas por asteriscos (\*). El índice  $H3$ , el cual es positivo para  $HVPC \geq 10$  and  $HCPL \geq 1$  and  $HVT \geq 1$ , está señalado con (1) y produce un buen  $+PV$  aunque su sensibilidad es reducida. El valor  $AIQP_{XYZ}$ , marcado con (2), proporciona un buen compromiso  $+PV$  vs sensibilidad. Combinando  $AIQP_{XYZ}$  and  $H3$  se mejora el  $+PV$  hasta el 100% (asterisco 3). La combinación lógica  $AIQP_{XYZ}$  or  $H3$  or  $QRSD \geq 120$  ms consigue una buena sensibilidad con un aceptable  $+PV$  (punto 4). Añadiendo

a la combinación **or** anterior el índice  $LVEF \leq 30\%$  (5), se mejora aún más la sensibilidad.

La figura 6.8 presenta la curva de operación entre la especificidad y el valor predictivo negativo<sup>2</sup> (-PV) del diagnóstico con los mismos índices QRSD, LVEF, HVT y  $AIQP_{X_{ARX}}$ . En esta curva, los valores  $AIQP_{X_{ARX}}$  y LVEF proporcionan un -PV muy elevado. Se puede notar que sólo el índice  $AIQP_{X_{ARX}}$  consigue valores altos de +PV y -PV en las 2 curvas de operación. Las combinaciones lógicas evaluadas consiguen buenos compromisos entre el -PV y la especificidad. Destaca la combinación  $AIQP_{XYZ}$  **or** H3 **or**  $QRSD \geq 120$  ms **or**  $LVEF \leq 30\%$  (punto 5), con un valor -PV de 99,0%, manteniendo una especificidad de 64,3%.

Los resultados clínicos de todos los índices utilizados, con diversas combinaciones lógicas, se muestra en la tabla 6.10. Se incluyen también los índices utilizados en esta base de datos por Steinberg et al. (1992), publicados en ese trabajo (señalados con †). Estos son:  $LP_1$ , definido cuando al menos uno de los tres valores QRSD, RMS40 o LAS son anormales (se consideró  $QRSD > 110$  ms), y las combinaciones lógicas entre  $LP_1$ , H1 y LVEF. La combinación  $AIQP_{XYZ}$  **or** QRSD mejora el compromiso entre +PV y sensibilidad, respecto al índice  $AIQP_{XYZ}$ , aunque la exactitud del diagnóstico se reduce. Los parámetros  $AIQP_{XYZ}$  y H3 producen una exactitud elevada. Al combinar  $AIQP_{XYZ}$  **and** H3 se consigue la mayor exactitud de los índices (92,5%). En este caso, la especificidad y el +PV es del 100%, aunque la sensibilidad se redujo a 19%. Por el contrario, la mayor sensibilidad de 94% se obtuvo con la combinación **or** entre  $AIQP_{XYZ}$ , H3 QRSD y LVEF.

Los resultados obtenidos con los índices AIQP, comparados con los encontrados previamente en esta población, mejoran significativamente el valor predictivo del ECGAR en relación a los índices LP estándar. La tabla 6.10 ofrece una visión completa de las pruebas clínicas que pueden aplicarse en la detección de eventos arrítmicos con la inclusión de los nuevos índices AIQP.

---

<sup>2</sup>Porcentaje de negativos verdaderos detectados en relación a todos los negativos detectados por la prueba.

Tabla 6.10 Predicción de TV y bajo riesgo de arritmias en el grupo TV-BRA-población con índices del ECGAR y otros parámetros no invasivos.

Índices	Sens (%)	Espec (%)	Exac (%)	+PV (%)	-PV (%)
$AIQP_{X_{ARX}} > 9,85 \mu V$	68,8	70,7	70,5	19,3	95,7
$AIQP_{Y_{ARX}} > 41,6 \mu V$	68,8	68,2	68,2	18,0	95,5
$AIQP_{Z_{ARX}} > 12,0 \mu V$	62,5	79,6	78,0	23,8	95,4
$AIQP_{XYZ}^{(2)}$	43,8	94,9	90,2	46,7	94,3
QRSD > 110 ms	50,0	72,6	70,5	15,7	93,4
QRSD > 114 ms	43,8	76,4	73,4	15,9	93,0
QRSD > 120 ms	43,8	85,4	81,5	23,3	93,7
HVPC $\geq$ 10/hr	31,3	96,2	90,2	45,5	93,2
HCPL $\geq$ 1/24 hrs	43,8	63,1	61,3	10,8	91,7
HVT $\geq$ 1/24 hrs	37,5	92,4	87,3	33,3	93,5
H3 <sup>(1)</sup>	25,0	97,5	90,8	50,0	92,7
H1	50,0	60,5	59,5	11,4	92,2
LVEF $\leq$ 40%	68,8	52,2	53,8	12,8	94,3
LVEF $\leq$ 30%	56,3	77,1	75,1	20,0	94,5
$AIQP_{XYZ}$ or QRSD > 110 ms	68,8	70,1	69,9	19,0	95,7
$AIQP_{XYZ}$ or QRSD > 120 ms	68,8	82,2	80,9	28,2	96,3
$AIQP_{XYZ}$ and H3 <sup>(3)</sup>	18,8	100,0	92,5	100,0	92,4
$AIQP_{XYZ}$ or H3 or QRSD > 120 ms <sup>(4)</sup>	75,0	80,3	79,8	27,9	96,9
$AIQP_{XYZ}$ or LVEF $\leq$ 30% or H3 or QRSD > 120 ms <sup>(5)</sup>	93,8	64,3	67,1	21,1	99,0
LP <sub>1</sub> <sup>†</sup>	69	62	63	15	95
LP <sub>1</sub> and H1 <sup>†</sup>	38	89	85	25	93
LP <sub>1</sub> or H1 or LVEF < 40% <sup>†</sup>	93	31	36	11	98

Los índices señalados con una cruz (†) fueron hallados previamente por Steinberg et al. (1992). Los índices indicados por las numeraciones del (1) al (5) están graficados en las figuras 6.7 y 6.8.

Abreviaciones: *Sens*, sensibilidad; *Espec*, especificidad; *Exac*, exactitud; +PV y -PV, valor predictivo positivo y negativo;  $AIQP_{l_{ARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; QRSD, duración del QRS; LP<sub>1</sub>, al menos 1 de los 3 QRSD, RMS40 y LAS anormales; HVPC, contracciones ventriculares prematuras en Holter; HCPL, complejos ventriculares prematuros apareados en Holter; HVT, episodios de TV no sostenida en Holter; H1 y H3 son el *or* y *and* lógico, respectivamente, de HVPC, HCPL y HVT; LVEF, fracción de eyección ventricular.

### 6.3.3 Discusión

#### 6.3.3.1 Potenciales anormales intra-QRS

El uso de potenciales anormales intra-QRS aporta un incremento en el valor predictivo del ECGAR al ser utilizado individualmente o en forma combinada. El concepto de AIQP indica que la conducción anormal, debida a los substratos de reentrada, no siempre rebasa la duración normal del QRS. Aunque todavía se necesita realizar un estudio formal sobre las bases patofisiológicas de los AIQP, existen argumentos sólidos para respaldar este concepto. En varios estudios se encuentran casos no detectados de LP, como medidas globales de los substratos de reentrada, teniendo potenciales fragmentados intra-cardíacos. Por otro lado, varios autores han encontrado una baja incidencia de los potenciales tardíos convencionales en IM anterior. Estos argumentos fueron analizados en la sección 3.2. La utilización de índices AIQP extiende la búsqueda de posible señales patofisiológicas sobre todo el periodo normal del QRS (donde se incluyen los LP estándar), y no solamente sobre la porción terminal.

#### 6.3.3.2 Comparación de los resultados de AIQP con estudios previos de ECGAR

En la tabla 6.11 se presenta un resumen de los resultados del presente estudio y de algunas publicaciones previas, sobre el desempeño del ECGAR y otros índices no invasivos, en la detección de eventos arrítmicos. Debido a una falta de estandarización en cuanto a los índices y sus valores críticos de clasificación, la tabla 6.11 muestra un rango amplio de definiciones de índices, prevalencia de TV y número de pacientes. En particular, la definición de potenciales tardíos convencionales varía entre laboratorios, debido a la obtención (tipos de filtro utilizados) y al uso de los valores QRSD, RMS40 y LAS en forma individual o en distintas combinaciones lógicas. Por otro lado, no siempre se reportan los valores de ruido después del promediado, los cuales pueden afectar significativamente el compromiso entre la sensibilidad y el +PV (Lander et al., 1993a).

Los AIQP se presentan como el mejor índice de un *sólo factor* en la predicción de eventos arrítmicos, con exactitud y especificidad altas y un buen compromiso

**Tabla 6.11** Valores predictivos del ECGAR y otros parámetros en estudio de TV después de IM. Comparación entre el presente trabajo y varios estudios previos publicados.

<i>Estudios</i>	<i>Preval</i> (%)	<i>No de</i> <i>pacientes</i>	<i>Índices</i>	<i>Sens</i> (%)	<i>Espec</i> (%)	<i>Exac</i> (%)	+PV (%)	-PV (%)
Gomes et al (1987)	14,7	102	LP <sub>1</sub>	87	63	67	29	96
	17,9	84	LP <sub>1</sub> and Holter	60	45	48	35	84
	15,5	97	LP <sub>1</sub> and LVEF	67	59	61	36	89
	18,3	82	LP <sub>1</sub> and LVEF and Holter	53	88	82	50	89
Kuchar et al,(1987)	7,1	210	LP <sub>12</sub>	93	65	68	17	99
			QRSD	50	90	88	28	96
			LP <sub>12</sub> and Holter	65	89	88	31	97
			LP <sub>12</sub> and LVEF	80	89	89	34	98
Cripps et al (1988)	6,9	159	LP <sub>1</sub>	91	81	82	26	99
			LP <sub>1</sub> and Holter	73	97	97	62	98
El-Sherif et al (1989)	7,7	156	LP <sub>12</sub>	75	79	79	23	97
Farrell et al (1991)	5,8	416	HRV	92	77	83	17	77
			LP <sub>1</sub>	63	81	80	17	81
			LP <sub>1</sub> and HRV and Holter	29	99	95	58	96
			LP <sub>1</sub> and LVEF and HVPC	20	97	93	28	97
Savard et al (1996)	3,3	2461	LP <sub>1</sub>	65	68	68	7	98
Presente	9,3	173	LP <sub>1</sub>	69	62	63	15	95
			QRSD	50	73	71	16	93
			AIQP <sub>XYZ</sub>	44	95	90	47	94
			AIQP <sub>XYZ</sub> and H3	19	100	93	100	92
			AIQP <sub>XYZ</sub> or QRSD or LVEF or H3	94	64	67	21	99

Abreviaciones: *Preval*, Prevalencia de sujetos con eventos arrítmicos en el estudio; *Sens*, sensibilidad; *Espec*, especificidad; *Exac*, exactitud; +PV y -PV, valor predictivo positivo y negativo; *AIQP<sub>XYZ</sub>*, potenciales anormales intra-QRS en las 3 derivaciones X, Y, Z; QRSD, duración del QRS; LP<sub>1</sub>, al menos 1 de los 3 QRSD, RMS40 y LAS anormales; LP<sub>12</sub>, al menos 1 de los QRSD, RMS40 anormales; HVPC, contracciones ventriculares prematuras en Holter; HCPL, complejos ventriculares prematuros apareados en Holter; HVT, episodios de TV no sostenida en Holter; Holter, alguno de los índices HVPC, HCPL y HVT; H3, todos los índices HVPC, HCPL y HVT; LVEF, fracción de eyección ventricular; HRV, variabilidad del ritmo cardíaco.

entre sensibilidad *vs* +PV, en relación a los LP estándar, el ECG Holter o LVEF. El +PV depende en gran medida de la prevalencia de eventos arrítmicos en el grupo de pacientes, tal como se observa del estudio de Gomes et al. (con una prevalencia entre 14,7% y 18,3% y +PV = 29-50%) en relación al de Savard et al. (prevalencia = 3,3% y +PV = 7%). En estos casos, la exactitud es el mejor parámetro para la evaluación de los resultados clínicos. El índice AIQP tiene una mejor exactitud (90%) en comparación con los valores LP estándar, cuyo promedio en los otros 6 estudios fue de 71%. La exactitud de los AIQP es también similar o mayor a los otros índices presentados.

En este estudio retrospectivo con índices AIQP, la exactitud y el +PV del diagnóstico se ha incrementado, en relación al análisis convencional del ECGAR. Los AIQP, se pueden entender como una extensión del concepto de potenciales tardíos, pero que ocurren en cualquier lugar de la duración del QRS, incluyendo la porción terminal. La cuantificación de los AIQP se basa en un proceso de modelado que no requiere un conocimiento exacto del inicio y final del QRS. Esto reduce el problema técnico asociado con los algoritmos de detección de inicio y final del complejo QRS, en el análisis convencional del ECGAR. Los AIQP pudieran incluso estimarse con un promediado de menor número de latidos con un nivel de ruido superior a  $0,3 \mu V$ . Sin embargo, se requiere un trabajo experimental adicional para determinar el nivel de ruido máximo para el análisis de los AIQP. En este caso, una ventaja adicional del método sería la utilización de un menor número de latidos para el promediado y un registro electrocardiográfico de más corta duración.

### 6.3.3.3 Estratificación de riesgo de eventos arrítmicos con varios índices

De los resultados de la tabla 6.11 se puede prever una forma de estratificación del riesgo de eventos arrítmicos. Se pueden definir tres categorías de riesgo de arritmias: muy baja, moderada y muy alta. En el presente estudio se definen sujetos de muy bajo riesgo cuando el índice aplicado proporciona un alto -PV (99%) y una razonable especificidad (64%). Esto lo consigue el índice de varios factores  $AIQP_{XYZ}$  or H3 or  $QRS \geq 120$  ms or  $LVEF \leq 30\%$ , indicado con el asterisco (5) en la figura 6.8. Este índice identifica 102 pacientes (59% de toda la población), de los cuales sólo 1 presentaba TV. Sin embargo, es interesante detectar pacientes

de alto riesgo de arritmias, sin incluir pacientes de BRA. Con la inclusión del factor AIQP, se consiguió 100% de +PV con la combinación  $AIQP_{XYZ}$  and H3 (asterisco (3) en la figura 6.7). Esta combinación identificó sólo 3 pacientes, los cuales todos pertenecen al grupo TV. Los 68 pacientes restantes quedaron en la categoría de riesgo moderado, con una incidencia de riesgo de arritmias de 17,7%. Un +PV alto puede identificar pacientes de alto riesgo de TV, que podrían beneficiarse de intervenciones terapéuticas como desfibriladores implantables o cirugía, o podrían incluirse en tratamiento con drogas anti-arrítmicas.

## 6.4 Conclusiones

En este capítulo se ha realizado un análisis de los potenciales anormales intra-QRS (AIQP) como índices predictores de eventos arrítmicos, por técnicas no invasivas, en poblaciones que han sufrido infarto de miocardio. Las técnicas de modelado del ECGAR, a través de estructuras ARX, OE y NARX, han proporcionado caracterizaciones efectivas de las señales AIQP en los grupos de pacientes usados en la investigación. La cuantificación de los índices AIQP, a partir de las señales modeladas, se han aplicado en dos bases de datos de pacientes, que incluyen individuos con taquicardia ventricular después de un infarto de miocardio (IM). Las amplitudes de los AIQP fueron significativamente mayores en los pacientes con taquicardia ventricular (TV) respecto a los de bajo riesgo de arritmias.

Los índices AIQP representan una medida cuantitativa de los potenciales anormales localizados completamente dentro del complejo QRS del ECG de alta resolución. Para la predicción de taquicardia ventricular, posterior a un IM, el nuevo método desarrollado presenta un aporte sobre el paradigma de los potenciales tardíos ventriculares, al incluir señales anormales intra-QRS. Esto desafía la noción de que sólo las despolarizaciones ventriculares globales o absolutas, en ritmo sinusal normal, pueden participar en el substrato de reentrada de una arritmia ventricular. El concepto de potenciales anormales intra-QRS permite la medición de posibles señales patofisiológicas contenidas completamente dentro del periodo normal del complejo QRS (donde se incluyen los LP estándar), y no sólo en la porción terminal. De esta forma, los AIQP pueden ser analizados como una extensión del concepto de potenciales tardíos y deja abierta la posibilidad de usar el ECGAR en sujetos con

QRS patológicamente prolongados, como en los casos de bloqueos de ramas del haz de His.

El proceso de modelado utilizado para caracterizar los AIQP no requiere un conocimiento preciso de los límites del QRS. Esto reduce un problema técnico asociado con la detección del inicio y final del QRS en el ECGAR, ya que las mediciones de LP convencionales son muy sensibles al uso de distintos algoritmos y tipos de filtrado.

En el estudio realizado sobre una población de 173 pacientes post IM con una prevalencia típica de pacientes con eventos arrítmicos, los índices AIQP han aportado un incremento de la exactitud (90%) y del valor predictivo positivo (47%). Estos resultados son una mejora significativa en comparación con otros índices estándar medidos en el ECGAR y otras pruebas no invasivas. Los AIQP mejoran significativamente la eficiencia clínica del ECGAR, respecto al QRSD como índice individual. Los AIQP, además, fueron un componente clave en las combinaciones de índices de varios factores para establecer niveles de riesgo de eventos arrítmicos. En combinación con índices del ECG Holter, se lograron definir tres categorías de riesgo: alto, moderado y bajo, las cuales pueden ser de utilidad terapéutica.

Luego de este estudio retrospectivo, se necesita investigar más sobre las bases patofisiológicas de los AIQP y realizar estudios prospectivos en poblaciones con un mayor número de casos de eventos arrítmicos.



## Capítulo 7

# Índices AIQP en la evaluación de isquemia de miocardio y miocarditis de Chagas

### 7.1 Introducción

Tal como fue analizado en el capítulo anterior, la principal aplicación del ECG de alta resolución (ECGAR) ha estado centrada en la evaluación de arritmias ventriculares mediante la detección de potenciales tardíos (LP), asociados con una despolarización lenta o retardada proveniente de tejidos ventriculares infartados o dañados. Los potenciales anormales, causados por las interrupciones en la propagación de la onda de despolarización ventricular, pueden estar presentes completamente dentro del complejo QRS. Estos potenciales anormales intra-QRS (AIQP) han sido caracterizados y cuantificados mediante índices de amplitud AIQP sobre cada derivación individual X, Y, Z del ECGAR.

Existen también diversos trabajos en los que se propone el uso del ECG de alta resolución en la evaluación de eventos isquémicos y su posible relación con substratos arrítmicos, aunque los resultados obtenidos con los índices LP estándar no han sido significativos (Abboud et al., 1987; Turitto et al., 1990; Ruda et al., 1993). El papel del ECGAR en la evaluación de pacientes con cardiomiopatías de origen infeccioso

como la enfermedad de Chagas es aún menos claro.

En este capítulo se presentan dos estudios del electrocardiograma de alta resolución donde serán utilizados los nuevos índices de potenciales anormales intra-QRS caracterizados en este trabajo. El ECG de alta resolución, a través de estos índices, pueden realizar importantes aportes en la evaluación de miocarditis producida por el Mal de Chagas, y en la detección de cambios producidos en el ECGAR durante eventos isquémicos.

A partir de estos nuevos índices, en la sección 7.2 se realizará una evaluación de los potenciales anormales medidos en el ECGAR asociados con diferentes etapas en la evolución de la miocarditis producida por la enfermedad de Chagas. La tercera sección de este capítulo tiene como propósito analizar eventos isquémicos transitorios, inducidos por angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), a través de índices AIQP obtenidos del ECGAR.

## 7.2 Evaluación de Miocarditis Chagásica con el ECGAR

El *Mal de Chagas*<sup>1</sup> o tripanosomiasis americana es una enfermedad producida por un protozooario homoflagelado denominado *Tripanosoma Cruzi* (T. Cruzi). Este parásito es transmitido por la mordedura de varias especies de insectos hematófagos de la familia *Reduvidae*, subfamilia *Triatoma*. Aproximadamente en 60 especies de estos insectos, que habitan en Norte, Centro y Sur América, se ha encontrado el T. Cruzi en su aparato digestivo. Unas 12 especies de redúvidos<sup>2</sup> se han adaptado a las zonas rurales habitadas por humanos y son el principal vector epidemiológico de

---

<sup>1</sup>El nombre proviene del médico brasileño Carlos Chagas, quien fué el primer investigador que caracterizó completamente la enfermedad y descubrió su agente causante: el *Tripanosoma Cruzi*.

<sup>2</sup>Entre las especies más conocidas figuran: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*, *Triatoma maculata* y *Panstrongylus geniculata*. Se conocen vulgarmente como *chipo*, *vinchuca*, *barbeiro*, etc. Charles Darwin en sus viajes por Sur América, cuando elaboró su teoría de la evolución, permaneció en zonas endémicas de Chagas y describió haber sido mordido por chinches redúvidos. A su regreso a Inglaterra, Darwin padeció una enfermedad crónica que muchos atribuyen hoy en día al *Mal de Chagas*.

infección por *T. Cruzi*.

La enfermedad de Chagas suele presentar tres fases. Una primera fase aguda, que prosigue al contacto con el parásito, en la que puede haber inflamación del miocardio, pero generalmente pasa desapercibida. La gran mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas y entran en una fase latente o indeterminada, permaneciendo infectadas, al menos que sean tratadas con fármacos antitripanosomales. La fase latente puede durar entre 15 y 20 años, aunque en muchos casos se extiende de por vida. La infección de *T. Cruzi* puede ser diagnosticada por pruebas serológicas. Los daños cardíacos durante la fase latente suelen progresar lentamente. La miocarditis chagásica se presenta comúnmente en una tercera fase crónica, como una inflamación progresiva del músculo cardíaco producida por infiltración linfocítica del *T. Cruzi*. Sin embargo, la miocarditis chagásica es un proceso muy complejo y su patogénesis es todavía muy poco entendida. Sus causas se atribuyen a múltiples factores. Se cree que un proceso autoinmune es la principal causa del deterioro progresivo de algunas regiones del músculo cardíaco, particularmente de su sistema de conducción (Koberle, 1974; Borda y Sterin-Borda, 1996). La miocarditis chagásica se puede manifestar por problemas de conducción como bloqueo de ramas (BR) y bloqueo aurículo-ventricular (BAV), hipertrofia o dilatación del músculo cardíaco, dolores de pecho, arritmias ventriculares, taquicardias, etc. Un desenlace común de la enfermedad es la muerte súbita cardíaca por inestabilidad en la contracción del miocardio (fibrilación) después de una taquicardia ventricular (TV).

Se estima que unos 25 millones de personas en América, residentes en su mayoría en zonas rurales endémicas, son sero-positivas de *T. Cruzi*. Aproximadamente un 30% a 40% de los infectados desarrollarán anomalías cardíacas detectables durante su vida, mientras que un 15% a 20% de los infectados presentan problemas cardíacos evidentes (Hagar y Rahimtoola, 1995). Por esta razón, el Mal de Chagas es considerado la principal causa de enfermedades cardíacas en América Latina.

Actualmente existen muchas investigaciones que estudian la progresión natural de la miocarditis chagásica, explorando técnicas de diagnóstico de las perturbaciones en la conducción eléctrica en el miocardio y los daños que puedan existir en pacientes durante las primeras etapas chagásicas. Estos estudios han ayudado a erradicar el concepto de fase latente de la enfermedad, pues las técnicas de diagnóstico

han demostrado que el daño cardíaco es progresivo, y que hay posibilidades de intervenciones terapéuticas en etapas tempranas de la enfermedad. Entre las técnicas de seguimiento de los pacientes se han recurrido a métodos cruentos e invasivos (como biopsias), y al mismo tiempo costosas, difíciles de aplicar en gran volumen y en regiones de escasos recursos económicos.

Diversos estudios han sugerido la utilización del ECGAR en la evaluación de individuos con la enfermedad de Chagas propensos a desarrollar TV (Vallejo et al., 1984; Zareba et al., 1991a, Mandoery et al., 1992 Lander et al., 1993b; Moonsammy et al., 1993, Passariello et al., 1993). En la población de chagásicos es importante la detección de pacientes susceptibles de padecer arritmias ventriculares malignas o taquicardia ventricular. Un problema común entre los pacientes con miocarditis chagásica es la presencia de bloqueo de ramas del haz de His (con alta incidencia de bloqueo de rama derecha). La utilización de índices LP estándar en el dominio temporal no es recomendada en este tipo de pacientes, pues la duración del QRS se extiende por problemas de bloqueo, distorsionando la medición de LP. Algunos autores han realizado análisis en el dominio frecuencial o con representaciones espectro-temporales para caracterizar LP en pacientes chagásicos, obteniendo resultados prometedores (Zareba et al., 1991a; Jugo et al., 1992). Sin embargo, estos métodos aún presentan limitaciones técnicas debidas a una reducida resolución espectral y a artefactos inducidos.

Las mediciones AIQP desarrolladas en esta tesis han resultado un buen índice para detectar pacientes con substratos de reentrada que conducen a TV después de un infarto de miocardio. El proceso de inflamación por *T. Cruzi* de los tejidos cardíacos produce también cicatrices y tejido fibroso entrelazado con tejido sano, propenso a crear una conducción desordenada del impulso eléctrico y substratos de reentrada. Por lo tanto, el ECGAR puede aportar nuevas soluciones en la detección no invasiva de potenciales anormales que resulten de una conducción ventricular alterada por miocarditis chagásica (Gomis et al., 1996c). De esta forma, el objetivo que se persigue en esta sección es determinar si el ECGAR, a través de sus índices AIQP y LP, puede ayudar en la evaluación de pacientes en distintas etapas de miocarditis chagásica, y detectar riesgo de arritmias ventriculares malignas en estos pacientes.

## 7.2.1 Métodos

### 7.2.1.1 Adquisición de la base de datos de Chagas

La evaluación de las diversas etapas de miocarditis chagásica con el ECG de alta resolución se realizó en una base de datos de 70 pacientes con diferentes manifestaciones del Mal de Chagas, y un grupo de 11 sujetos sanos utilizados como grupo control. Esta base de datos fue adquirida en el Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas (Abreu et al. 1993). En cada paciente se obtuvieron 10 minutos de registro electrocardiográfico continuo en las derivaciones bipolares ortogonales X-Y-Z (ver figura 1.7), con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de 16 bits. Los ECG de alta resolución en cada derivación se obtuvieron con un promediado de latidos hasta alcanzar un nivel de ruido de  $0,3 \mu\text{V}$ , de acuerdo a los procedimientos descritos en la sección 2.3. Este proceso se realizó con el sistema Predictor (Corazonix Corp., Oklahoma City).

Para analizar la evolución de la enfermedad se hace necesario una estratificación de los pacientes según la extensión y severidad del daño cardíaco producido. Los pacientes de la base de datos de Chagas utilizada en este estudio fueron clasificados tomando en cuenta las distintas fases de la enfermedad en relación a los problemas cardíacos que origina, de la siguiente manera:

Grupo 1. Compuesto por 11 sujetos sanos, con edades similares a los chagásicos y pruebas serológicas negativas de Chagas.

Grupo 2. Consiste en 33 pacientes chagásicos, con serología positiva, pero sin evidencias de daños cardíacos en evaluaciones con ecocardiografía y ECG estándar.

Grupo 3. Está formado por 26 individuos con serología positiva de Chagas y alguna evidencia de miocarditis chagásica, como: anomalías en el movimiento de las paredes ventriculares (casos de aneurisma) detectados con ecocardiografía, problemas de conducción como bloqueos de ramas, y contracciones ventriculares prematuras registradas en el ECG Holter de 24 horas. De este grupo, 19 pacientes presentan bloqueos de ramas (BR).

Grupo 4. Está constituido por 11 pacientes chagásicos sero-positivos con alguno de los problemas cardíacos descritos en el grupo 3, y episodios documentados de taquicardia ventricular. Cuatro pacientes de este grupo presentaron BR.

La clasificación de los grupos 2 al 4 coincide con las diferentes etapas consideradas usualmente en la evolución de la miocarditis chagásica (Puigbo et al., 1992; Hagar y Rahimtoola, 1995).

### 7.2.1.2 Índices AIQP y LP del ECGAR

Las interrupciones en la conducción ventricular observadas en cualquier lugar dentro del QRS del ECGAR fueron caracterizadas con los potenciales anormales intra-QRS. Los índices del ECGAR utilizados fueron los valores cuantificados de los AIQP y mediciones LP estándar en el dominio temporal y en el dominio frecuencial.

Los índices AIQP fueron calculados mediante la amplitud RMS de la forma de onda AIQP caracterizada con las técnicas de modelado ARX (capítulo 4), de acuerdo al método descrito en la sección 6.2.3. Las mediciones se hicieron en las derivaciones individuales X-Y-Z sin filtrar. Los órdenes de modelo utilizados en cada derivación fueron tomados del conjunto de órdenes de magnitud intermedia, obtenido de las bases de datos de entrenamiento utilizada en el estudio de eventos arrítmicos del capítulo anterior. Estos órdenes se presentan en la tabla de resultados 7.1.

Como índice ECGAR estándar en el dominio temporal se calculó la duración del QRS (QRSD). Este parámetro fue medido sobre el vector de magnitud de las 3 derivaciones X-Y-Z filtradas, empleando el método bidireccional de Simpson (1981). Se utilizó un filtro Butterworth de orden 4 pasa alto, con una frecuencia de corte a  $-3$  dB ( $f_c$ ) de 40 Hz, y un filtro pasa bajo de orden 2 con  $f_c = 250$  Hz. El inicio y el final del QRS fueron obtenidos automáticamente, aunque se realizó una revisión manual para mejorar la exactitud. Los índices en el dominio temporal son sensibles a la determinación del valor final del QRS, por lo que no son apropiados para evaluar potenciales tardíos en pacientes con bloqueos de ramas como los encontrados en el grupo 3 (19 pacientes) y en el grupo 4 (4 sujetos) de la base de datos de Chagas. La medición del QRSD se excluye en estos 23 individuos chagásicos con BR.

El estudio de potenciales anormales dentro del QRS incluye también índices LP

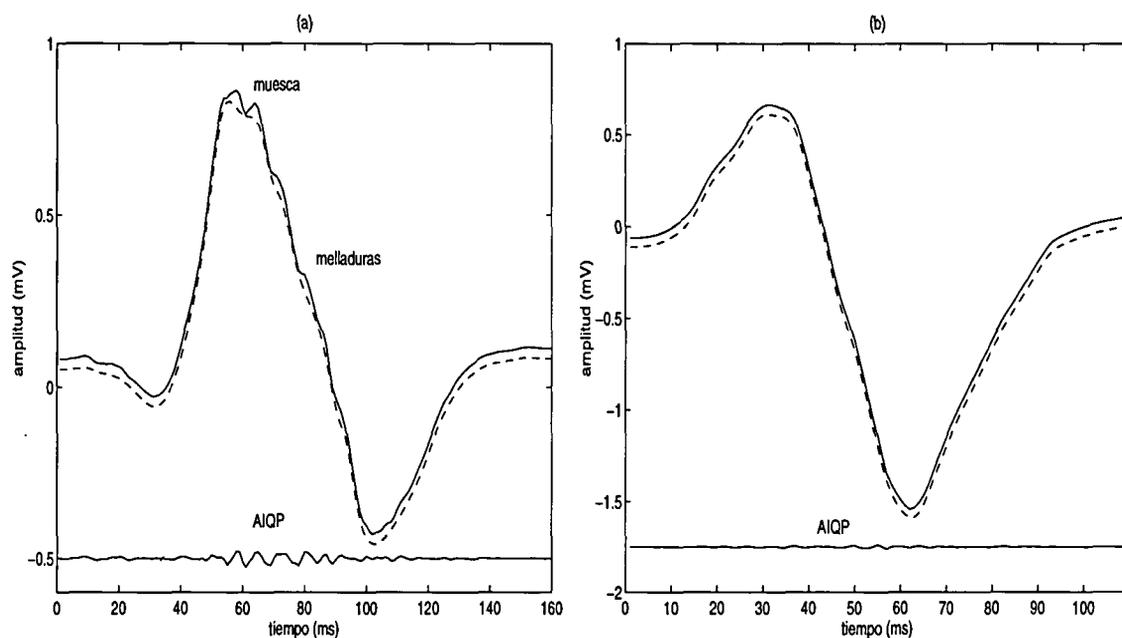
en el dominio frecuencial. Estos parámetros buscan evaluar los potenciales tardíos a través de los contenidos espectrales de alta frecuencia sobre un segmento en la porción terminal del QRS. Tal como se analizó en la sección 2.5, existen diversos criterios para escoger el tamaño y la ubicación del segmento, y la forma de cuantificar los contenidos de alta frecuencia. En este estudio se examinó un segmento de 120 ms, comenzando 20 ms antes del final del QRS, y tomado con una ventana de Blackman-Harris de 4 términos. La estimación espectral se realizó calculando la transformada rápida de Fourier (FFT) del segmento multiplicado por la ventana. Los índices LP en el dominio frecuencial (LPf) se calcularon como la relación entre las energías (áreas bajo la curva de magnitud de la FFT) de varias bandas de frecuencia, con el fin de estimar la contribución de los contenidos de alta frecuencia. Se utilizaron los siguientes índices LPf, con las relaciones de área indicadas:

1. LPf<sub>1</sub>, relación de área: [20 a 50 Hz]/[0 a 20 Hz] (Emmot y Vacek, 1991; Zareba et al., 1991a; Cain et al., 1992).
2. LPf<sub>2</sub>, relación de área: [60 a 120 Hz]/[0 a 30 Hz] (Zareba et al., 1991a).
3. LPf<sub>3</sub>, relación de área: [50 a 150 Hz]/[0 a 30 Hz] (Zareba et al., 1991a).
4. LPf<sub>4</sub>, relación de área: [40 a 140 Hz]/[0 a 40 Hz] (Malik et al., 1992).
5. LPf<sub>5</sub>, relación de área: [60 a 120 Hz]/[0 a 120 Hz] (Pierce et al., 1989).

En cada paciente se calculó las relaciones de área en cada derivación individual. Los índices LPf se obtuvieron al promediar aritméticamente las relaciones de área indicadas de cada derivación individual X-Y-Z. Los valores hallados fueron multiplicados por 1000 para facilitar la notación.

### 7.2.1.3 Análisis estadístico

Los valores de los índices AIQP, QRSD y LPf obtenidos de la base de datos son presentados por su valor medio  $\pm$  la desviación estándar (SD). Las diferencias entre los valores medios de los cuatro grupos fueron evaluados con la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor. La diferencia entre cada uno de los grupos fue analizada con la prueba de la “diferencia honestamente significativa” (HSD) de



**Figura 7.1** Ejemplos de caracterización de ondas AIQP, en la derivación Z del complejo QRS de alta resolución. (a) Paciente chagásico con eventos arrítmicos del grupo 4. (b) Sujeto normal del grupo 1.

Tukey. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como diferencia significativa entre los grupos, mientras que  $p < 0,01$  se consideró altamente significativa. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (SPSS, Inc.)

## 7.2.2 Resultados

La figura 7.1 muestra un ejemplo de los potenciales anormales intra-QRS caracterizados en pacientes de la base de datos de Chagas. En el panel (a) se presenta el complejo QRS original (curva continua) y la forma de onda modelada (curva segmentada) en la derivación Z de un paciente chagásico del grupo 4. En la señal AIQP, obtenida de la diferencia entre ambos complejos QRS (trazo inferior), se puede observar una muesca sobre la onda R y melladuras en el frente de bajada. El índice AIQP, calculado como la amplitud RMS sobre la duración del QRS, en esta derivación fue  $AIQP_Z = 5,93 \mu V$ . La onda modelada se obtuvo con una estructura ARX de orden  $[na = 7 \quad nb = 12]$ . Con el mismo formato y utilizando la misma

**Tabla 7.1** Resultados de las mediciones de los índices AIQP (con modelado ARX) y los valores QRSD y LPf en la base de datos de Chagas

Índices ECGAR	Gr 1 (N = 11) media ± SD	Gr 2 (N = 33) media ± SD	Gr 3 (N = 26) media ± SD	Gr 4 (N = 11) media ± SD	Valor p (ANOVA)
$AIQP_{X_{ARX}}$ ( $\mu V$ ) [na=7 nb=12]	1,79 ± 0,92	1,80 ± 0,96	3,02 ± 1,64	4,03 ± 1,61	< 0,0001
$AIQP_{Y_{ARX}}$ ( $\mu V$ ) [na=8 nb=3]	16,41 ± 4,35	17,26 ± 6,54	19,85 ± 9,79	25,17 ± 9,92	0,029
$AIQP_{Z_{ARX}}$ ( $\mu V$ ) [na=5 nb=15]	2,11 ± 1,04	2,06 ± 1,18	3,41 ± 1,93	4,15 ± 1,57	< 0,0001
QRSD (ms)	104,5 ± 6,9	104,3 ± 11,7	104,3 ± 7,4 <sup>†</sup>	158,0 ± 23,2 <sup>‡</sup>	< 0,0001
LPf <sub>1</sub>	9,83 ± 3,47	14,41 ± 11,22	14,97 ± 9,24	16,78 ± 13,91	0,428
LPf <sub>2</sub>	5,44 ± 4,51	7,85 ± 6,21	6,96 ± 3,57	11,37 ± 14,08	0,219
LPf <sub>3</sub>	9,08 ± 7,79	12,96 ± 10,08	11,87 ± 6,60	18,71 ± 22,28	0,235
LPf <sub>4</sub>	10,24 ± 8,70	14,31 ± 11,36	13,00 ± 6,81	21,11 ± 23,82	0,194
LPf <sub>5</sub>	5,31 ± 4,31	7,52 ± 5,65	6,76 ± 3,34	10,10 ± 10,56	0,258

<sup>†</sup>QRSD en el Grupo 3: se excluyeron 19 sujetos con bloqueo de ramas (N = 7)

<sup>‡</sup>QRSD en el Grupo 4: se excluyeron 4 sujetos con bloqueo de ramas (N = 7)

Abreviaciones:  $AIQP_{l_{ARX}}$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; QRSD, duración del QRS; LPf<sub>1</sub> ... LPf<sub>5</sub>, relaciones de áreas entre bandas de frecuencia en el dominio frecuencial (ver texto); N, número de pacientes del grupo; SD, desviación estándar.

estructura ARX, en el panel (b) se muestra el complejo QRS, la onda modelada y la señal AIQP de un sujeto del grupo 1. La amplitud RMS de la onda AIQP en este caso fue  $AIQP_Z = 2,40 \mu V$ .

Los resultados cuantitativos de los índices AIQP, QRSD y LPf en los cuatro grupos de pacientes se muestran en la tabla 7.1. Los parámetros AIQP en las derivaciones X y Z ( $AIQP_X$  y  $AIQP_Z$ ) proporcionan diferencias altamente significativas entre los cuatro grupos ( $p < 0,0001$ ). Los valores del índice  $AIQP_Y$  son significativamente diferentes al comparar todos los grupos ( $p = 0,029$ ). La duración del QRS (QRSD) produce también diferencias altamente significativas entre los cuatro grupos ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, debido a la exclusión de pacientes con bloqueo de ramas, el número de individuos evaluados en los grupos 3 y 4 fue mucho menor (sólo 7 pacientes en cada uno de estos grupos).

**Tabla 7.2** Comparaciones entre pares de grupos de la base de datos de Chagas. Los índices sobre las casillas del triángulo inferior indican diferencias entre los grupos ( $p < 0,05$ ) con la prueba de la “diferencia honestamente significativa” de Tukey.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Grupo 1 ( $N = 11$ )				
Grupo 2 ( $N = 33$ )				
Grupo 3 ( $N = 26$ ) <sup>†</sup>	$AIQP_X$ $AIQP_Z$	$AIQP_X$ $AIQP_Z$		
Grupo 4 ( $N = 11$ ) <sup>‡</sup>	$AIQP_X$ $AIQP_Y$ $AIQP_Z$ QRSD	$AIQP_X$ $AIQP_Y$ $AIQP_Z$ QRSD	QRSD	

<sup>†</sup>QRSD en el Grupo 3: se excluyeron 19 sujetos con bloqueo de ramas ( $N = 7$ )

<sup>‡</sup>QRSD en el Grupo 4: se excluyeron 4 sujetos con bloqueo de ramas ( $N = 7$ )

Abreviaciones:  $AIQP_l$ , potenciales anormales intra-QRS de la derivación  $l = X, Y$  o  $Z$ , con modelado ARX; QRSD, duración del QRS;  $N$ , número de pacientes del grupo.

Al aplicar los métodos de medición de LP en el dominio frecuencial se aprecian algunas diferencias entre las relaciones de áreas de energía. En promedio, los componentes frecuenciales de alta frecuencia son menores en el grupo 1, mientras que en el grupo 4 estos componentes frecuenciales son algo mayores. Sin embargo, estos índices LPf no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la tabla 7.2 se muestran los resultados de comparar pares de grupos de la base de dato de Chagas, con cada uno de los índices individuales. Se utilizó la prueba de la “diferencia honestamente significativa” (HSD) de Tukey. Los índices señalados en la tabla proporcionaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre el par de grupos evaluados. Los valores AIQP en las derivaciones X y Z son significativamente distintos (mayores) en cada uno de los grupos 3 y 4 al compararlos con los grupos 1 y 2. El valor medio del índice  $AIQP_Y$  es significativamente distinto (mayor) en el grupo 4 que en los grupos 1 y 2. En el grupo 4 el índice QRSD es significativamente

mayor que en cada uno de los otros grupos. Las medias entre los índices LPf de dos grupos de pacientes no fueron significativamente diferentes con la prueba HSD de Tukey.

Al aplicar la prueba  $t$  de Student entre cada combinación de pares de grupos (diferencia mínima significativa) se obtuvieron las mismas diferencias significativas señaladas con la HSD de Tukey. Pero, adicionalmente, esa prueba proporcionó diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos 3 y 4 con el parámetro  $AIQP_X$ , y entre los grupos 1 y 4 con los índices LPf<sub>2</sub>, LPf<sub>3</sub> y LPf<sub>4</sub>.

### 7.2.3 Discusión

Las mediciones de potenciales anormales provenientes de interrupciones en la conducción ventricular han presentado resultados prometedores al evaluar distintas etapas en la evolución de la miocarditis chagásica. Los resultados obtenidos con los índices AIQP indican que se han conseguido diferencias significativas entre los grupos de pacientes estudiados. La inclusión de estos nuevos índices produce aportes en el valor predictivo del ECGAR para detectar problemas de conducción, potencialmente dañinos, en pacientes con miocarditis chagásica. La infección causada por el T. Cruzi y los anticuerpos generados para su eliminación causan alteración del comportamiento fisiológico del corazón. Los daños ocasionados están relacionados fundamentalmente con los tejidos de los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular, del haz de His y sus ramas, y de zonas del miocardio. Sin embargo este es un proceso muy lento y las células vecinas de los tejidos dañados son afectadas en su capacidad de conducción por el propio proceso autoinmune. La consecuencia más importante de estos daños, además de bloqueos completos en la conducción del impulso eléctrico, son las arritmias ventriculares que pueden llevar a la muerte súbita.

Los pacientes del grupo 4, incluyendo los que presentan bloqueos de ramas, representan el estado más avanzado de la miocarditis y con mayor riesgo de muerte súbita. En este grupo, los índices AIQP fueron significativamente mayores que en el grupo 1 (control) y el 2. Incluso, con pruebas menos conservadoras, como la  $t$  de Student, se apreciaron diferencias significativas con el grupo 3. Los valores AIQP se pueden asociar con substratos arrítmicos que ocurren durante la despolarización ventricular y aparecen incluidos, en muchos casos, dentro del periodo normal del

QRS. Los valores medios de los índices AIQP, en las derivaciones X y Z, del grupo 3 fueron también significativamente mayores que los de los grupos 1 y 2. Aunque sus valores, en promedio, fueron menores que los índices AIQP del grupo 4. Los pacientes del grupo 3 presentan miocarditis chagásica típica, como problemas de conducción y anormalidad en el movimiento de las paredes ventriculares. En este grupo, entre un 25% y 30% de pacientes presentan índices AIQP iguales o superiores al promedio de los AIQP del grupo 4. Tomando estos valores promedio como valores críticos de detección de arritmias, el diagnóstico positivo de potenciales anormales intra-QRS en este porcentaje de pacientes puede resultar de gran ayuda para evaluar la enfermedad. En estos casos puede sugerirse un estudio electrofisiológico con el fin de detectar posibles arritmias.

Las características antes mencionadas del Mal de Chagas han llevado a pensar que en una etapa muy temprana de la enfermedad también se pueden producir interrupciones locales de la actividad ventricular. Estas interrupciones pueden verse como muescas y melladuras de muy baja amplitud en el ECG de alta resolución. Es un gran reto poder diagnosticar posibles substratos de reentrada en aquellos pacientes (como los del grupo 2) asintomáticos de miocarditis e infectados de Chagas. En dos pacientes del grupo 2 se midieron índices AIQP superiores al promedio del grupo 4. Siguiendo el mismo criterio descrito previamente, estos pacientes son candidatos a una evaluación posterior con estudio electrofisiológico. Será de gran ayuda, como continuación de este trabajo, obtener registros de ECGAR en este grupo de pacientes y analizar la evolución de la miocarditis chagásica.

La duración del QRS es también un índice efectivo para detectar pacientes con potenciales tardíos provenientes de substratos de reentrada. En promedio, los 7 pacientes evaluados del grupo 4 presentaron valores QRSD significativamente diferentes a los de los otros grupos. Estos 7 pacientes tuvieron valores positivos de LP (QRSD > 114 ms). Sin embargo éste es un índice no recomendado en pacientes con bloqueos de ramas como los chagásicos. Los índices LPf, empleados para caracterizar potenciales tardíos en el dominio frecuencial, pueden realizar también aportes significativos en la detección de pacientes propensos a taquicardias ventriculares. Aunque los resultados obtenidos no son concluyentes, estas técnicas y las representaciones espectro-temporales pueden ayudar en el estudio de potenciales intra-QRS en los pacientes chagásicos.

## 7.3 Evaluación de isquemia de miocardio con el ECGAR

Uno de los principales problemas de salud pública, potenciado por los estilos de vida actuales, son las enfermedades de las arterias coronarias. éstas son las encargadas de aportar el oxígeno necesario para el consumo energético indispensable en la actividad mecánica del miocardio. El flujo coronario se puede reducir por factores mecánicos externos o por obstrucciones internas que aumentan la resistencia fluidica de las arterias. Una consecuencia importante de la falta de irrigación sanguínea es la isquemia de miocardio, la cual se puede definir como una relación grevemente insuficiente entre el aporte de oxígeno a la región miocárdica y los requerimientos metabólicos de oxígeno. La isquemia de miocardio puede conducir a infartos de miocardio, arritmias cardíacas y la muerte. Por lo tanto, la detección fiable de eventos isquémicos en el miocardio es de suma importancia en la evaluación clínica. Actualmente, no existen pruebas individuales no invasivas que tengan un índice diagnóstico óptimo para la monitorización continua de la isquemia de miocardio, y para detectar su presencia, extensión y severidad. El electrocardiograma estándar en reposo ha sido la herramienta no invasiva, de bajo costo, usada ampliamente en la evaluación de eventos isquémicos. Sin embargo, los criterios de diagnóstico con el ECG para detectar isquemia de miocardio se mantienen aún sub-optimizados.

Estudios previos con el ECGAR han apreciado cambios en los componentes de alta frecuencia del complejo QRS en pacientes sometidos a oclusiones coronarias con angioplastia, revirtiéndose estas características al restablecerse el flujo sanguíneo a las zonas isquémicas (Abboud et al., 1987). Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias significativas en los valores estándar de potenciales tardíos medidos durante eventos isquémicos transitorios (Turitto et al., 1990; Ruda et al., 1993).

El propósito del estudio descrito en esta sección es explorar la conveniencia del uso del ECG de alta resolución, incluyendo los nuevos índices AIQP, en la detección de isquemia de miocardio. Se parte de la hipótesis de que los potenciales anormales intra-QRS pueden ser marcadores directos de una activación ventricular isquémicamente alterada. Tal como se describió en los capítulos precedentes, los

potenciales anormales intra-QRS pueden contribuir a una mejor representación de las señales anormales provenientes de substratos de reentradas que causan taquicardia ventricular. Es muy probable que las bases patofisiológicas de los AIQP en isquemia de miocardio sean similares a las de infarto de miocardio. En ambos casos los AIQP se producirían en una zona de activación alterada debido a cambios en las propiedades de conducción del tejido cardíaco. La isquemia en el miocardio puede crear una pequeña zona de bloqueo funcional, produciendo una conducción ventricular retardada a través de esa región. Los cambios de velocidad y conducción son transitorios, apreciándose como pequeñas muescas y melladuras sobre el complejo QRS del ECG.

Los estudios de angioplastia proporcionan un excelente modelo para evaluar la respuesta del corazón humano sometido a breves periodos de isquemia seguidos de reperfusión. La base de datos utilizada en este estudio se obtuvo de mediciones en pacientes sometidos a eventos isquémicos transitorios inducidos por angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Debido a un prolongado periodo de inflación del balón (alrededor de 5 minutos) se pudieron obtener registros ECG de alta resolución, a partir de subconjuntos de latidos en periodos cortos de tiempo, utilizando las técnicas de filtrado óptimo descritas en la sección 2.3.4. La evaluación de eventos isquémicos se hizo con índices AIQP y LP estándar en el dominio temporal del ECGAR, y mediciones de la desviación del segmento ST del ECG estándar. Estos parámetros se midieron cada minuto antes, durante y después del proceso de PTCA. Los objetivos específicos de este estudio son: 1) determinar la prevalencia y progresión de potenciales anormales medidos con los índices AIQP y LP en el dominio temporal durante PTCA, y 2) determinar si existe correlación entre los valores AIQP y las desviaciones del segmento ST observadas en el ECG estándar.

### 7.3.1 Métodos

#### 7.3.1.1 Adquisición de los datos

Se utilizaron registros electrocardiográficos continuos adquiridos con instrumentación de alta resolución en 9 pacientes que fueron sometidos a PTCA en el laboratorio de cateterización del *Charleston Area Medical Center*, West Virginia. Las señales

ECG fueron obtenidas comenzando, en promedio, 90 segundos antes de la inflación del balón, y terminado 90 segundos después. Los periodos de duración del balón inflado estuvieron en un rango de 3 a 5 minutos. Los tiempos de inicio y final de inflación fueron debidamente marcados y tomados en cuenta para obtener las señales ECGAR. Los registros ECG fueron obtenidos en las derivaciones bipolares X-Y-Z con el sistema de ECGAR Predictor (Corazonix Corp., Oklahoma City), a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. La conversión de las señales analógicas a valores discretos se realizó con una resolución de 16 bits y un rango dinámico de  $\pm 10$  mV, resultando en un nivel de cuantización de  $0,3 \mu\text{V}$ . La información registrada de cada paciente (de tamaño típico de 3,6 Mbytes = 10 minutos) se almacenó en discos magneto-ópticos para su procesamiento posterior.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplen las siguientes características: no tienen evidencias de infarto de miocardio previo, presentan una forma de onda normal del segmento ST, y no registran hipertrofia ventricular, bloqueos de ramas ni extrasístoles en el ECG. De los 9 pacientes estudiados, 3 tuvieron oclusión de la arteria descendente anterior izquierda (ACI), 3 de la arteria circunfleja izquierda (CIRC), y 3 de la arteria coronaria derecha (ACD).

Adicionalmente al ECGAR, se obtuvo un ECG estándar de 12 derivaciones en intervalos de 1 minuto, donde se midieron las amplitudes del segmento ST 60 ms después del punto<sup>3</sup> J. Las desviaciones de este segmento suelen ser un indicador de cardiopatía isquémica. Las mediciones realizadas cada minuto en el ST durante y después del inflado del balón se compararon con el valor de referencia antes del inflado.

### 7.3.1.2 Obtención del ECG de alta resolución

Los ECG de alta resolución se obtuvieron *off line* a partir del ECG continuo adquirido con el sistema Predictor. En cada paciente se calcularon una serie de ECGAR, en donde cada señal de alta resolución representa las siguientes secuencias: una secuencia durante el intervalo de pre-inflado (alrededor de 2 minutos); entre 3

---

<sup>3</sup>Este punto suele ser referido como el momento en que finaliza la despolarización ventricular, el cual se encuentra al final del QRS, y se considera de potencial cero.

y 6 secuencias de 1 minuto cada una durante el periodo de balón inflado, y una secuencia (de unos 2 minutos) post-inflado.

Normalmente se requieren unos 300 latidos para obtener electrocardiogramas de alta resolución con niveles de ruido aceptables. En este estudio, el análisis de los AIQP y LP dinámicos (cada minuto) requieren la formación de ECGAR con un reducido número de latidos, del orden de 50 a 100 latidos. Debido a esto, se desarrollaron algoritmos específicos para esta investigación, los cuales emplean técnicas de filtrado de Wiener *a posteriori* en el dominio espectro-temporal desarrolladas previamente (Lander y Berbari, 1994 y 1996a).

En forma resumida, la obtención de cada ECGAR durante el proceso de PTCA incluyó los siguientes pasos. Inicialmente, se seleccionó un complejo QRS como “plantilla” de un latido en ritmo sinusal normal. Esta plantilla sirvió para aceptar y alinear los siguientes latidos, tal como está descrito en la sección 2.3.3. La aceptación de los latidos se efectuó a partir de un coeficiente de correlación de 0,99 sobre una ventana en la primera mitad del QRS. El ruido sobre cada latido fue estimado con el método de la varianza de la señal de la secuencia de latidos, descrito en la misma sección 2.3.3.

A continuación se aplicaron los algoritmos de filtrado óptimo, los cuales utilizan representaciones espectro-temporales de los latidos seleccionados en el proceso de promediado previo, y la misma señal promediada. En la sección 2.3.4. se hace un análisis resumido de esta técnica de reducción de ruido. Una descripción matemática detallada está dada en las publicaciones de Lander y Berbari (1994 y 1996a). Este método fue utilizado exitosamente para detectar potenciales tardíos con ECGAR formados con 64 latidos (aproximadamente 1 minuto), donde se consiguieron niveles de ruido de  $0,3 \mu\text{V RMS}$  (Lander et al., 1995).

Para obtener los ECGAR del intervalo previo a la inflación del balón se emplearon hasta 128 latidos, dependiendo de la duración de esta fase en cada paciente. Durante el tiempo de oclusión coronaria por el balón inflado se obtuvieron entre 3 y 5 ECG de alta resolución, a partir de secuencias de 60 segundos de duración, cada una. Luego del proceso de inflado de balón se halló el ECGAR de un subconjunto de latidos con una duración entre 1 y 2 minutos, de acuerdo a los datos disponibles de cada paciente.

### 7.3.1.3 Análisis de AIQP y LP en cada ECGAR

En cada ECG de alta resolución obtenido del proceso de PTCA, según lo descrito previamente, se aplicaron las técnicas de análisis de potenciales anormales intra-QRS. éstos fueron caracterizados con los métodos de modelado ARX analizados en el capítulo 4, a partir de los complejos QRS de las tres derivaciones X-Y-Z. Se utilizaron órdenes de modelo de magnitud intermedia, obtenidos de la base de datos de entrenamiento utilizada en el estudio de eventos arrítmicos del capítulo 6. Estos órdenes de estructura ARX fueron:  $[na = 7 \quad nb = 8]$ ,  $[na = 8 \quad nb = 3]$  y  $[na = 5 \quad nb = 15]$ , para las derivaciones X, Y y Z respectivamente.

Las señales AIQP se obtuvieron del residuo  $\varepsilon(t)$  entre los ECGAR originales y los modelados. Los AIQP se cuantificaron como el valor RMS de las ondas AIQP sobre el periodo del QRS (ecuación 6.2),

$$AIQP_{l,rms} = \left( \frac{1}{N_{grsd}} \sum_{t=QRS_{onset}}^{QRS_{offset}} \varepsilon^2(t) \right)^{\frac{1}{2}} \quad (7.1)$$

donde  $l$  indica la derivación X, Y o Z,  $N_{grsd}$  es el número de muestras correspondientes a la duración del QRS, y  $QRS_{onset}$  y  $QRS_{offset}$  son el inicio y final del QRS, respectivamente. En este estudio se utilizó también un nuevo índice AIQP que busca representar la ubicación en el tiempo de los potenciales anormales. Este parámetro indicativo de la localización de los AIQP se calculó como el “centro de masa” de la forma de onda del residuo, definido por  $AIQP_{t_0}$ , donde

$$\frac{\sum_{t=QRS_{onset}}^{AIQP_{t_0}} \varepsilon^2(t)}{\sum_{t=QRS_{onset}}^{QRS_{offset}} \varepsilon^2(t)} \approx 0,5 \quad (7.2)$$

Es decir, los valores  $AIQP_{t_0}$  representan la ubicación en el tiempo, sobre la duración del QRS, en que la energía de las ondas AIQP se divide en dos mitades. Estos índices se expresarán en forma porcentual relativa a la duración del QRS, donde un hipotético 0% indicaría el inicio del QRS y 100% el final.

La presencia de potenciales tardíos en los ECGAR se evaluaron con la duración del QRS (QRSD) y la amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS (RMS40). Estos parámetros se midieron sobre el vector de magnitud de las 3 derivaciones X-Y-Z filtradas, empleando el método bidireccional de Simpson (1981). Se utilizó un filtro Butterworth de orden 4 pasa alto, con una frecuencia de corte a  $-3$  dB ( $f_c$ ) de 40 Hz, y un filtro pasa bajo de orden 2 con  $f_c = 250$  Hz.

#### 7.3.1.4 Análisis estadístico

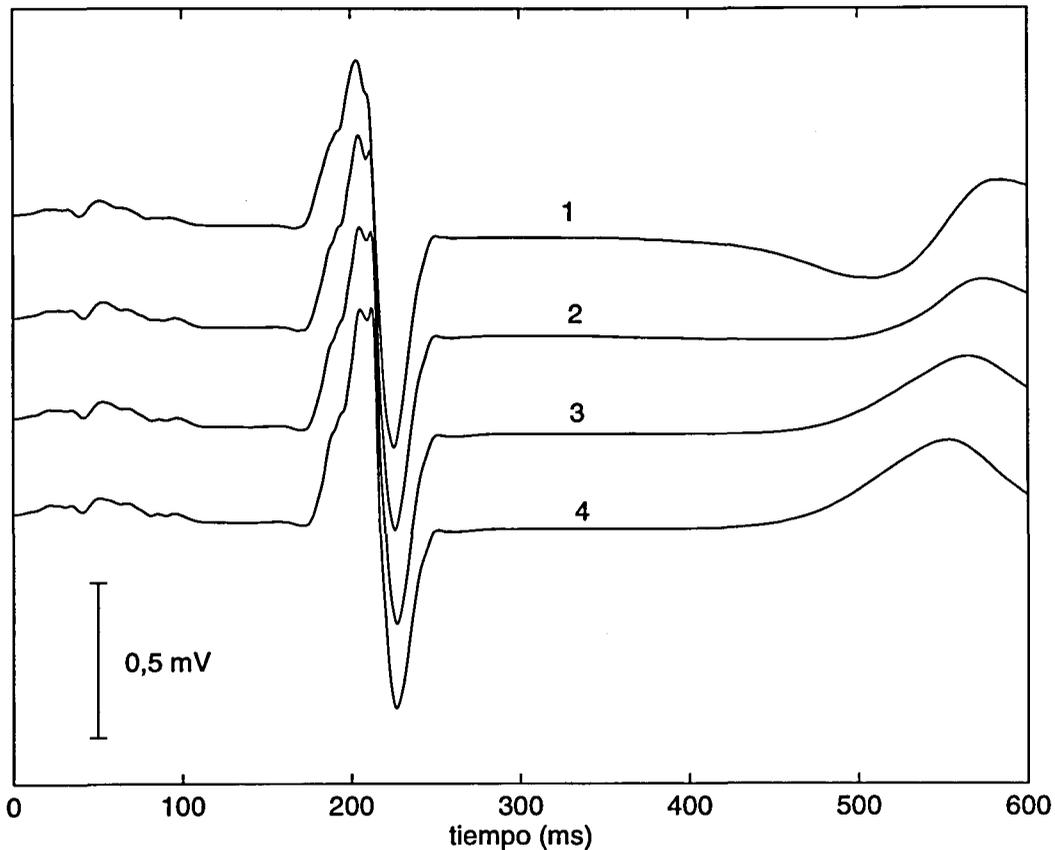
Las diferencias entre los valores medios de los índices AIQP de los distintos ECGAR a los largo del proceso PTCA fueron evaluados con la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como diferencia significativa entre los grupos. La relación entre parámetros se estimó con el coeficiente de correlación de Pearson, indicando su significación estadística.

### 7.3.2 Resultados

#### 7.3.2.1 Cambios de amplitud de los AIQP durante PTCA

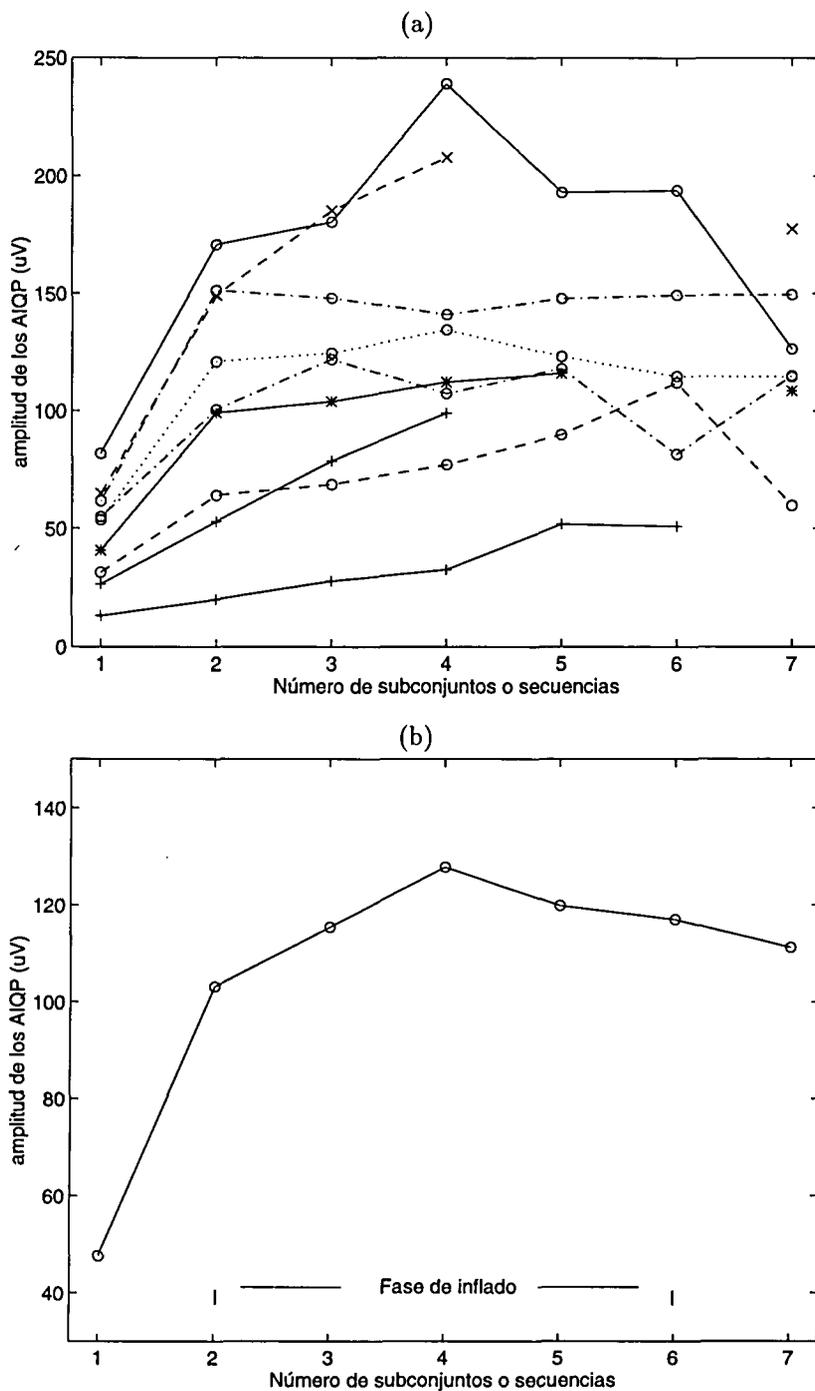
Un ejemplo de los ECGAR obtenidos durante el proceso de inflado de balón durante PTCA se muestra en la figura 7.2. Esta figura ilustra los cambios producidos en la derivación Y de un paciente al que se le ocluyó la arteria descendente anterior izquierda. Los latidos de alta resolución presentados corresponden al periodo pre-inflado (señalado con 1) y la fase de inflado (2 a 4). Se puede apreciar la formación de una muesca sobre el complejo QRS. Los valores de amplitud RMS de los AIQP medidos fueron  $48,4 \mu\text{V}$ ,  $69,7 \mu\text{V}$ ,  $105,2 \mu\text{V}$  y  $124,9 \mu\text{V}$ , correspondiente a los latidos ECGAR de la secuencias 1 a 4 respectivamente.

La figura 7.3 muestra los cambios de los AIQP observados en los ECGAR dinámicos, medidos durante el proceso de PTCA. En el panel (a) se presenta el promedio de las amplitudes RMS de los AIQP en las tres derivaciones X-Y-Z de los 9 pacientes evaluados. El número de las secuencias (eje de las abscisas) representa el subconjunto de latidos de los que se hallaron los ECGAR. El intervalo pre-inflación es el primer subconjunto. Las secuencias 2 a 6 se refieren a los minutos 1 al 5

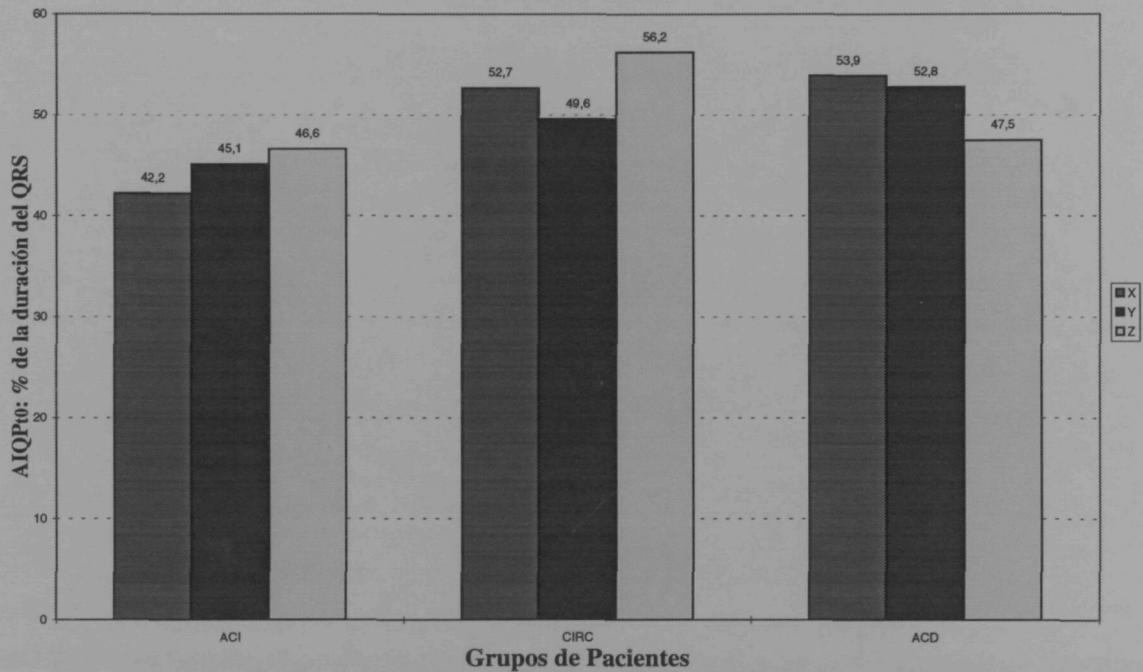


**Figura 7.2** ECG de alta resolución sobre secuencias del proceso PTCA. Se muestran 4 latidos de la derivación Y, correspondientes a 4 minutos del proceso (ondas 1 a 4).

durante la inflación y la secuencia 7 indica la fase post-inflación. En 2 pacientes (señalados con '×' y '\*') la oclusión por el balón duró 3 y 4 minutos. En estos casos, la gráfica no presenta los últimos 2 y 1 minutos, respectivamente. El valor post-inflación de estos pacientes se indica sobre secuencia 7. Otros 2 pacientes (marcados con '+') no presentan registros de la fase post-inflación. En el panel (b) se presentan las amplitudes RMS promedio de los AIQP de los nueve pacientes representados en el panel (a). La amplitud AIQP promedio aumenta bruscamente en el primer minuto de inflación:  $AIQP_{rms} = 103,1 \pm 50,3$ , respecto a la fase pre-inflación:  $AIQP_{rms} = 47,6 \pm 21,5$ . Este incremento continúa a través del periodo de inflación, hasta que empieza a reducirse a partir del 4to minuto. Las amplitudes AIQP decrecen levemente en el intervalo post-inflación. Se utilizó la prueba de



**Figura 7.3** Amplitudes AIQP en los ECGAR de las distintas secuencias evaluadas durante PTCA. (a) Valores promedio de las tres derivaciones en cada uno de los 9 pacientes. (b) Promedio de las amplitudes AIQP de los 9 pacientes del panel (a).

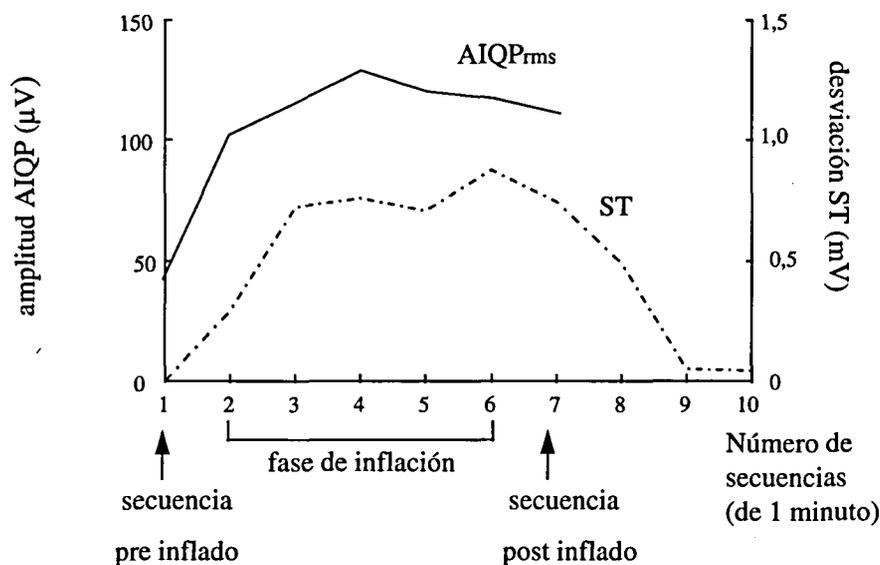


**Figura 7.4** Valores  $AIQP_{t_0}$  promedio en las derivaciones X, Y, Z de los 3 grupos de pacientes durante el proceso PTCA: ACI, en la arteria coronaria descendente anterior izquierda; CIRC, en la arteria circunfleja izquierda; ACD, en la arteria coronaria derecha.

análisis de varianza para evaluar cambios en el promedio de los AIQP durante cada ECGAR de las secuencias 1 a la 7. Los resultados ANOVA sugieren que los valores  $AIQP_{rms}$  pre-inflación son significativamente diferentes que los obtenidos durante las secuencias de inflación y post-inflación ( $p < 0,05$ ). No se apreciaron otras diferencias significativas.

### 7.3.2.2 Índices de ubicación temporal de los AIQP en diferentes arterias sometidas a PTCA

La figura 7.4 muestra los valores promedio en los 3 grupos de pacientes de los índices de ubicación temporal  $AIQP_{t_0}$  sobre cada derivación X-Y-Z. Estos índices están expresados porcentualmente a la duración total del QRS. Los 3 grupos, que incluyen 3 pacientes cada uno, corresponden a las distintas arterias en que se realizó el proceso PTCA: arteria coronaria descendente anterior izquierda (ACI), circunfleja izquierda (CIRC) y coronaria derecha (ACD). De esta pequeña base de datos no se



**Figura 7.5** Valores promedio, en los 9 pacientes evaluados, de las amplitudes de los AIQP en los ECGAR y desviaciones del segmento ST en el ECG estándar.

pueden sacar resultados concluyentes que relacionen la ubicación de los AIQP con la arteria sometida a PTCA. Tampoco se aprecian diferencias significativas entre las derivaciones individuales. Sin embargo, se puede observar que los AIQP ocurren antes en los eventos isquémicos provocados por la oclusión de la ACI. No se aplicaron pruebas estadísticas debido al número reducido de pacientes de cada grupo.

### 7.3.2.3 Relación entre las amplitudes de los AIQP y las desviaciones del segmento ST

Los resultados de las mediciones de la desviación del segmento ST (suministrado por el grupo colaborador del *Duke University Medical Center*, Durham) muestran que en 6 de los 9 sujetos analizados (66,7%) ocurrieron cambios significativos en este segmento, durante el proceso PTCA. Se consideró una desviación del segmento

$ST \geq 1$  mm como significativa de eventos isquémicos ( $1 \text{ mm} = 0,1 \text{ mV}$ ). Durante el proceso de oclusión arterial por PTCA, en todos los pacientes se aprecia un incremento significativo de la amplitud de los AIQP entre las mediciones del intervalo pre-inflado respecto al primer minuto de oclusión. Los AIQP se incrementan  $2,1 \pm 0,3$  veces entre las dos secuencias. Se apreció también una correlación altamente significativa de 0,41 ( $p < 0,0001$ ) entre las amplitudes AIQP y la desviación del segmento ST. La figura 7.5 muestra esta estrecha correlación. En esta figura se compara la amplitud promedio de los valores AIQP en los 9 pacientes con las desviaciones promedio del segmento ST en los mismos pacientes.

#### 7.3.2.4 Valores LP durante PTCA

La presencia de potenciales tardíos medidos con los índices QRSD y RMS40 sólo se apreció en uno de los pacientes sometidos a PTCA. Estos índices tuvieron valores anormales durante la fase de inflado de balón de este paciente. En el intervalo post-inflado los valores volvieron a la normalidad. No se midieron LP en la fase pre-inflado.

#### 7.3.3 Discusión

Las mediciones de las señales anormales intra-QRS en esta base de datos de pacientes ha demostrado que ocurren cambios dinámicos en el ECG de alta resolución durante el proceso de PTCA. En todos los pacientes analizados se encontraron cambios significativos en los valores AIQP durante el primer minuto de inflado del balón. La variación de los potenciales anormales a lo largo del proceso de oclusión arterial sigue un patrón semejante al de los cambios en la desviación del segmento ST. En este sentido, se halló una alta correlación entre estas dos medidas. Sin embargo, la prevalencia de sujetos en los que se notaron cambios significativos de AIQP fue mayor que en los que se apreciaron variaciones del segmento ST. La medición de potenciales tardíos con los índices estándar permitió detectar la presencia de señales anormales al final del QRS en sólo uno de los pacientes. Ninguno de los sujetos estudiados presentaba LP en la etapa pre-inflado.

En este estudio se midió un nuevo índice AIQP con la intención de ubicar en

el tiempo los potenciales anormales intra-QRS. Se buscó hallar alguna correlación entre estos índices y el lugar de la oclusión arterial durante el proceso PTCA. Los resultados obtenidos no encontraron diferencias con significación estadística, aunque se puede apreciar una presencia de los AIQP ligeramente más temprana en los casos de PTCA sobre la arteria descendente anterior izquierda.

Los AIQP parecen estar asociados con una conducción ventricular alterada o interrumpida como consecuencia de la isquemia inducida en el proceso de PTCA. Los cambios en la conducción ventricular son localizados y se pueden apreciar como muescas y melladuras sobre el complejo QRS, o como potenciales tardíos al final de éste. El ejemplo de la figura 7.2 muestra cualitativamente la formación de una muesca sobre el complejo QRS y su variación durante la fase de inflado de balón. Los valores cuantitativos de los AIQP presentados en la figura 7.3 describen cambios apreciables a lo largo del proceso de PTCA. Sin embargo, el reducido número de pacientes evaluados impide obtener resultados concluyentes. Se deben realizar otros estudios que ayuden a comprender mejor los cambios electrofisiológicos que ocurren en el modelo de isquemia transitoria producido por PTCA, y que puedan ayudar a la caracterización no invasiva de la activación ventricular.

## 7.4 Conclusiones

El electrocardiograma de alta resolución (ECGAR) ha tenido su principal aplicación en la detección no invasiva de substratos de reentrada causantes de arritmias ventriculares, en pacientes que han sufrido infarto de miocardio. Sin embargo, su utilidad en la evaluación de pacientes con cardiomiopatías de origen infeccioso, como la enfermedad de Chagas, y en el análisis de eventos isquémicos ha sido menos estudiada.

En este capítulo se han presentado dos estudios en donde se utiliza el ECGAR, a través de los índices que miden potenciales anormales intra-QRS (AIQP) y potenciales tardíos (LP) convencionales, para evaluar pacientes con miocarditis chagásica, y analizar cambios producidos por eventos isquémicos durante angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

En el caso de la miocarditis chagásica, el proceso de infección causado por

el *Tripanosoma Cruzi* y los anticuerpos generados para su eliminación causan alteración del comportamiento fisiológico del corazón. Los tejidos afectados pueden estar localizados en los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular, en las ramas del haz de His, y en zonas del miocardio. Este proceso suele ser muy lento y las células vecinas de los tejidos dañados son afectadas en su capacidad de conducción por una propia acción autoinmune. La consecuencia más importante de estos daños, además de bloqueos completos en la conducción del impulso eléctrico, son las arritmias ventriculares que pueden llevar a la muerte súbita. El ECGAR con las mediciones AIQP han logrado resultados prometedores al evaluar distintas etapas de la miocarditis chagásica.

Los índices de amplitud AIQP, junto con mediciones de LP en los dominios temporal y frecuencial, han sido aplicados en la evaluación de 70 pacientes chagásicos y un grupo control de 11 sujetos sanos. Los sujetos con Mal de Chagas se clasificaron en tres grupos: uno con serología positiva, pero sin evidencias de daños cardíacos en pruebas con ECG estándar y ecocardiografía; un segundo grupo con miocarditis chagásica típica, que incluye bloqueos de ramas, anormalidad en el movimiento de las paredes ventriculares y contracciones ventriculares prematuras; y un tercer grupo en una fase más avanzada de la miocarditis, que incluye sujetos con taquicardia ventricular (TV), y representan un grupo de riesgo de muerte súbita. Los resultados obtenidos con los índices AIQP demuestran diferencias altamente significativas ( $p < 0,0001$ ) entre los grupos de estudio. Estos índices proporcionaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar pares de grupos. Los grupos con miocarditis chagásica tuvieron valores AIQP significativamente mayores que el grupo control y el grupo con serología positiva de Chagas. Con la prueba *t* de Student, el grupo que representa la fase más avanzada de la enfermedad presentó valores AIQP significativamente mayores que cada uno de los otros grupos. Es importante señalar que la enfermedad de Chagas desde una etapa muy temprana puede producir interrupciones de la actividad ventricular. En este estudio se observaron en un 30% de los sujetos de las etapas tempranas de la enfermedad valores AIQP comparables a los del grupo con la miocarditis avanzada. Esto puede sugerir riesgo de TV, por lo que estos pacientes pueden ser candidatos a ser evaluados con estudios electrofisiológicos u otras pruebas invasivas.

Las mediciones de LP estándar en el dominio temporal fueron menos

significativas, debido a que las pruebas no son recomendadas en sujetos con bloqueos de ramas. Debido a la alta prevalencia de estos pacientes en los grupos con miocarditis chagásica, las mediciones de la duración del QRS (QRSD) se realizó en un reducido número de pacientes. Los resultados indican valores significativamente diferentes en el grupo avanzado de la miocarditis chagásica con TV, respecto a los otros grupos. Las índices LP en el dominio frecuencial (LPf), que buscan detectar contenidos de alta frecuencia en la porción terminal del QRS, proporcionaron valores mayores en los grupos con miocarditis chagásica, pero con una menor significación estadística. Aunque los resultados no son concluyentes, estas técnicas y las representaciones espectro-temporales pueden ayudar a la evaluación de potenciales anormales en los pacientes chagásicos.

El segundo estudio presentado en este capítulo ha utilizado el ECGAR en la evaluación de pacientes sometidos a periodos breves de isquemia durante procesos de PTCA. Esta técnica se utilizó en la oclusión de las arterias coronarias: descendente anterior izquierda (ACI), circunfleja izquierda (CIRC), y derecha (ACD). Los índices AIQP han demostrado que ocurren cambios dinámicos en el ECG de alta resolución durante el proceso de PTCA. En todos los pacientes analizados se apreciaron cambios significativos en los valores de amplitud AIQP durante el primer minuto de inflado del balón. La variación de los potenciales anormales a lo largo del proceso de oclusión arterial sigue un patrón semejante al de los cambios en la desviación del segmento ST. En este sentido, se halló una alta correlación entre estas dos medidas. Sin embargo, la prevalencia de sujetos en los que se notaron cambios significativos de AIQP fue mayor que en los que se apreciaron variaciones del segmento ST. La medición de potenciales tardíos con los índices estándar permitió detectar la presencia de señales anormales al final del QRS en un porcentaje mucho menor de sujetos.

Se incluyó también, en este estudio, un nuevo índice AIQP con el propósito de localizar en el tiempo los potenciales anormales intra-QRS. Esto se realizó midiendo el valor temporal en que la energía de las ondas AIQP alcanza la mitad de la energía total sobre la duración del QRS. Se buscó hallar alguna correlación entre estos índices y el lugar de la oclusión arterial durante el proceso PTCA. Los resultados obtenidos no encontraron diferencias con significación estadística, aunque se puede apreciar una ocurrencia de AIQP ligeramente más temprana en los casos de PTCA sobre la arteria descendente anterior izquierda.

Los resultados obtenidos muestran que los AIQP están asociados con una conducción ventricular alterada o interrumpida como consecuencia de la isquemia inducida en el proceso de PTCA. Los cambios en la conducción ventricular son localizados y se pueden apreciar como muescas y melladuras sobre el complejo QRS. La obtención del ECG de alta resolución sobre las distintas secuencias de las fases de inflado de balón permitieron medir cambios dinámicos significativos de las amplitudes de los AIQP. Sin embargo, el reducido número de pacientes evaluados (nueve sujetos: 3 de cada grupo de arterias ocluidas) impide obtener resultados concluyentes. Se deben realizar otros estudios que ayuden a comprender mejor los cambios electrofisiológicos que ocurren en el modelo de isquemia transitoria producida por PTCA, y que puedan ayudar a la caracterización no invasiva con el ECGAR de la activación ventricular.



# Capítulo 8

## Conclusiones

El electrocardiograma de alta resolución (ECGAR) es el producto de técnicas, basadas en computador, que persiguen mejorar la fidelidad (relación señal-ruido) de las señales provenientes del corazón, para registrar potenciales cardiacos de muy baja amplitud que contienen componentes frecuenciales relativamente altos. Estos potenciales están normalmente enmascarados por el ruido de origen muscular en el ECG estándar, obtenido en la superficie corporal. Aunque la motivación original de la técnica fue intentar registrar señales provenientes del sistema His-Purkinje, la principal aplicación del ECGAR ha estado asociada con la detección de potenciales tardíos (LP) ventriculares que sobrepasan el periodo normal del QRS durante ritmo sinusal normal. Estos potenciales provienen de una activación ventricular lenta o retarda en tejidos dañados (por infarto u otras causas) que forman un substrato de reentrada. Los LP han sido relacionados principalmente con eventos arrítmicos (taquicardia ventricular, paro cardíaco no fatal, muerte súbita cardíaca) después de infarto de miocardio (IM).

Tradicionalmente, los índices usados para detectar la presencia de LP se realizan en el dominio temporal, como la duración del QRS filtrado (QRS<sub>D</sub>), la amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS (RMS<sub>40</sub>) y la duración, en el final del QRS, de señales de baja amplitud (LAS). Las principales limitaciones de estas técnicas son su incapacidad de detectar señales anormales que no rebasen la duración normal del QRS y la detección incorrecta de LP en retardos anormales del QRS, como en caso de bloqueos de ramas. Diversos métodos se han desarrollado utilizando el

dominio frecuencial para obtener índices que puedan caracterizar estos potenciales tardíos. La mayoría de estos métodos miden una relación de energía entre bandas de altas y bajas frecuencias, sobre la porción final del QRS e inicio del segmento ST. Existen otras aportaciones en la detección de LP utilizando representaciones tiempo-frecuencia (RTF) del ECGAR. Estas técnicas en el dominio frecuencial presentan algunas limitaciones por la baja resolución espectral y los artefactos inducidos por las RTF. Sus resultados clínicos se mantienen aún en evaluación, debido a la diversidad de algoritmos y falta de reproducibilidad.

En esta tesis se ha desarrollado un nuevo enfoque, basado en técnicas de procesamiento de señales e identificación de sistemas, para analizar señales anormales que ocurren en cualquier lugar dentro del periodo normal del complejo QRS del ECGAR. Estos potenciales anormales intra-QRS (AIQP) pueden surgir de regiones con una conducción ventricular lenta o alterada, producidos por tejidos infartados o dañados por otras cardiopatías. Al igual que los potenciales tardíos definidos al final del QRS (LP), los AIQP pueden ser marcadores de un substrato de reentrada, extendiendo así el concepto de potenciales tardíos tradicionales.

El trabajo realizado en esta tesis se ha orientado, por un lado, a la caracterización de los AIQP utilizando distintas técnicas de modelado e identificación de sistemas para el procesamiento de las señales ECGAR, y por otro, a la aplicación clínica de estos nuevos índices de diagnóstico en la evaluación de taquicardia ventricular, miocarditis chagásica y eventos isquémicos. Para esto, se ha interactuado en tres diferentes campos: el procesamiento de señales, identificación de sistemas lineales y no lineales, y la medicina. Las formas de onda AIQP han sido caracterizadas a través de un proceso de modelado de las señales ECGAR, utilizando estructuras paramétricas lineales, y modelos no lineales parametrizados con redes neuronales. El proceso de modelado busca representar la parte normal y suave del complejo QRS como la respuesta de un sistema a un estímulo. Distintos métodos de identificación de sistemas se emplearon con este propósito. Los resultados obtenidos con estas técnicas tuvieron una alta significación en los estudios clínicos aplicados, tomando como referencia las mediciones estándar utilizadas.

La caracterización y cuantificación de estas señales AIQP, y su aplicación clínica, son las aportaciones principales realizadas en esta tesis. A continuación se describen estas aportaciones y las posibles extensiones futuras de este trabajo.

## 8.1 Aportaciones de la tesis

Una de los objetivos principales del campo de la Bioingeniería es aportar soluciones a problemas biomédicos mediante el uso de técnicas y herramientas de la ingeniería y de las ciencias exactas. En este sentido, las aportaciones originales de esta tesis se encuentran en los campos del procesado de señales electrocardiográficas de alta resolución, mediante técnicas de modelado e identificación de sistemas, y de la evaluación de cardiopatías. Los aspectos más importantes de estas aportaciones se detallan a continuación.

Se ha presentado el concepto de potenciales anormales intra-QRS (AIQP) en el ECG de alta resolución. Estos potenciales se definen como señales provenientes de una activación ventricular anormal que pueden ocurrir dentro del periodo del complejo QRS en ritmo sinusal normal. Los AIQP extienden el concepto de señales patofisiológicas, como los potenciales tardíos convencionales, sobre el periodo normal del QRS. De esta forma la cuantificación de potenciales anormales no se restringe a la porción terminal del QRS sino que se realiza sobre toda la extensión del QRS en el ECGAR. Los AIQP pueden asociarse con muescas (*notches*) y melladuras (*slurs*) de muy baja amplitud en el QRS de alta resolución. Estos fenómenos han sido evaluados cualitativamente, usando técnicas de conteo o de relaciones de amplitud y tiempo (Chien et al., 1980; Castillo et al., 1981; Wagner et al., 1982; Ge et al., 1991). Sin embargo no se tiene referencia de haber sido definidos cuantitativamente.

Se ha propuesto un método para la caracterización y cuantificación de los AIQP basado en el modelado del ECGAR con estructuras paramétricas lineales. El modelado paramétrico de señales ECGAR en el dominio de la transformada discreta del coseno, con un orden de modelo apropiado, ha permitido caracterizar la porción normal, predecible, del complejo QRS con éxito. Esta técnica propicia la extracción de señales anormales dentro del QRS, que sirven para reforzar el valor diagnóstico del ECGAR. La caracterización y cuantificación de los AIQP realizadas en esta tesis ha resultado un método novedoso para detectar potenciales anormales, como muescas y melladuras, ya sean visibles o, más importante, enmascarados por la resolución del ECG estándar.

Los métodos utilizados, con estructuras lineales auto-regresiva con entrada exógena (ARX) y de error de salida (OE), han producido resultados prometedores

para modelar señales ECGAR. El modelado ARX tiene la ventaja de la simplicidad de cálculo, aunque sus estimaciones pueden dar resultados sesgados; necesitándose en la práctica órdenes de modelo superiores a los reales. La estructura OE puede producir resultados similares a los de las estructuras ARX con modelos más simples (órdenes menores). Sin embargo su costo computacional es mucho mayor y puede presentar problemas numéricos de convergencia a mínimos locales o no convergencia.

Se ha presentado un enfoque novedoso para modelar señales ECGAR con estructuras no lineales. Este enfoque permite también caracterizar las señales AIQP. El método desarrollado está basado en técnicas de identificación de sistemas no lineales (tipo *cajas-negras*) para modelar la parte normal del complejo QRS. Se desarrolló una estructura ARX no lineal (NARX), parametrizada con una red neuronal tipo *feedforward* o perceptrón multicapa, constituida por una capa de entrada y una oculta con un número de nodos variable, y una capa de salida de un sólo nodo. La estimación de los parámetros de la estructura se realizó con un algoritmo de *Levenberg-Marquardt*.

El modelado del ECGAR con estructuras NARX presenta la ventaja, respecto al modelado lineal, de no necesitar un pre-procesado de la señal original para compactar su energía en formas cosenoidales decrecientes. Las estructuras utilizadas ajustan directamente la forma de onda original. Sin embargo su costo de cómputo es más elevado y presenta los problemas típicos de optimización no lineal, donde no siempre está asegurada la convergencia a mínimos globales.

Se han desarrollado algoritmos para el cálculo de valores críticos a utilizar en la clasificación clínica de pacientes con los nuevos índices AIQP. Las técnicas desarrolladas se basan en el discriminador lineal de Fisher y en funciones discriminantes halladas con técnicas de optimización no lineal. Estas funciones buscan maximizar la exactitud en la clasificación de un grupo de entrenamiento, minimizando una función de riesgo de clasificación errónea. Estos métodos fueron aplicados para hallar valores críticos de índices de estudio (AIQP y LP) al ser utilizados en forma individual para clasificar bases de datos de estudio. La selección del orden de modelo de las distintas estructuras lineales y no lineales incorporan el cálculo de estos valores críticos. Al combinarse los índices AIQP y LP en vectores de varias características, los métodos permiten hallar rectas, planos o hiperplanos que mejor separen las clases.

Los métodos de procesado y modelado de señales ECGAR utilizados en esta tesis condujeron al desarrollo de un conjunto de rutinas en el entorno de programación MATLAB. Estos algoritmos, descritos en el apéndice A, incluyen las rutinas de medición de los AIQP y de los LP estándar en el dominio temporal y en el dominio frecuencial. Las técnicas de modelado están diseñadas para ser aplicadas a cualquier otro tipo de señal. Esta herramienta pueden ser de gran utilidad en el análisis completo del ECG de alta resolución y la evaluación de distintas bases de datos de pacientes.

Entre las aplicaciones clínicas efectuadas, en primer lugar, se realizó un análisis de los AIQP como índices de diagnóstico de eventos arrítmicos después de IM; en segundo lugar, se efectuó una evaluación de pacientes con Mal de Chagas, utilizando el ECGAR a través de sus índices AIQP y LP; y en tercer lugar, se emplearon los nuevos índices AIQP en la evaluación de pacientes sometidos a breves periodos de isquemia durante procesos de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

Para la predicción de taquicardia ventricular, posterior a un IM, el nuevo método desarrollado presenta un aporte sobre el paradigma de los potenciales tardíos ventriculares, al incluir señales anormales intra-QRS. En el estudio realizado sobre una población de 173 pacientes post IM con una prevalencia típica de pacientes con eventos arrítmicos, los índices AIQP han aportado un incremento de la exactitud (90%) y del valor predictivo positivo (47%) del ECGAR. Estos resultados son una mejora significativa en comparación con otros índices estándar medidos en el ECGAR y otras pruebas no invasivas realizadas en la misma base de datos. Los AIQP mejoran significativamente la eficiencia clínica del ECGAR, respecto al QRSD como índice individual. El proceso de modelado utilizado para caracterizar los AIQP no requiere un conocimiento preciso de los límites del QRS. Esto reduce un problema técnico asociado con la detección del inicio y final del QRS en el ECGAR, ya que las mediciones de LP convencionales son muy sensibles al uso de distintos algoritmos y tipos de filtrado.

Los AIQP, además, fueron un componente clave en las combinaciones de índices de varios factores para establecer niveles de riesgo de eventos arrítmicos. En combinación con índices del ECG Holter, se lograron definir tres categorías de riesgo: alto, moderado y bajo, las cuales pueden ser de utilidad terapéutica en la poblaciones

que han sufrido IM.

Se han logrado resultados significativos al evaluar distintas etapas de la miocarditis producida por la enfermedad de Chagas, con las mediciones AIQP en el ECGAR. El proceso de infección causado por el *Trypanosoma Cruzi* y los anticuerpos generados para su eliminación producen alteraciones del comportamiento fisiológico del corazón. Este proceso suele ser muy lento y las células vecinas de los tejidos dañados son afectadas en su capacidad de conducción por una propia acción autoinmune. La consecuencia más importante de estos daños, además de bloqueos completos en la conducción del impulso eléctrico, son las arritmias ventriculares que pueden llevar a la muerte súbita. Los resultados obtenidos con los índices AIQP demuestran diferencias altamente significativas ( $p < 0,0001$ ) entre distintos grupos de pacientes, clasificados de acuerdo a la presencia y severidad del daño cardíaco. En este estudio se observaron en un 30% de los sujetos de las etapas tempranas de la enfermedad valores AIQP comparables a los del grupo con la miocarditis avanzada (taquicardia ventricular y muerte súbita cardíaca). Esto puede sugerir riesgo de TV, por lo que estos pacientes pueden ser candidatos a ser evaluados con estudios electrofisiológicos u otras pruebas invasivas. En este sentido, los AIQP pueden constituirse en un aporte importante en la evaluación no invasiva con el ECGAR de la miocarditis chagásica.

En la evaluación de eventos isquémicos transitorios durante el proceso de PTCA se ha demostrado que ocurren cambios dinámicos en los ECGAR, obtenidos de secuencias de latidos consecutivos, al utilizar los índices AIQP. En todos los pacientes analizados se apreciaron cambios significativos en los valores de amplitud AIQP durante el primer minuto de inflado del balón. La variación de los potenciales anormales a lo largo del proceso de oclusión arterial sigue un patrón semejante al de los cambios en la desviación del segmento ST. En este sentido, se halló una alta correlación entre estas dos medidas. Sin embargo, la prevalencia de sujetos en los que se notaron cambios significativos de AIQP fue mayor que en los que se apreciaron variaciones del segmento ST. La medición de potenciales tardíos con los índices estándar permitió detectar la presencia de señales anormales al final del QRS en un porcentaje mucho menor de sujetos. Estos resultados muestran que los AIQP están asociados con una conducción ventricular alterada o interrumpida como consecuencia de la isquemia inducida en el proceso de PTCA.

En este estudio de eventos isquémicos, se midió también un nuevo índice AIQP con el propósito de localizar en el tiempo los potenciales anormales intra-QRS. Se buscó hallar alguna correlación entre estos índices y el lugar de la oclusión arterial durante el proceso PTCA. Aunque los resultados obtenidos encontraron diferencias con poca significación estadística, se puede apreciar una ocurrencia de AIQP ligeramente más temprana en los casos de PTCA sobre la arteria descendente anterior izquierda.

## 8.2 Extensiones futuras

El trabajo desarrollado en esta tesis es un tema activo de investigación, el cual requiere seguir siendo estudiado. La medición de señales anormales potencialmente patológicas en el ECG de alta resolución sigue siendo un área importante de investigación. La aplicabilidad clínica del ECGAR como herramienta no invasiva, utilizando los nuevos índices desarrollados, puede extenderse al estudio de otras cardiopatías. A continuación se mencionan algunas de las extensiones posibles de este trabajo.

Los AIQP fueron caracterizados con técnicas de modelado paramétrico lineal y no lineal de sistemas. La cuantificación de los AIQP se realizó utilizando la amplitud RMS de la forma de onda AIQP caracterizada. Aunque los resultados obtenidos en estudios simulados y aplicaciones clínicas han sido muy significativos, el método de caracterización y cuantificación propuesto es susceptible de ser mejorado. Algunas señales AIQP presentan artefactos, asociados a las características de las formas de onda de la despolarización normal, que se pueden solapar con potenciales anormales.

Los métodos de modelado de señales ECGAR desarrollados en esta tesis pueden ser utilizados también en la caracterización de puntos significativos del ECG y en la compresión de datos electrocardiográficos. Estudios preliminares realizados en el desarrollo de esta tesis encontraron un alto nivel de compresión de la energía de las señales al modelar la transformada discreta del seno o del coseno de la señal ECG.

Las técnicas de modelado lineal y no lineal pueden ser extensivas al análisis de otros tipos de señales fisiológicas, como variables respiratorias y electroencefalogramas. Las rutinas de identificación de sistemas pueden aplicarse al estudio

de multitud de sistemas fisiológicos.

Los estudios retrospectivos que utilizaron los nuevos índices AIQP en la evaluación de taquicardias ventriculares después de IM lograron aportes significativos en la exactitud y el valor predictivo del ECGAR. Los AIQP tuvieron un valor significativo en la detección de eventos arrítmicos. Sin embargo, sus bases patofisiológicas deben ser motivo de mayores estudios clínicos, y se deben realizar estudios prospectivos en otras poblaciones con eventos arrítmicos.

Como continuación del estudio de las diversas etapas de la miocarditis chagásica, se propone obtener nuevos registros de ECGAR en los grupos de pacientes pertenecientes a las etapas de menor desarrollo de la enfermedad, y analizar la evolución de la miocarditis chagásica.

Se propone también desarrollar medidas, basadas en el ECGAR, para evaluar los cambios electrofisiológicos que ocurren en el modelo de isquemia transitoria producida por PTCA.

# Apéndice A

## Herramientas para el modelado y análisis del ECGAR

En este apéndice se presentan los programas incluidos en el *toolbox*, desarrollado en lenguaje MATLAB, para el análisis de señales ECGAR, incluyendo las técnicas de modelado paramétrico, y la caracterización de potenciales anormales intra-QRS (AIQP). Se presentan también las rutinas para el análisis por lotes de grupos de señales y modelos.

### Identificación de Sistemas

- aic** - Criterio de Akaike AIC para seleccionar el orden del modelo
- arx\_p** - Rutina para estimar los parámetros de un modelo ARX
- fpe** - Criterio de Akaike FPE para seleccionar el orden del modelo
- mdl** - Criterio de Rissanen MDL para seleccionar el orden del modelo
- narx** - rutina para hallar los parámetros de un modelo NARX, parametrizado con redes neuronales. Los parámetros se calculan con un algoritmo de Levenberg-Marquardt de NN syst ident toolbox.
- oe1** - Metodo OE de syst ident toolbox, no se muestran iteraciones
- smm** - Estima modelo OE, usando el método de Steiglitz-McBride
- smmiv** - igual SMM, pero usa la Variable Instrumental para los ARX
- simuar** - Simula una serie temporal a partir de un modelo AR

**simuarma** - Simula una serie temporal a partir de un modelo ARMA

**searchoe1** - usado por **oe1** para no mostrar las iteraciones

### Transformadas

**dht, idht** - Transformada discreta Hartley y su inversa

**fct, ifct** - Transformada discreta del coseno (rápida) y su inversa

**fst, ifst** - Transformada discreta del seno (rápida) y su inversa

### Procesado de señales mediante modelado paramétrico

**arximp** - modelado ARX de una señal; considera la señal como respuesta impulsional

**arximp0** - igual ARXIMP, pero se toma la señal comenzando en 0

**arximp1** - igual ARXIMP, no se muestra el gráfico

**arximpc** - igual ARXIMP, se toma la DCT de la señal

**arximpc1** - igual ARXIMPC, no se muestra el gráfico

**arximps** - igual ARXIMP, se toma la DST de la señal

**arximod** - calcula el mejor modelo ARXIMP, similar a ARXSTRUC

**arximodc** - calcula el mejor modelo ARXIMP, similar a ARXSTRUC, usa la DCT

**arxibat** - rutina por lotes, halla las funciones de pérdida, usa ARXIMOD

**ivimp** - Modelo ARX, usando la Variable Instrumental, señal como resp. impulsional

**ivimp0** - igual IVIMP, se toma la señal comenzando en 0

**lp\_ls** - modelo de predicción lineal por mínimos cuadrados

**narxrm** - calcula los parámetros de un modelo no lineal NARX, mediante redes neuronales. Considera la señal como la respuesta a una rampa

**oeimp** - modelo OE, considera la señal como respuesta impulsional

**oeimp0** - igual OEIMP, pero se toma la señal comenzando en 0

**oeimp01** - igual OEIMP0, no se muestran las iteraciones (OE1)

**oeimp1** - igual OEIMP, no se muestran las iteraciones ni el gráfico

**oeimp11** - igual OEIMP, no se muestran las iteraciones

**oeimpc** - igual OEIMP, se toma la DCT de la señal  
**oeimpc11** - igual OEIMPC, no se muestran las iteraciones  
**oeimod** - calcula el mejor modelo OEIMP, similar a ARXSTRUC  
**oeimod1** - igual OEIMOD, no se muestran las iteraciones  
**oeimo** - igual OEIMOD, usa OEIMP0  
**oeibat** - rutina por lotes, halla las funciones de pérdida, usa OEIMOD y la DCT  
**oeibat1** - igual OEIBAT, usa OEIMOD1 y la DCT  
**oeibatq** - igual OEIBAT1, solo usa los QRS de las señales  
**smmimp** - modelo OE por Steiglitz-McBride Met, señal como resp. impulsional  
**mark\_p** - marca el ángulo de polos de modelos ARX u OE de la DCT de señales  
**mark\_z** - marca el ángulo de ceros de modelos ARX u OE de la DCT de señales  
**mark\_zp** - marca el ángulo de ceros y polos, mod. ARX u OE de DCT de señales

### **ECGAR: análisis de potenciales anormales intra-QRS (AIQP)**

**AIQP<sub>arx</sub>** - halla los valores de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), con modelos ARX, en 3 *leads*. Utiliza RUTARCX1 Y ARXIMPC1  
**AIQP<sub>iarx</sub>** - halla los valores de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), con modelos ARX, en *lead* individual. Utiliza RUTARCX1 ARXIMPC1  
**AIQP<sub>oe</sub>** - halla los valores de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), con modelos OE, en e *leads*. Utiliza RUTOECX OEIMPC1  
**AIQP<sub>ioe</sub>** - halla los valores de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), con modelos OE, en *lead* individual. Utiliza OEIMPC1  
**AIQP<sub>nnir</sub>** - halla los valores de potenciales anormales intra-QRS (AIQP), con modelos NARX, en *lead* individual. Utiliza RNNARXR y NARXRMP, la cual usa una red neuronal de 2 capas en NARX.  
**AIQP<sub>isq</sub>** - halla los valores AIQP para cada secuencia de ECGAR hallados con filtrado óptimo. Para aplicar al estudio de eventos isquémico durante PTCA  
**IQ3<sub>cmass</sub>** - índice de ubicación temporal de los AIQP, calculado como el “centro de masa”, en 3 *leads*  
**IQ<sub>cmass</sub>** - índice de ubicación temporal de los AIQP, calculado como el “centro de masa”, en *lead* individual

### ECGAR: análisis de LP en el dominio temporal

- las** - duración de “low amplitude signals” en el final del QRS
- rms40** - calcula el valor RMS de los últimos 40 ms del QRS
- vm** - halla el vector magnitud de los *lead XYZ*, de un lote señales
- latepot** - Calcula los valores estándar de potenciales tardíos en el dominio temporal: QRSD, RMS40 y LAS, de una base de datos. Se utilizan distintas opciones de filtrado pasa alto y pasa bajo.

### ECGAR: análisis de LP en el dominio frecuencial

- lp\_freq** - Calcula índices de potenciales tardíos en el dominio frecuencial. Se pueden colocar los valores de inicio y final del segmento y las bandas de frecuencia a analizar.
- bkharr4** - Ventana Blackman-Harris de 4 términos (-74 dB), de N puntos

### Filtros y filtrado

- bidfilt** - Filtrado bidireccional de SIMSON con filtros IIR, para ECGAR, se minimizan las transitorias con la remoción de la línea de base
- bidfilt2** - Filtrado bidireccional de SIMSON para filtros IIR, para ECGAR, se minimizan las transitorias con cond. inic. de los datos reflejados
- diff1** - 1ras diferencias, igual a DIFF, pero de igual longitud
- diff\_ls** - Filtro diferenciador con la fórmula polinomio LS ( $L=2$ )
- diff\_s** - Filtro diferenciador usado por Kelen en “Análisis de turbulencia espectral”
- firfilt** - Filtrado con filtro FIR con compensador de transitorias y desfasaje cero

### Funciones discriminates, clasificación y performance clínica

- dislin2** - Discriminador lineal con técnicas de optimización, usa la función de riesgo definida por la rutina “riesgo”
- disc\_r3** - factor discriminante del residuo de 2 grupos, dados por RUT3-QRS, RUTAR, etc
- disc\_r5** - factor discriminante del residuo de 2 grupos, dados por RUT5, RUT5AR, etc
- fisher** - Calcula el discriminador lineal de Fisher

**p\_orand** Evalúa la *performance* clínica de N índices y su combinaciones lógicas OR y AND, entre los grupos anormal y control

**perf\_lp** - Calcula la *performance* clínica de los índices LP1 y LP2

**perfor\_u** - Calcula la *performance* clínica de los índices, utilizando un umbral

**perform** - Calcula la *performance* clínica de los índices, con la func disc wa

**riesgo** - Función de riesgo a minimizar con "dislin2"

### Rutinas para grupos de modelos y señales

**r\_ar** - rutina para hallar los modelos AR de las señales

**r2\_arc** - halla la *performance* de cada *lead* y las combinaciones OR y DisLin a partir de los datos de los grupos y modelos. Usa RUTARCX1

**r2\_arcx** - halla la *performance* clinica de un *lead*. Utiliza RUTARCX1

**r2\_lp** - halla la *performance* de cada *lead* y las combinaciones OR y DisLin a partir de los datos de los grupos y modelos.

**rnnarxr** Rutina para hallar los modelos no-lineales NARX de los QRS de una base de datos, para entrada rampa. Utiliza NARXRMP

**rut2\_qrs** - halla mod ARX de DCT de QRS dados por 'info', usa ARXIMP1

**rut3\_qrs** - halla los residuos de ARX de DCT de QRS de 'data' e 'info'

**rut3f** - igual a RUT3\_QRS, pero se filtran pasa alto (FIR) las señales

**rut3fm** - igual a RUT3F, da la señal filtrada además de la modelada

**rut5** - usa RUT3\_QRS para un grupo de modelos (entre un min y un max)

**rut5f** - igual a RUT5, pero usa RUT3F

**rutar** - halla mod ARX de los QRS dados de 'data' e 'info', usa ARXIMP1

**rutarc** - igual a RUTAR pero usa la DCT de las ondas

**rutarcx** - igual a RUTARC pero para 1 *lead*.

**rutarcx1** - igual a RUTARCX pero para 1 *lead*. No se muestra el gráfico

**rutarf** - igual a RUTAR, pero se filtran pasa alto (FIR) las señales

**rut5ar** - usa RUTAR para un grupo de modelos (entre un min y un max)

**rut5arc** - usa RUTARC para un grupo de modelos (entre un min y un max)

- rut5arf** - igual a RUT5AR, pero usa RUTARF
- rutoe** - halla modelos OE del QRS dados por 'data' e 'info'
- rutoec** - igual a RUTOE pero usa la DCT de las señales
- rutoecx** - igual a RUTOEC pero para 1 *lead*
- rut5oec** - usa RUTOEC para un grupo de modelos (entre un min y un max)

### Utilidades

- ampl** - amplitud de 3 vectores ortogonales, ej: XYZ ECG *leads*
- covarian** - calcula la matriz de covarianza de los datos de X
- integral** - función integral discreta, metodo trapezoidal
- getpred6** - lee los datos binarios ECG de los ficheros *ECGfname* producidos por el sistema Predictor (v 6.0)
- p\_mod** - grafica *lead* XYZ original, modelo y residuo de un grupo de señales
- p\_vm** - grafica el vector magnitud de cada XYZ de un grupo de datos
- p\_xyz** - grafica *lead* XYZ e inicio y final del QRS de un grupo de señales
- p\_xyzi** - grafica *lead* individual e inicio y final del QRS de un grupo de señales
- s2v** - transforma una secuencia de números de una matriz a un vector
- sbxlink** - utilizado para hallar con filtrado óptimo los ECGAR de secuencias de latidos durante PTCA. Determina el número y tamaño de las secuencias de latidos aceptados durante el promediado.

### Base de datos TV-BRA\_investiga

- vt.mat** - base de datos VT, 'data' 59 pacientes (600x177)
- lar.mat** - base de datos LAR, 'data' 73 pacientes (600x219)
- vtlari.mat** - 'info' de base de datos VT y LAR: vtinfo, larinfo

### Base de datos TV-BRA\_población

- colum\_lar** - grupo de bajo riesgo de arritmias, 157 pacientes
- colum\_vt** - grupo con taquicardia ventricular, 16 pacientes

### Grupo de Chagas

**grupo.m** - halla el fichero 'data' para cada grupo de pacientes

**inf\_g.m** - forma el fichero 'info' para cada grupo de pacientes

**grupo0.dat, ..., grupo3.dat** - contiene la ubicación de los pacientes de c/ grupo

**chagas.mat** - base de datos de Chagas: 'data'

**chgi.mat** - info de la base de datos: 'info', contine START-STOP

**chaginf.mat** - igual a chgi.mat, Start=1, Stop=600

**ch\_group.mat** - base de datos de Chagas por grupos: g0 ... g3, i\_g0 ... i\_g3



# Apéndice B

## Glosario

### Operaciones y Notación

$E[\mathbf{X}]$	valor esperado de $\mathbf{X}$
$Re(x)$	parte real de $x$
$Im(x)$	parte imaginaria de $x$
$ \mathbf{x} $	magnitud de $\mathbf{x}$
$\ \mathbf{x}\ $	norma euclidiana de $\mathbf{x}$
$\hat{x}$	valor estimado de $x$
$\mathbf{x}^T, \mathbf{A}^T$	transpuesta del vector $\mathbf{x}$ o la matriz $\mathbf{A}$
$\arg \min_x V$	valor de $x$ que minimiza $V$
$\Sigma$	sumatoria

- Las matrices se denotan con letras mayúsculas y en negrillas ( $\mathbf{X}$ )
- Los vectores se denotan con letras minúsculas y en negrillas ( $\mathbf{x}$ ), se representan en vectores columnas

### Símbolos y abreviaciones

ACD	arteria coronaria derecha
ACI	arteria coronaria descendiente anterior izquierda
AIC	criterio de información de Akaike
AIQP	potenciales anormales intra-QRS
$AIQP_{l,ARX}$	índice medido como el valor RMS de la onda AIQP con modelado ARX, en la derivación $l = X, Y$ o $Z$ . Abreviado también $AIQP_{l,rms}$ y $AIQP_l$

$AIQP_{I_{NARX}}$	índice medido como el valor RMS de la onda AIQP con modelado NARX en la derivación $l = X, Y$ o $Z$
$AIQP_{I_{OE}}$	índice medido como el valor RMS de la onda AIQP con modelado OE en la derivación $l = X, Y$ o $Z$
$AIQP_{t_0}$	índice de ubicación temporal de los AIQP, calculado como el valor temporal en que la energía de la onda AIQP se divide en dos mitades
ANOVA	análisis de varianza
ARMA	modelo auto-regresivo de promedio móvil
ARMAX	modelo auto-regresivo de promedio móvil con entrada exógena
ARX	modelo auto-regresivo con entrada exógena
AV	nodo aurículo-ventricular
BRA	bajo riesgo de arritmias
CIRC	arteria coronaria circunfleja izquierda
DCT	transformada discreta del coseno
FFT	transformada rápida de Fourier
FIR	respuesta impulsional finita (referido a filtros)
FPE	criterio de error de predicción final de Akaike
IDCT	inversa de la transformada discreta del coseno
IIR	respuesta impulsional infinita (referido a filtros)
IM	infarto de miocardio
ECG	electrocardiograma
ECGAR	electrocardiograma de alta resolución
H1	índice Holter cuando al menos uno de HCPL, HVPC o HVT es anormal
H3	índice Holter cuando todos los HCPL, HVPC y HVT son anormales
HCPL	número de de complejos ventriculares prematuros apareados cada 24 horas en el ECG Holter
HVPC	número de de complejos ventriculares prematuros por hora en Holter
HVT	número de episodios de taquicardia ventricular sostenida cada 24 horas en el ECG Holter
LAS	duración de las señales de baja amplitud ( <i>low amplitud signals</i> ) al final del QRS, definidas típicamente por debajo de $40 \mu V$
LP	potenciales tardíos ( <i>late potenciales</i> )
$LP_1$	índice de LP, cuando uno de QRSD, RMS40 o LAS es anormal
$LP_2$	índice de LP, cuando ambos QRSD y RMS40 son anormales
$LP_{12}$	índice de LP, cuando uno de QRSD o RMS40 es anormal
$LP_f$	( $LP_{f_1} \dots LP_{f_5}$ ) índices de LP en el dominio frecuencial, definidos como relaciones de área entre bandas de frecuencia en un segmento del QRS
$LP_T$	índice de LP, cuando ambos RMS40 y LAS son anormales
LVEF	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
MDL	criterio de mínima longitud de descripción
NARMAX	modelo auto-regresivo de promedio móvil con entrada exógena no lineal
NARX	modelo auto-regresivo con entrada exógena no lineal
NBJ	modelo Box-Jenkins no lineal

NFIR	modelo de respuesta impusional finita no lineal
NOE	modelo de error de salida ( <i>output error</i> ) no lineal
OE	modelo de error de salida ( <i>output error</i> )
QRSD	duración del complejo QRS
P	onda sobre el ECG relacionada con la despolarización auricular
PSD	densidad de potencia espectral
PTCA	angioplastia coronaria transluminal percutánea
QRS	deflexiones en el ECG, relacionadas con la despolarización ventricular
SA	nodo seno-auricular o sinusal
SAECG	electrocardiograma de señales promediadas
ST	distancia desde el final del QRS al inicio de la onda T
SD	desviación estándar
RMS	valor cuadrático medio de la amplitud de la señal
RMS40	amplitud RMS de los últimos 40 ms del QRS filtrado
RTF	representaciones tiempo-frecuencia
T	onda sobre el ECG relacionada con la repolarización ventricular
TV	taquicardia ventricular
$f_c$	frecuencia de corte a $-3$ dB
$f_s$	frecuencia de muestreo
$n_a$	retardo máximo de la salida, considerado en las estructuras ARX, OE y NARX ( $n_a = n_y$ ), y orden del denominador en ARX y OE
$n_b$	retardo máximo de la entrada, considerado en la estructura ARX, OE y NARX ( $n_b = n_u$ ), y orden del numerador en ARX y OE
$n_h$	número de nodos en la capa oculta de la red de la estructura NARX
$n_u$	retardo máximo de las muestras de las señales de entrada
$n_y$	retardo máximo de las muestras de las señales de salida
+PV	valor predictivo positivo
-PV	valor predictivo negativo
$p$	valor de significación estadística; representa la probabilidad de error de rechazar la hipótesis nula (igualdad de clase)

## Glosario de términos de aplicaciones clínicas con ECGAR

**Especificidad** Indica la habilidad de la prueba para reconocer sujetos normales. Se define como el número de normales o negativos detectados dividido por el total de normales.

**Exactitud** Indica la bondad de la prueba en conjunto. Se define como el total de sujetos correctamente detectados dividido entre toda la población de estudio.

**Sensibilidad** Indica la capacidad de la prueba para detectar pacientes anormales. Se define como el número de anormales o positivos detectados dividido por el total de anormales

**Valor predictivo positivo (+PV)** Es un índice de la significación de los resultados positivos. Se define como el número de verdaderos positivos dividido por la suma de los verdaderos y falsos positivos.

**Valor predictivo negativo (-PV)** Es un índice de la significación de los resultados negativos. Se define como el número de verdaderos negativos dividido por la suma de los verdaderos y falsos negativos.

## Diccionario de términos equivalentes de redes neuronales y sistemas de control

### Redes neurales

Red

Red *feedforward*

(propagación hacia adelante)

Red recurrente

Número de nodos o neuronas

Aprendizaje, entrenamiento

Conjunto de entrenamiento

Conjunto de generalización

Ciclo de entrenamiento

*Backpropagation* o aprendizaje por retropropagación del error

Sobre-entrenamiento (*overtraining*)

### Sistemas de control

Estructura del modelo

Modelo estático no lineal

Modelo dinámico no lineal

Orden del modelo

Estimación, optimización

Datos para la estimación o identificación del sistema

Datos de validación

Iteración

Algoritmo de optimización con el método del gradiente

Sobre-ajuste (*overfit*)

# Referencias

- Abboud S, Cohen RJ, Selwyn A, Ganz P, Sadeh D, Friedman PL (1987)**, "Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high-frequency electrocardiogram in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty", *Circulation*, 76:585-596.
- Abreu R (1993)**, "Señales electrocardiográficas de alta resolución en Chagas: Desarrollo de una base de datos de ECGAR en pacientes chagásicos y estudio preliminar de la variabilidad del intervalo R-R", Informe de Cursos en Cooperación, Universidad Simón Bolívar, Caracas.
- Ahmed N, Natarajan T, Rao KR (1974)**, "Discrete cosine transform", *IEEE Trans Computers*, C-23:90-93.
- Ahmed N, Rao KR (1975)**, "Orthogonal Transforms for Digital Signal Processing", *Springer-Verlag*, New York.
- Akaike H (1969)**, "Fitting autoregressive models for prediction", *Ann Inst Statist Math*, 21:243-247.
- Akaike H (1974)**, "A new look at the statistical model identification", *IEEE Trans Automat Contr*, AC-19:716-723.
- Allen VA, Belina J (1992)**, "ECG data compression using the discrete cosine transform (DCT)", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 687-690.
- Assadi M, Restivo M, Gough WB, El-Sherif N (1985)**, "Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 17. Correlation of activation patterns of sinus and reentrant ventricular tachycardia", *Am Heart J*, 119:1014.
- Barron A (1993)**, "Universal approximation bounds for superpositions of a sigmoidal function", *IEEE Trans Inf Theory*, 39:930-945.

- Bayés de Luna A (1992), "Electrocardiografía clínica". *Ediciones Doyma*, Barcelona.
- Berberi EJ, Lazzara R, Samet P, Scherlag BJ (1973), "Noninvasive technique for detection of electrical activity during the P-R segment", *Circulation*, 48:1005-1013.
- Berberi EJ, Scherlag BJ, Hope HH, Lazzara R (1978), "Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST segment", *Am J Cardio*, 41:697-702.
- Berberi EJ, Lazzara R (1988), "An introduction to high-resolution ECG recordings of cardiac late potentials", *Arch Intern Med*, 148:1859-1863.
- Berberi EJ, Lazzara R (1992), "The significance of electrocardiographic late potentials: predictors of ventricular tachycardia", *Annu Rev Med*, 43:157-169.
- Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM (1984), "The Multicenter Post-infarction Research Group: the relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction", *Circulation*, 69:250-258.
- Billings SA, Jamaluddin HB, Chen S (1992), "Properties of neural networks with applications to modelling non-linear dynamical systems", *Int J Control*, 55:193-224.
- Borda ES, Sterin-Borda L (1996), "Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy", *Int J Cardiol*, 54:149-156.
- Bortolan G, Degani R, Willems JL (1992), "ECG classification with neural networks and cluster analysis", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press. 177-180.
- Breithardt G, Schwarzmaier J, Borgrefe M, Haerten K, Seipel L (1983), "Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction", *Eur Heart J*, 4:487-495.
- Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowres NC, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G (1991), "Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal averaged electrocardiography: A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology", *Circulation*, 83:1481-1488.

- Brigham EO** (1974), "The fast Fourier transform", *Prentice Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Buckingham TA, Thessen CC, Stevens LL, Redd RM, Kennedy HL** (1988), "Effect of conduction defects on the signal-averaged electrocardiographic determination of late potentials", *Am J Cardiol*, 61:1265-71.
- Buxton AE, Simson MB, Falcone RA, Marchlinski FE, Doherty JU, Josephson ME** (1987), "Results of signal-averaged electrocardiography and electrophysiologic study in patients with nonsustained ventricular tachycardia after healing of acute myocardial infarction", *Am J Cardiol*, 60(1):80-85.
- Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, Lee Kl, Pryor DB, Prystowsky EN, Simson MB et al** (1993), "Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the multicenter unsustained tachycardia trial (MUSTT)", *Prog Cardiovasc Dis*, 36(3):215-226.
- Cain ME, Ambos HD, Witkowski FX, Sobel BE** (1984), "Fast-Fourier transform analysis of signal-averaged electrocardiograms for identification of patients prone to sustained ventricular tachycardia", *Circulation*, 69:711-724.
- Cain ME, Ambos HD, Markham J, Fisher AE, Sobel BE** (1985), "Quantification of differences in frequency content of signal-averaged electrocardiograms in patients with compared to those without sustained ventricular tachycardia", *Am J Cardiol*, 55:1500-1505.
- Cain ME, Ambos HD, Lindsay BD, Arthur RM** (1992), "Contributions of frequency analysis to the identification of the spectral, temporal and spatial features in signal-averaged electrocardiogram that distinguish patients prone to sustained ventricular arrhythmias", *Prog Cardiovasc Dis*, 35(3):189-212.
- Caminal P, Gomis P, Laguna P, Jané R** (1993), "Application of parametric models to classify ECG signals", *Technology and Health Care*, Elsevier Science Publ., 1(S):354-355.
- Caref EB, Turitto G, Ibrahim BB, Henkin R, El-Sherif N** (1989), "Role of bandpass filters in optimizing the value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation", *Am J Cardiol*, 64:16-26.
- Castillo HT, Marriott HJL** (1981), "High fidelity ECG, a non-invasive low cost method for early detection cardiomyopathy", en: F de Padua, PW Macfarlane (eds), "New Frontiers of Electrocardiology", *Research Studies Press (John Wiley & Sons)*, New York, p. 343-347.

- Chan EKY (1992), "Autoregressive estimation of closely-spaced spectra in the late potential region of the signal-averaged electrocardiogram as a function of segment width and ST slope", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press. 71-74.
- Chen S, Billings SA (1989), "Representation of nonlinear systems: the NARMAX model", *Int J Control*, 49:1013-1032.
- Chen S, Billings SA, Grant PM (1990), "Non-linear system identification using neural networks", *Int J Control*, 51:1191-1214.
- Chen S, Billings SA (1992), "Neural networks for nonlinear dynamic system modelling and identification", *Int J Control*, 56:319-346.
- Chien IC, Tompkins WJ, Briller SA (1980), "Computer methods for analysing the high-frequency electrocardiogram", *Med Biol Eng Comput*, 18:303-312.
- Cho NI, Lee SU (1990), "DCT algorithms for VLSI parallel implementation", *IEEE Trans Acoust Speech Signal Proces*, 38:121-127.
- Cripps T, Bennett ED, Camm HJ et al (1988), "High gain signal averaged electrocardiogram with 24-hour monitoring in patients early after myocardial infarction for bedside prediction of arrhythmic events", *Br Heart J*, 60:181-187.
- Cybenko G (1989), "Approximations by superpositions of a sigmoidal function", *Math Control, Signals and Syst*, 2:183-192.
- Denes P, Uretz E, Santarelli P (1984), "Determinants of arrhythmogenic ventricular activity detected on the body surface QRS, in patients with coronary artery disease", *Am J Cardiol*, 53:1519-23.
- Dennis J, Schnabel R. (1983), "Numerical methods for unconstrained optimization and and nonlinear equation", *Prentice-Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Devine B, Macfarlane PW (1993), "Detection of electrocardiographic 'left ventricular strain' using neural nets", *Medical Biolog Engin Comput*, 31:343-348.
- de Weerd JPC (1981), "A posteriori time-varying filtering of averaged evoked potentials. I. Introduction and conceptual basis", *Biol Cybern*, 41:211-222.
- DiMarco JP (1987), "Electrophysiologic studies in patients with unexplained syncope", *Circulation*, 75(S3):III-140-3.

- Einthoven W (1903), "Die galvanometrische registrering des menschlichen electrokardiogramms, zugleich eine beurtheilung der anwendung des capillarelektrometers in der physiologie", *Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, 99:472.
- El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope R (1977), "Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. I. Conduction characteristics in the infarction zone", *Circulation*, 55:686-702.
- El-Sherif N, Ursell S, Bekheit S et al. (1989), "Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the post-infarction period", *Am Heart J*, 118:256-264.
- El-Sherif N, Turitto G (eds) (1992), "High Resolution Electrocardiography", *Futura Publishing Co.*, Mt. Kisko, New York.
- Emmot W, Vacek JL (1991), "Lack of reproducibility of frequency versus time domain signal-averaged electrocardiographic analyses and effects of lead polarity in coronary artery disease", *Am J Cardiol*, 68:913-917.
- Engel TR, Pierce DL, Patil KD (1991), "Reproducibility of the signal-averaged electrocardiogram", *Am Heart J*, 122:1652-1660.
- Escalona OJ, McEneaney D, Anderson J (1996), "Minimally invasive recording of His bundle potentials using a gastro-thoracic electrode system configuration", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press. (pendiente de publicación).
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecke J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ (1991), "Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram", *J Am Coll Cardiol*, 18:687-697.
- Feig E, Winograd S (1992), "Fast algorithms for the discrete cosine transform", *IEEE Trans Signal Processing*, 40(9):2174-93.
- Fernández M, Pallás-Areny R, Riu R, Lozano A (1991), "Electrode noise in high resolution ECG", *Proc IV Int Symp Biomed Eng*, 4:103-104.
- Fernández M (1996), "Obtención de micropotenciales cardíacos latido a latido por vía superficial", Tesis de doctorado, Universidad Politécnica de Catalunya, Barcelona.

- Fisher RA** (1938), "The statistical utilization of multiple measurements", *Ann Eugenics*, 8:376-386.
- Fletcher R** (1987), "Practical methods of optimization", *John Wiley & Sons*, New York.
- Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, et al** (1969), "The anatomic basis for high frequency components in the electrocardiogram", *Circulation*, 39(4):531-539.
- Flowers NC, Hand RC, Orander PC et al** (1974), "Surface recording of electrical activity from the region of the bundle of His", *Am J Cardiol*, 32(3):384-389.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R et al** (1978), "Modern concepts of ventricular tachycardia", *Eur J Cardiol*, 8:565.
- Frank E** (1956), "An accurate clinically practical system for spatial vectorcardiography", *Circulation*, 13:737-749.
- Funahashi KI** (1989), "On the approximate realization of continuous mapping by neural networks", *Neural Networks*, 2:183-192.
- Gabor D** (1946), "Theory of Communication", *J IEE*, 93:429-457.
- Gaumond RP** (1986), "Roundoff errors in signal averaging systems", *IEEE Tran Biomed Eng*, 33:365.
- Ge J, Tompkins WJ** (1986), "High frequency electrocardiogram analyzer", *IEEE Tran Biomed Eng*, 33:1137-1140.
- Ge J, Xu Y, Dai J** (1991), "Experimental study of high frequency electrocardiogram", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 13:654-655.
- Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P** (1987), "A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: Based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring", *J Am Coll Cardiol*, 10:349-357.
- Gomes JA (ed)** (1993), "Signal Averaged Electrocardiography. Concepts, Methods and Applications", *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, The Netherlands.

- Gomes JA, Winters SL, Ip J** (1993), "Post myocardial infarction stratification and the signal-averaged electrocardiogram", *Prog Cardiovasc Dis*, 35(4):263-270.
- Gomis P, González CH, Lew MN, Medrano G** (1991), "An analysis of the mechanical work of breathing based on a respiratory impedance model", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 13:2268-2269.
- Gomis P, Lander P, Caminal P** (1994), "Parametric modeling analysis of the high resolution ECG for late potentials detection within the QRS", *Proc V Int Symp Biomed Eng*, 5:59-60.
- Gomis P, Caminal P, Lander P** (1995), "Análisis de potenciales tardíos intra-QRS en el ECG de alta resolución: Detección de taquicardia ventricular". *Memorias III Col Ven Bioing*, Ed Equinoccio, Caracas, Venezuela, 1-5.
- Gomis P, Jones DL, Caminal P, Berbari, EJ, Lander P** (1996a), "Analysis of abnormal signals within the QRS complex of the high resolution electrocardiogram", *IEEE Tran Biomed Eng*, (pendiente de publicación).
- Gomis P, Lander P, Caminal P** (1996b), "Parametric Linear and non-linear modeling techniques for estimating abnormal intra-QRS potentials in the high resolution ECG", en: M Cerrolaza, CA Brebbia (eds), "Simulation Modeling in Bioengineering", *Computational Mechanics Publications*, Southampton, U.K. (pendiente de publicación, Oct, 1996).
- Gomis P, Suárez K, Passariello G, Mendoza I, Caminal P, Lander P** (1996c), "Abnormal intra-QRS signals and late potentials in the high resolution ECG associated with chagasic myocarditis", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, (pendiente de publicación).
- Grace A** (1992), "Optimization toolbox for use with Matlab", *The MathWorks, Inc*, Natick, Mass.
- Haberl R, Jilge G, Putler R, Stenbeck G** (1989), "Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform for identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease", *Eur Heart J*, 10:316-322.
- Hagar JM, Rahimtoola SH** (1995), "Chagas' heart disease", *Current Problems in Cardiology*, 20(12):825-923.
- Harris FJ** (1978), "On the use of windows for harmonic analysis with discrete Fourier transform", *Proc IEEE*, 66:51-84.

- Herrera-Bendezú LG, Denys BG (1991), "Feature identification of ECG waveforms via orthonormal functions", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 641-644.
- Hlawatsch F, Boudreaux-Bartels GF (1992), "Linear and Quadratic time-frequency signal representations", *IEEE Sig Proc Mag*, 21-67.
- Ho DS, Denniss RA, Uther JB, Ross D, Richards DA (1993), "Signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of patients with ventricular tachycardia using 28-lead optimal array", *Circulation*, 87(3):857-864.
- Hood MA, Pogwizd SM, Patrick J, Cain ME (1992), "Contribution of myocardium responsible for ventricular tachycardia to abnormalities detected by analysis of signal-averaged electrocardiogram", *Circulation*, 86:1888-1901.
- Hornik K (1991), "Approximation capabilities of multilayer feedforward networks", *Neural Networks*, 4:251-257.
- Jané R, Laguna P, Caminal P (1992), "Filtering techniques for ventricular late potentials analysis", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 14:545-546.
- Jané R, Autó M, Lander P (1995), "Evaluación de diversas técnicas de filtrado y análisis en electrocardiografía de alta resolución", *Actas Cong Anual Agrup Esp Bioing*, 13:79-80.
- Jones DL, Touvannas JS, Lander P, Albert DE (1992), "Advanced time-frequency methods for signal-averaged ACG analysis", *J Electrocardiol*, 25(S):188-194.
- Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A (1978), "Continuous local electrical activity: a mechanism of recurrent ventricular tachycardia", *Circulation*, 57:659-665, 1978.
- Juditsky A, Hjalmarsson H, Benveniste A, Delyon B, Ljung L, Sjöberg J, Zhang Q (1995), "Nonlinear black-box models in system identification: mathematical foundations", *Automatica*, 31:1725-1750.
- Jugo D, Medina R, Carrasco H (1992), "Spectral analysis of the surface electrocardiogram in patients with Chagas disease", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 14(2):514-515.
- Kanovsky MS, Falcone RA, Dresner CA, Josephson ME, Simson MB (1984), "Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: Signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization", *Circulation*, 70:264-270.

- Kelen GJ, Henkin R, Starr AM, Caref EB, Bloomfield D, El-Sherif N** (1991), "Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia", *Am J Cardiol*, 67:965-975.
- Koberle F** (1974) "Pathogenesis of Chagas' disease", en: "Trypanosomiasis and Leshmaniasis", Ciba Foundation Symposium, *Elsevier-Excerpta Medica North-Holland*, Amsterdam, The Netherlands.
- Kosko B** (1992), "Neural Networks for signal processing", *Prentice Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL** (1987), "Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: Signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionucleide ventriculography", *J Am Coll Cardiol*, 9:531-538.
- Kuchar DL** (1993), "Natural history of late potentials after myocardial infarction", en: JA. Gomes (ed), "Signal Averaged Electrocardiography", *Kluwer Academic Publishers*, Dordecht, The Netherlands, p. 443-457.
- Lander P, Deal RB, Berbari EJ** (1988a), "The analysis of ventricular late potentials using orthogonal recordings", *IEEE Tran Biomed Eng*, 35(8):629-639.
- Lander P, Albert DE, Berbari EJ** (1988b), "Spectrotemporal mapping: The next generation in late potential analysis", *J Am Coll Cardiol*, 11:199.
- Lander P, Albert DE, Berbari EJ** (1990), "Spectrotemporal analysis of ventricular late potentials", *J Electrocardiol*, 23:95-108.
- Lander P, Berbari EJ** (1992), "Principles and signal processing techniques of the high-resolution electrocardiogram", *Prog Cardiovasc Dis*, 35(3):169-187.
- Lander P, Berbari EJ, Rajagopalan CV, Vatterott P, Lazzara R** (1993a), "Critical Analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials", *Circulation*, 87(1):105-117.
- Lander P, Abreu R, Moonsammy D, Passariello G, Mora F, Márquez J, Mendoza I** (1993b), "Preliminary analysis of the high resolution ECG for assessment of arrhythmia risk in chagasic myocarditis", *Comp Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 85-87.
- Lander P, Gomis P, Jané R, Jones DL, Caminal P** (1993c), "Modeling abnormal signals within the QRS complex of the high resolution ECG", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 435-437.

- Lander P, Berbari EJ (1994), "Performance assessment of optimal filtering of the high resolution electrocardiogram", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 693-695.
- Lander P, Berbari EJ, Lazzara R (1995a), "Optimal filtering and quality control of the signal-averaged electrocardiogram: Hi-fidelity 1-minute recordings", *Circulation*, 91:1495-1505.
- Lander P, Gomis P, Caminal P, Berbari EJ, Ballouz G, Patterson E, Lazzara R (1995b), "Pathophysiological insights into abnormal intra-QRS signals in the high resolution ECG", *Comput Cardiol*, IEEE Computer Society Press, 273-275.
- Lander P, Gomis P, Hartman G, Gates K, Petterson J, Wagner G (1995c), "Analysis of high resolution ECG changes during percutaneous transluminal coronary angioplastia", *J Electrocardiol*, 28(S):39-40.
- Lander P (1996), "Enhanced ECG signal-averaged techniques: New applications and improved performance", *Annals Noninvasive Electrocardiology*, 1:79-83.
- Lander P, Berbari EJ (1996a), "Time-frequency plane Wiener filtering of the high resolution ECG. Part I. Background and time-frequency representations. Part II. Development and applications", *IEEE Tran Biomed Eng*, (pendiente de publicación).
- Lander P, Gomis P, Goyal R, Berbari EJ, Caminal P, Lazzara R, Steinberg JS (1996b), "Analysis of abnormal intra-QRS potentials: Improved predictive value for arrhythmic events using the signal-averaged electrocardiogram", *Circulation*, (pendiente de publicación).
- Lander P, Gomis P, Warren S, Hartman G, Gates K, Lazzara R, Wagner G (1996c), "Abnormal intra-QRS potentials associated with PTCA-induced transient myocardial ischemia", *Circulation*, (remitida para publicación).
- Lander P, Gomis P, Caminal P, Berbari EJ, Lazzara R, Patterson E (1996d), "Pathophysiological basis of abnormal intra-QRS signals for prediction of ventricular arrhythmic events by time and frequency domain methods", *IEEE Tran Biomed Eng*, (remitida para publicación).
- Langner PH, Geselowitz DB, Mansure FT (1961), "High-frequency components in the electrocardiograms of normal subjects and of patients with coronary heart disease", *Am Heart J*, 62:746-755.

- Leontaritis IJ, Billings SA** (1985), "Input-output parametric models for non-linear systems. Part 1: Deterministic non-linear systems; Part 2: Stochastic non-linear systems. *Int J Control*, 41:303-344.
- Lepeschkin E** (1972), "Physiologic basis of the U wave" en: RC Schland, JW Hurst (eds), "Advances in ECG", *Grune and Stratton*, New York.
- Levin MJ** (1964), "Instantaneous Spectra and Ambiguity Functions", *IEEE Trans Inform Theory*, IT-10:95-97.
- Lindsay BD, Ambos HD, Schechtman KB, Cain MB** (1988), "Improved differentiation of patients with and without ventricular tachycardia by frequency analysis of multiple electrocardiography leads", *Am J Cardiol*, 62:556-561.
- Lindskog P, Ljung L** (1995), "Tools for semiphysical modelling", *Int J Adapt Control Signal Proc*, 9:509-523.
- Little JN, Shure L** (1992), "Signal processing toolbox for use with Matlab", *The MathWorks, Inc*, Natick, Mass.
- Ljung L** (1987), "System Identification: Theory for the user", *Prentice-Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Ljung L** (1995), "Some aspects of nonlinear black-box modeling in system identification", *Tech Report LiTH-ISY-R-1795*, Dept Elect Eng, Linköping Univ, Sweden (disponible públicamente en <http://www.control.isy.se>).
- Madhukar B, Patnaik LM, Murthy ISN** (1992), "Improved parametric models and DPCM techniques for ECG data compression", *Proc Ann Intern Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 14:612-613.
- Madhukar B, Murthy ISN** (1993), "ECG compression by modeling", *Computers Biomedical Research*, 26:310-317.
- Madoery C, Guindo J, Esparza E, et al**, (1992), "Signal-averaged ECG in Chagas disease: incidence of late potentials and relationship to cardiac involvement", *J Am Coll Cardiol*, 19(S):324A.
- Malik M, Kulakowski P, Poloniecki J, Staunton A et al.** (1992), "Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. I. Reproducibility of the results", *J Am Coll Cardiol*, 20:127-134.
- Maniewski R, Kohutnicki M, Lewandowski P, Liebert A, Palko T** (1992), "Frequency analysis of high resolution ECG using autoregressive methods", *Proc Ann Intern Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 14:504-505.

- Marquardt DW** (1963), "An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters", *SIAM J Appl Math*, 11:431-441.
- Martínez-Rubio A, Shenasa M, Borggreffe M, Chen X, Benning F, Breithardt G** (1993), "Electrophysiologic variables characterizing the induction of ventricular tachycardia versus ventricular fibrillation after myocardial infarction: Relation between ventricular late potentials and coupling intervals for the induction of sustained ventricular tachyarrhythmias", *J Am Coll Cardiol*, 21:1624-1631.
- McClements BM, Adgey AJ** (1993), "Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era", *J Am Coll Cardiol*, 21:1419-27.
- Meisel W** (1972), "Computer-oriented approaches to pattern recognition", *Academic Press*, New York.
- Meste O, Rix H, Caminal P, Thakor NV** (1994), "Ventricular late potentials characterization in time-frequency domain by means of a wavelet transform", *IEEE Trans Biomed Eng*, 41:625-634.
- Moonsammy D, Passariello G, Lander P, Abreu R, Mora F, Mendoza I, Márquez J** (1993), "High resolution ECG in chagasic myocarditis", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 15:711-712.
- Morlet D, Peyrin F, Desseigne P, Touboul P, Rubel P** (1993), "Wavelet analysis of high-resolution signal-averaged ECGs in postinfarction patients", *J Electrocardiol*, 26:311-320.
- Moser DK, Stevenson WG, Woo MA** (1992), "Optimal late potential criteria for reducing false positive signal-averaged electrocardiograms", *Am Heart J*, 123(2):412-416.
- Murthy ISN, Rangaraj MR, Udupa JK, Goyal AK** (1979), "Homomorphic analysis and modelling of ECG signals", *IEEE Trans Biomed Eng*, 26:330-344.
- Murthy ISN, Durga-Prasad GSS** (1992), "Analysis of ECG from pole-zero model", *IEEE Trans Biomed Eng*, 39:741-751.
- Murthy ISN, Sita G** (1993), "Digital models for arterial pressure and respiratory waveforms", *IEEE Trans Biomed Eng*, 40:717-726.
- Narendra KS, Parthasarathy K** (1990), "Identification and control of dynamical systems using neural networks", *IEEE Trans Neural Networks*, 1:4-27.

- Nelder JA, Mead R (1965), "A simplex method for function minimization", *Computer J*, 7:308-313.
- Nichols TL, Mirvis DM (1985), "Frequency content of the electrocardiogram. Spatial features and effects of myocardial infarction", *J Electrocardiol*, 18:185-194.
- Niranjan UC, Murthy ISN (1992), "System identification of the ECG using CZT", *Computers Biomedical Research*, 25:407-416.
- Niranjan UC, Murthy ISN (1993), "ECG components delineation by Prony's method", *Signal Process*, 31:191-202.
- Nøgaard M (1995), "Neural network based system identification toolbox", *Tech Report 95-E-773*, Inst Automation, Tech Univ Denmark.
- Novak P, Li Z, Novak V, Hatala R (1994), "Time-frequency mapping of the QRS complex in normal subjects and in postmyocardial infarction patients", *J Electrocardiol*, 27(1):49-60.
- Page CH (1952), "Instantaneous Power Spectra", *J Appl Phys*, 23:103-106.
- Passariello G, Mora F, Moonsammy DK, Abreu R, Esteller R, Albornoz J, Mendoza I, Márquez J, Lander P (1993), "Señales electrocardiográficas de alta resolución en Chagas", *Reporte interno S1-CAI-422*, GBBA, Universidad Simón Bolívar, Caracas.
- Perry NW, Childers DG (1969), "The human visual evoked response: Method and theory". *Ed Charles C. Thomas*, Springfield, IL.
- Pierce DL, Easley AL, Windle JR, Engel TR (1989), "Fast Fourier transformation on the entire low amplitude late potential to predict ventricular tachycardia", *J Am Coll Cardiol*, 14:1731-1740.
- Pietersen AH, Gyomose E, Breithardt G (1990), "Importance of the noise level for detection of late potentials in the signal-averaged electrocardiogram", *Circulation*, 82:739.
- Proakis JG, Rader CM, Ling F, Nikias CL (1992), "Advanced Digital Signal Processing", *Macmillan Pub. Co.*, New York.
- Puigbo JJ, Giordano H, Suárez C, Acquatella H, Combellas I (1992), "Clinical aspects in Chagas' disease", en: Madoery RJ, Madoery C, Camara MI (eds), "Actualización de la enfermedad de Chagas", *Org Ofic Cong Nac Med*, Buenos Aires, Argentina.

- Rao KR, Yip P (1990), "Discrete cosine transform", *Academic Press*, Boston.
- Restivo M, Henkin R, Craelius W, El-Sherif N (1986), "Are regions of delayed activation during a basic rhythm the responsible arrhythmogenic substrate for reentry", *J Am Coll Cardiol*, 7:85A.
- Reyna MA, Jané R, Caminal P (1996), "Analysis of late potentials using the interference terms of the Wigner distribution", *Proc Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, (pendiente de publicación).
- Rissanen J (1978), "Modeling by shortest data description", *Automatica*, 14:465-471.
- Ruda MA, Merkulova IN, Strazhesko ID, Savelieva IV, Shvilkin AV, Abugov SA, Savechenko AP, Gomes JA (1993), "Modulation effect of ischemia on late potentials", en: JA. Gomes (ed), "Signal Averaged Electrocardiography", *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, The Netherlands, p. 477-482.
- Savard P, Davies RF, Dupuis R, Ferguson J, Gardner M, Lauzon C, Morel P, Poitras N, Stewart, Sussex B, Talajic M, Warnica WJ, Rouleau JL (1996), "Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction type", *Circulation*, (remitido a publicación).
- Schels H, Haberl R, Jilge G, Steinbigler P, Steinbeck G (1991), "Frequency analysis of the electrocardiogram with maximum entropy method for identification of patients with ventricular tachycardia", *IEEE Trans Biomed Eng*, 38:821-826.
- Scherlag BJ, El-Sherif N, Hope RR (1974), "Characterization and localization of ventricular arrhythmias due to myocardial ischemia and infarction". *Circ Res*, 35:372-383.
- Schwartz G (1978), "Estimating the dimension of a model", *Ann Statist*, 6:461-464.
- Schwarzmaier HJ, Karbenn U, Borggreffe M, Ostermyer J, Breithardt G (1990), "Relation between ventricular late endocardial activity during intraoperative endocardial mapping and low amplitude signals within the terminal QRS complex on the signal-averaged surface electrocardiogram", *Am J Cardiol*, 66(3):306-314.
- Shaw KA (1994), "Optimal identification of discrete-time system from impulse response", *IEEE Trans Signal Processing*, 42(1):113-120.

- Silva F, Fernández M, Pallás-Areny R** (1994), "Fluorescent interferences on high resolution ECG", *Proc World Cong Med Phy Biomed Eng*, 257.
- Simson MB** (1981), "Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction", *Circulation*, 64:235-242.
- Simson MB, Untereker, WJ, Speilman, SR, Horowitz, SR, Marcus, NH, Falcone RA, Harken AH, Josephson ME** (1983), "Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia", *Am J Cardiol*, 51:105-112.
- Sjöberg J, Hjalmarsson H, Ljung L** (1994), "Neural networks in system identification", *Preprint 10th IFAC Sym Syst Iden*, Copenhagen, 2:49-72.
- Söberg J, Ljung L** (1995), "Overtraining, regularization and searching for a minimum, with applications to neural networks", *Int J Control*, 62:1391-1407.
- Sjöberg J, Zhang Q, Ljung L, Benveniste A, Delyon B, Glorennec PY, Hjalmarsson H, Juditsky A** (1995), "Nonlinear black-box modeling in system identification: a unified overview", *Automatica*, 31:1691-1724.
- Söderström T, Stoica P** (1988), "On some identification techniques for adaptive filtering", *IEEE Trans Circuits Syst*, CAS-35:457-461.
- Steiglitz K, McBride LE** (1965), "A technique for the identification of linear systems", *IEEE Trans Autom Control*, AC-10:461-464.
- Steinberg JS, Bigger JT** (1989), "Importance of the endpoint of noise reduction in analysis of the signal-averaged electrocardiogram", *Am J Cardiol*, 63:556-560.
- Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT, Fleiss JL et al** (1992), "Predicting Arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram", *Am J Cardiol*, 69:13-21.
- Steinberg JS, Lander P** (1993a), "Importance of noise reduction for signal averaged electrocardiography", en: JA. Gomes (ed), "Signal Averaged Electrocardiography", *Kluwer Academic Publishers*, Dordecht, The Netherlands, p. 443-457.
- Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC et al** (1993b), "Value of the P-wave signal averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery", *Circulation*, 88:2618-1622.

- Steinberg JS, Prystowsky E, Freedman RA, Moreno F, Katz R, Kron J, Regan A, Sciacca RR** (1994), "Use of the the signal-averaged electrocardiogram for predicting inducible ventricular tachycardia in patients with unexplained syncope: Relation to clinical variables in a multivariable analysis ", *J Am Coll Cardiol*, 23:99-106.
- Therrien Ch** (1992), "Discrete Random Signals and Statistical Signal Processing", *Prentice-Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Tompkins WJ Ed.** (1993), "Biomedical Digital Signal Processing", *Prentice-Hall*, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Trouton TG, Powell AC, Garan H, Ruskin JN** (1993), "Risk stratification for sudden cardiac death. Implications for implantable cardioverter-defibrillator use", *Prog Cardiovasc Dis*, 36(3):195-208.
- Turitto G, Zanchi E, Risa AL** (1990), "Lack of correlation between transient myocardial ischemia and late potentials on the signal averaged electrocardiogram", *Am J Cardiol*, 65:290-296.
- Vaitkus PT, Kindwall KE, Marchlinski FE, Miller JM, Buxton AE, Josephson ME** (1991), "Differences in electrophysiological substrate in patients with coronary artery disease and cardiac arrest or ventricular tachycardiac. Insights from endocardial mapping and signal-averaged electrocardiography", *Circulation*, 84(2):672-678.
- Vallejo C, Mora F, Ruesta V** (1984), "Design of a personal computer based system for analysis of the high-frequency ECG from chagasic patients", *J Clin Eng*, 9(4):341-349.
- Vargas M, Abizanda MA, Pallás-Areny R** (1995), "Un nuevo filtro para la reducción de la interferencia de red en electrocardiografía de alta resolución", *Actas Cong Anual Agrup Esp Bioing*, 13:75-76.
- Vargas M, Ramos J, Fernández M, Rosell J, Pallás-Areny R** (1993), "Noise analysis of the esophageal and surface ECG: a comparison", *Technology and Health Care*, Elsevier Science Publ., 1(S):393-394.
- Vassallo JA, Cassidy D, Simson MB, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME** (1985), "Relation of late potentials to site of origin of ventricular tachycardia associated with coronary heart disease", *Am J Cardiol*, 55:985-989.

- Verzoni A, Romano S, Pozzoni L** (1989), "Prognostic significance and evolution of late ventricular potentials in the first year after myocardial infarction: A prospective study", *PACE Pacing Clin Electrophysiol*, 12:41-51.
- Wagner GS, Freye CJ, Palmeri P, Roarke SF, Stack NC, Ideker RE, Harrel FE, Selvester RH** (1982), "Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarction size. I. Specificity and observer agreement", *Circulation*, 65:342-347.
- Waller AD** (1887), "A demonstration on man of electromotive change accompanying the heart's beat", *J Physiol (London)*, 8:229-234.
- Webster JG Ed.** (1988), "Encyclopedia of medical devices and instrumentation". Ed Wiley Intersc, New York.
- Welch PD** (1970), "The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra", *IEEE Tran Aud Electroacust*, AU-15:70-73.
- Winters SL, Ip, J, Deshmukh P, Deluca A, Daniels K, Pe, E, Gomes A** (1993), "Determinants of induction of ventricular tachycardia in nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction and the usefulness of the signal-averaged electrocardiogram", *Am J Cardiol*, 72:1281-85.
- Worley SJ, Mark DB, Smit WM et al.** (1988), "Comparison of time domain and frequency domain variables from the signal-averaged electrocardiogram: a multivariable analysis", *J Am Coll Cardiol*, 11:1041-1051.
- Yeap TH** (1990), "ECG beat classification by a neural network", *Proc Ann Intern Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 12:1457-1458.
- Yip P, Rao KR** (1987), "Fast discrete transforms", en: D. F. Elliot (ed), "Handbook of Digital Signal Processing. Engineering Applications", *Academic Press*, San Diego, California.
- Young TY, Calvert T** (1974), "Classification, estimation and pattern recognition", *Am Elsevier Pub*, New York.
- Zareba W, Guindo J, Madoery C, Vinolas X, Bayes de Luna A** (1991a), "Late potentials diagnosed by FFT frequency analysis in Chagas patients with and without bundle branch block - Comparison of different area ratio", en: J Jagielsky, M Górnicki (eds), "Electrocardiology'91", *World Scientific Pub*, New York, 339-342.

- Zareba W, Guindo J, Madoery C, Vinolas X, Bayes de Luna A (1991b), "FFT frequency analysis versus time domain analysis of signal-averaged ECG in postinfarction patients", en: J Jagielsky, M Górnicki (eds), "Electrocardiology'91", *World Scientific Pub*, New York, 343:346.
- Zhu Y, Backx T (1993), "Identification of multivariable industrial processes", *Springer-Verlag*, London.



