



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estimación del tiempo de adaptación del intervalo QT a los cambios en el intervalo RR en registros Holter de 24 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante la técnica Phase-Rectified Signal Averaging

Autor

Joaquín Molinos Úbeda

Directora

Alba Pilar Martín Yebra

Ponente

Juan Pablo Martínez Cortés



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D^a. JOAQUÍN MOLINOS ÚBEDA,

con nº de DNI 73006216F en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
GRADO, (Título del Trabajo)

Estimación del tiempo de adaptación del intervalo QT a los
cambios del intervalo RR en registros Holter de 24 horas en
pacientes con insuficiencia cardíaca mediante la técnica Phase-
Rectified Signal Averaging.

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 23/09/2022

Fdo: Joaquín Molinos Úbeda

RESUMEN

En la actualidad, una de las causas principales de mortalidad en países industrializados son las enfermedades cardiovasculares, siendo la insuficiencia cardíaca una de ellas. La insuficiencia cardíaca es una afección en la cual el corazón no es capaz de bombear la sangre rica en oxígeno de forma eficiente al resto del cuerpo.

El electrocardiograma es una prueba simple y no invasiva que mide la actividad eléctrica del corazón, proporcionando información relevante sobre el estado del órgano. En el electrocardiograma es posible ver una serie de ondas representando las distintas partes del ciclo cardiaco. Mediante la detección de los complejos QRS, que representan la depolarización de los ventrículos, es posible calcular la duración de cada ciclo cardiaco, conocido como intervalo RR (distancia entre dos ondas R consecutivas). Además, se ha demostrado que el intervalo QT, que mide el tiempo desde el inicio de la depolarización hasta el fin de la repolarización del ventrículo en cada latido, depende de la duración de una serie de ciclos (intervalos RR) anteriores a él y no solamente por el inmediatamente anterior. Se ha demostrado que un tiempo de adaptación del intervalo QT a cambios abruptos en el RR está asociado a un mayor riesgo arrítmico.

En este trabajo se propone cuantificar esta dependencia entre el intervalo QT y la duración del ciclo cardiaco mediante la implementación de la técnica Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) y una variante de ella, Bivariate Phase-Rectified Signal Averaging (BPRSA). Mediante el uso de estas dos técnicas, se intentará caracterizar con distintos índices esta relación QT/RR, tanto en fibrilación auricular como en ritmo sinusal, y se evaluará su valor predictivo para el riesgo de muerte cardiovascular.

Para ello, se han utilizado registros ECG Holter (24 horas) de un total de 171 pacientes diferentes en fibrilación auricular y 651 pacientes en ritmo sinusal pertenecientes al estudio multicéntrico MUSIC (Muerte súbita en insuficiencia cardíaca). Se han extraído las series de intervalos RR y QT y se han aplicado las técnicas PRSA y BPRSA con el fin de estudiar esta dependencia. En primer lugar, se ha llevado a cabo un estudio de simulación con el fin de evaluar cómo variaciones en el tiempo de adaptación QT/RR se reflejan en la señal BPRSA. Tras ello, con el estudio clínico en MUSIC, los resultados muestran que algunos índices de riesgo extraídos sobre las señales BPRSA están significativamente asociados al riesgo de padecer muerte cardíaca por fallo de bomba, tanto en fibrilación auricular como en ritmo sinusal.

ABSTRACT

Currently, one of the main causes of mortality in industrialized countries are cardiovascular diseases, being one of them heart failure. Heart failure is an affection in which the heart is not able to pump oxygen-rich blood to the rest of the body in an efficient way.

The electrocardiogram is a simple and harmless procedure which measures the electrical activity of heart on the body surface and offers proper information about the status of the organ. In the electrocardiogram, it is possible to see a series of quasi-periodic waves representing the different phases of the cardiac cycle. Throughout the QRS complex detection, which represent the depolarization of ventricles, it is possible to measure the duration of each cardiac cycle, known as RR interval as the distance between two consecutive R waves. In addition, it has been demonstrated that QT interval, representing the time from ventricular depolarization plus repolarization, depends on the duration of previous cardiac cycles (RR intervals), and not only to the immediate previous one. Several estudies have demonstrated that the adaptation time of QR interval to abrupt RR changes is associated to a higher arrithmic risk.

In this project, the Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) technique and a variant of it, the Bivariate Phase-Rectified Signal Averaging (BPRSA), are proposed to quantify this dependency.

Using these two techniques, we will propose different indices to characterize this QT/RR relation, both in atrial fibrillation and in sinus rhythm, and evaluate its predictive value for the risk of cardiovascular death.

For this purpose, Holter ECG recordings (24 hours) from a total of 170 patients in atrial fibrillation and 651 patients in sinus rhythm belonging to the MUSIC (Sudden Death in Heart Failure) multicenter study were used. The series of RR and QT intervals were extracted and the PRSA and BPRSA techniques were applied to study this dependence. First, a simulation study was carried out to evaluate how variations in the QT/RR adaptation time are reflected in the BPRSA signal. Then, with the clinical study in MUSIC, the results show that some of the risk indices extracted from the BPRSA signals are significantly associated with the risk of pump failure death, both in atrial fibrillation and sinus rhythm populations.

ACRÓNIMOS

- AC** - Acceleration Capacity
- BPRSA** - Bivariate Phase-Rectified Signal Averaging
- DC** - Deceleration Capacity
- ECG** - Electrocardiograma
- FA** - Fibrilación auricular
- IC** - Insuficiencia cardíaca
- lpm** -Latidos por minuto
- LVEF** - Left ventricular ejection fraction
- PRSA** - Phase-Rectified Signal Averaging
- MFB** - Muerte por fallo de bomba
- MSC** - Muerte súbita cardíaca
- SA** - Sinoauricular
- RS** - Ritmo sinusal

Índice

1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Anatomía y actividad eléctrica cardíaca	2
1.3. La señal ECG	3
1.4. Patologías cardíacas estudiadas en este TFG	4
1.4.1. Arritmias Cardíacas	4
1.4.2. Insuficiencia Cardíaca	6
1.5. Dependencia del intervalo QT con el RR como marcador de riesgo	7
1.6. Técnica de promediado de señal rectificado en fase	9
1.7. Objetivos	10
2. Materiales y Métodos	11
2.1. Base de datos de estudio	11
2.2. Promediado de señal rectificado en fase, PRSA	12
2.3. Promediado de señal rectificado en fase bivariado, BPRSA	14
2.4. Estudio de simulación	15
2.4.1. Generación de series de QT a partir del modelo hiperbólico	16
2.4.2. Implementación de las técnicas de PRSA y BPRSA sobre datos simulados	17
2.4.3. Caracterización de las señales PRSA y BPRSA en datos simulados	19
2.5. Implementación PRSA y BPRSA sobre datos reales	20
2.5.1. Índices de riesgo en datos reales	20
2.6. Análisis estadístico	21
2.6.1. Análisis de supervivencia	21
3. Resultados	23
3.1. Estudio de simulación	23
3.1.1. PRSA y BPRSA en RS en datos simulados	23
3.1.2. PRSA y BPRSA en FA en datos simulados	24

3.2.	Dependencia de las señales BPRSA con el tiempo de adaptación en datos simulados	27
3.3.	Aplicación de los algoritmos en datos reales. Estudio clínico	30
3.3.1.	PRSA y BPRSA en pacientes con insuficiencia cardiaca en RS	30
3.3.2.	PRSA y BPRSA en pacientes con insuficiencia cardiaca y FA	33
3.4.	Estudio del valor predictivo de los índices propuestos	33
3.4.1.	Grupo de población en fibrilación auricular	33
3.4.2.	Grupo de población en ritmo sinusal	38
4.	Conclusiones y Líneas Futuras	45
4.1.	Conclusiones	45
4.2.	Líneas Futuras	47
5.	Bibliografía	49
	Lista de Figuras	55
	Lista de Tablas	59
	Anexos	60
A.	Método de selección de puntos ancla	63

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

Atendiendo a los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. España no es una excepción, ya que, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la principal causa de muerte son las enfermedades en el sistema circulatorio [1].

En particular, el número de muertes totales en España en el año 2020 por insuficiencia cardíaca fueron un total de 19.358 [1]. La fibrilación auricular (FA) es una arritmia que se caracteriza por la actividad eléctrica caótica de las aurículas, además de ser también una de las enfermedades cardiovasculares más comunes. Actualmente, afecta a un 1-2 % de la población mundial y se prevé que en 50 años aumente hasta un 4 % [2].

Debido a ello, la comunidad científica ha desarrollado métodos para diagnosticar y predecir este tipo de enfermedades y, en consecuencia, prevenir muertes.

El desarrollo del desfibrilador automático implantable (DAI), el cual aplica una brusca y breve descarga eléctrica de alto voltaje para detener y revertir las arritmias, permite prevenir muertes en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir arritmias malignas. No obstante, se trata de un procedimiento invasivo, no exento de riesgo para el paciente y que no se puede aplicar sobre toda la población que sufre patologías cardíacas por el elevado coste para qué supondría al sistema sanitario.

En la práctica clínica diaria se opta por el análisis y la aplicación de técnicas sobre la señal Electrocardiograma (ECG), debido a que se trata de un método no invasivo, de bajo coste y es aplicable sobre un rango mucho mayor de pacientes.

En este trabajo final de grado, mediante los datos obtenidos a partir del ECG y el uso de la técnica de promediado de señal rectificado en fase (PRSA) desarrollada en el ámbito de la ingeniería biomédica, se proponen nuevos métodos para diagnosticar el estado del paciente y prevenir el riesgo cardíaco.

1.2. Anatomía y actividad eléctrica cardíaca

El corazón es el órgano musculoso principal del sistema circulatorio, situado en la cavidad torácica. Su función es bombear sangre rica en oxígeno repartiéndola al resto del cuerpo después de que haya llegado de los pulmones.

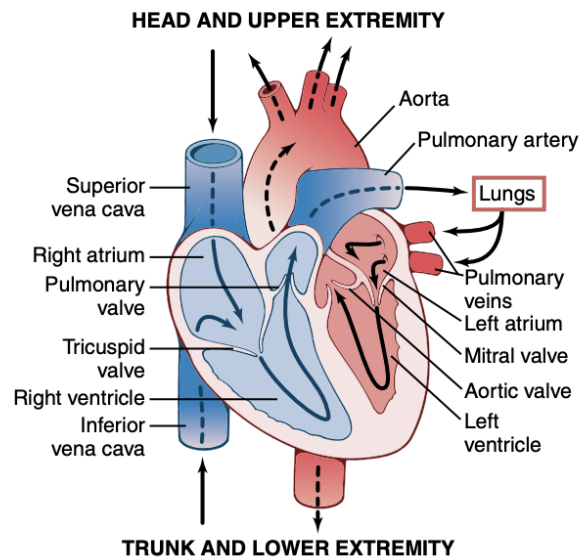


Figura 1.1: Anatomía del corazón y flujo sanguíneo a través de ventrículos y aurículas. Extraída de [3].

El corazón está dividido en dos lados, izquierdo y derecho, que pertenecen a sistemas circulatorios diferentes, pero que bombean en una manera rítmica y sincronizada, cada uno de ellos formado por dos cavidades (aurícula y ventrículo). Las aurículas son las encargadas de recibir sangre de las venas: la aurícula derecha recibe la sangre desoxigenada del resto del organismo y la aurícula izquierda recibe la sangre oxigenada proveniente de los pulmones. En el caso de los ventrículos, impulsan la sangre recibida de las aurículas hacia la arteria aorta (ventrículo izquierdo) y a los pulmones (ventrículo derecho). El ciclo cardíaco presenta dos fases: diástole y sístole. La diástole es el período del ciclo en el cual los ventrículos están relajados y se están llenando de la sangre que luego tendrán que impulsar. La sístole es el período del ciclo en el cual los ventrículos se contraen y provocan la eyección de la sangre que contienen.

La arteria aorta transporta sangre rica en oxígeno que sale del corazón. Las ramificaciones de esta gran arteria transportan la sangre tanto a los músculos del corazón como al resto del cuerpo. Una vez la sangre ha llegado a los órganos, una red de diminutos vasos sanguíneos llamados capilares que tienen unas paredes muy finas, lo cual permite que distribuyan los nutrientes y el oxígeno a las células. Cuando los órganos ya han obtenido el oxígeno, la sangre desoxigenada regresa al corazón mediante

la vena cava superior y la vena cava inferior [4]. En la figura 1.1 se puede ver la anatomía del corazón, así como el proceso de circulación de la sangre.

El corazón tiene un sistema de conducción eléctrico que permite que la orden de contracción llegue a todas sus células musculares en una secuencia ordenada. Este sistema está formado por el nodo sinoauricular o sinusal, el nodo auriculoventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje.

El miocardio es el tejido muscular del corazón, encargado de impulsar la sangre al resto del cuerpo mediante su contracción. Contiene células musculares especializadas que están conectadas al sistema de conducción y permiten que se propague el impulso eléctrico. Este impulso eléctrico ha sido generado en el nodo sinoauricular (SA), situado en la aurícula derecha, en las cercanías de la vena cava. Una vez generado, el impulso eléctrico se propaga por las aurículas, alcanza el nodo auriculoventricular (AV), que es el paso conductor normal entre las aurículas y los ventrículos, se detiene por un instante y el nodo AV lo envía por el haz de His y el sistema Purkinje de los ventrículos, estimulando su contracción. Un ciclo cardiaco es generado cuando el impulso eléctrico se propaga por el sistema de conducción y, además, también por propagación entre una célula cardiaca y las vecinas. Cada ciclo cardiaco se compone de dos fases, depolarización y repolarización, que corresponden a la activación y a la recuperación, respectivamente de las células auriculares y ventriculares [4].

1.3. La señal ECG

El electrocardiograma (ECG) es un procedimiento simple, indoloro y no invasivo para el paciente que permite cuantificar y representar la actividad eléctrica del corazón medida sobre la superficie del cuerpo, mediante el uso de electrodos repartidos en el pecho, en los brazos y en las piernas. Las diferentes fases que ejerce el corazón durante un ciclo cardiaco se ven reflejadas en el ECG de manera periódica. Debido a su bajo coste y gran utilidad, es el método más frecuente de exploración de patologías cardíacas.

Tal y como se observa en la figura 1.2, el electrocardiograma está compuesto por la sucesión de diferentes ondas: P,Q,R,S y T, las cuales proporcionan gran información para el diagnóstico de enfermedades que son causadas por perturbaciones en la actividad eléctrica del corazón, así como aquellas que, teniendo otro origen, producen cambios en la actividad eléctrica. Su importancia es tal debido a la existencia de patrones de variabilidad sutiles presentes en el ritmo o la morfología de las ondas latido a latido.

La onda P representa la depolarización secuencial de las aurículas, y en la mayoría de los casos tiene una morfología monofásica positiva. En cambio, el complejo QRS

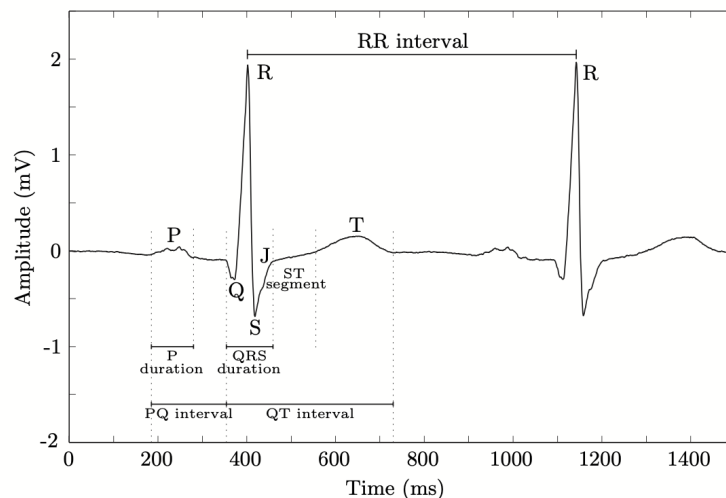


Figura 1.2: Definición de las principales ondas presentes en el electrocardiograma y su duración. Extraída de [4]

refleja la depolarización de los ventrículos. Su morfología es altamente variable, ya que depende del origen del latido y hay veces que hasta puede componerse de más de tres ondas. Finalmente, la onda T refleja la repolarización ventricular.

El periodo cardiaco viene dado por el intervalo entre dos latidos consecutivos. Para medirlo, se suele tomar como referencia el pico principal del complejo QRS, y el intervalo entre dos complejos QRS consecutivos se denomina intervalo RR. El intervalo QT del electrocardiograma comprende la porción del trazado comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T y representa la depolarización y repolarización ventricular; dada la brevedad de la depolarización, el intervalo QT es más dependiente de la repolarización [4].

1.4. Patologías cardiacas estudiadas en este TFG

1.4.1. Arritmias Cardiacas

Actualmente, las arritmias suponen unas de las causas principales de ingresos en hospitales y defunciones en nuestro país. Se considera una arritmia cardíaca cuando se altera la generación o conducción normal del impulso eléctrico, lo que se manifiesta porque los latidos se hacen irregulares, los latidos regulares pasan el límite de frecuencia convencional o en el ECG se muestra una anomalía entre la onda P y el complejo QRS. En general, se llama una arritmia cardíaca a cualquier ritmo cardiaco que no es ritmo sinusal normal [5].

Existen diferentes tipos de arritmias dependiendo en qué zona del corazón se originan y qué síntomas causan. Los tipos de arritmias se clasifican en bradiarritmias, donde el ritmo cardiaco es menor al usual (< 60 lpm) y taquiarritmias, donde el ritmo cardiaco es mayor que el sinusal (> 100 lpm).

Las taquiarritmias, a su vez, se pueden clasificar dependiendo del origen:

- Supraventriculares: originadas en focos auriculares o de la unión AV.
- Ventriculares: ritmo ventricular causado por las descargas repetidas de uno o varios focos ectópicos ventriculares.
- Fibrilación ventricular: Principal arritmia causante de muerte súbita cardíaca. [6]
- Fibrilación auricular: Es la taquiarritmia más frecuente en los adultos, y resulta de una depolarización caótica de las aurículas. Se produce por múltiples microrreentradas, y puede presentarse de forma paroxística recurrente, episódica o crónica [7]

Bradicardia: La bradicardia sinusal se produce cuando el nodo sinusal funciona con una frecuencia regular más lenta de lo normal (menor de 60 lpm). Es la bradiarritmia más frecuente y en ausencia de síntomas no requiere tratamiento [8].

Taquicardia ventricular que desencadena en Fibrilación ventricular: Es un ritmo ventricular debido a las descargas repetidas de uno o varios focos ectópicos ventriculares con frecuencias entre 100-250 lpm. El QRS en el ECG es ancho y el ritmo es regular, pudiendo haber disociación AV. Es una arritmia potencialmente peligrosa que puede degenerar en fibrilación ventricular y cuya repercusión hemodinámica es muy distinta, según la frecuencia ventricular alcanzada y la existencia o no de disfunción ventricular previa [8].

La fibrilación ventricular es la principal arritmia causante de muerte súbita cardíaca. Ha sido definida como una actividad eléctrica cardíaca «turbulenta», ya que se producen activaciones desorganizadas y aparentemente aleatorias de los ventrículos [9].

Fibrilación auricular: La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente. Se trata de un ritmo ectópico debido a una descarga repetitiva, rápida y caótica de varios circuitos de microreentrada auriculares con frecuencias entre 350-650 lpm. A día de hoy tiene un 5 % de incidencia en la población mayor de 60 años [8]. Según la forma de presentación clínica, o la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular asociada, hablamos de distintos tipos de FA:

- Diagnosticado por primera vez: FA que no se ha diagnosticado con anterioridad, independientemente de la duración o de la severidad de los síntomas de FA.

- Paroxística: La arritmia dura menos de siete días porque acaba espontáneamente o por intervención.
- Persistente: la arritmia es continua por más de siete días; incluyendo episodios terminados por cardioversión (farmacológica o eléctrica) después de siete días.
- Persistente de larga duración: Arritmia continua de más de 12 meses de duración cuando se decide adoptar una estrategia de control rítmico.
- Permanente: FA que es aceptada por el paciente y el médico, no habiendo más intentos para mantener el ritmo sinusal [10].

Se requiere de documentación de ECG para realizar un diagnóstico de FA. Un registro de ECG estándar de 12 derivaciones o un trazado de ECG de una sola derivación de más de 30 segundos mostrando el ritmo cardíaco sin ondas P repetitivas perceptibles, sustituidas por ondas fibrilatorias (ondas f), e intervalos RR irregulares (cuando la conducción atrioventricular no está dañada) es un diagnóstico clínico de FA [10].

Se ha demostrado que la FA es la causa más frecuente del ictus cardioembólico, representando aproximadamente el 50% de los casos [11] y, además, hay estudios recientes donde se discute que puede ser proaritmica en el ventrículo [12].

1.4.2. Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como el estado fisiopatológico y clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo a los requerimientos metabólicos periféricos. Es una enfermedad que se caracteriza por la disminución de la capacidad de bombeo del corazón, lo cual deriva en dificultades en los ventrículos para llenarse y bombear la sangre de manera funcional [13]. Se definen dos tipos de insuficiencia cardíaca:

- Insuficiencia cardíaca aguda: aparece repentinamente y los síntomas al principio son graves.
- Insuficiencia cardíaca crónica: los síntomas se manifiestan con lentitud y empeoran de forma paulatina.

La fracción de eyección (Left ventricular ejection fraction, LVEF) se utiliza hoy en día en la práctica clínica para la clasificación de pacientes con IC. Un valor de $LVEF \leq 35\%$ se ha establecido como marcador de riesgo cardíaco [14]. Gran parte de

las muertes en pacientes con IC aparecen en forma de muerte súbita cardíaca, o bien muerte por fallo de bomba, si la enfermedad está más avanzada.

- **Muerte súbita cardíaca (MSC)**

La definición dada por los expertos para la muerte súbita cardíaca (MSC) ha sido como una muerte natural e inesperada que ha ocurrido en el intervalo de 1 hora tras un cambio agudo en el estado clínico o una muerte inesperada que ha ocurrido en las últimas 24 horas [15, 16].

La principal causa de la MSC es la parada cardíaca, dado que la falta de latido cardíaco implica la ausencia de flujo sanguíneo cerebral, así como una posterior pérdida de conocimiento y la muerte del individuo. Toda alteración de la función cardíaca puede producirla, ya sea por un infarto antiguo o por la dilatación del corazón por diversos orígenes: una válvula dañada, inflamación (miocarditis) o anomalías genéticas congénitas que afecten al corazón.

En un porcentaje de pacientes, especialmente en jóvenes, aunque la estructura del corazón sea aparentemente normal, pueden existir anomalías genéticas que causen muerte súbita [17].

- **Muerte por fallo de bomba (MFB)**

En caso de que los síntomas de IC empeoren, se producirá una evolución del grupo de MSC hacia la predominancia de muerte por fallo de bomba (MFB). La MFB está siendo una causa de mortalidad muy alta en pacientes con avanzada IC. En la figura 1.3 se puede observar la comparación entre MSC y MFB atendiendo a la causa de muerte en IC según estudios realizados a lo largo de 20 años [18].

1.5. Dependencia del intervalo QT con el RR como marcador de riesgo

El intervalo QT del electrocardiograma corresponde a la sístole eléctrica, durante la cual el músculo ventricular es depolarizado y repolarizado, tal y como se muestra al poner los electrodos unipolares alrededor del corazón. Su duración es una función del ritmo cardíaco; está estrechamente relacionado con el intervalo RR [19].

Cuando la relación QT/RR se investiga y es potencialmente usada para corregir el intervalo QT por los efectos del ritmo cardíaco, es fundamental tener en cuenta la influencia de un historial de intervalos RR precedentes para cada medición de QT [20].

Se ha confirmado que cada medición del intervalo QT está influenciada por cambios en el ritmo cardíaco en minutos previos, aunque la influencia de los intervalos RR más distantes es menor comparada a los más recientes. La adaptación del intervalo QT al intervalo RR resulta también modificada por los efectos de la amiodarona [21].

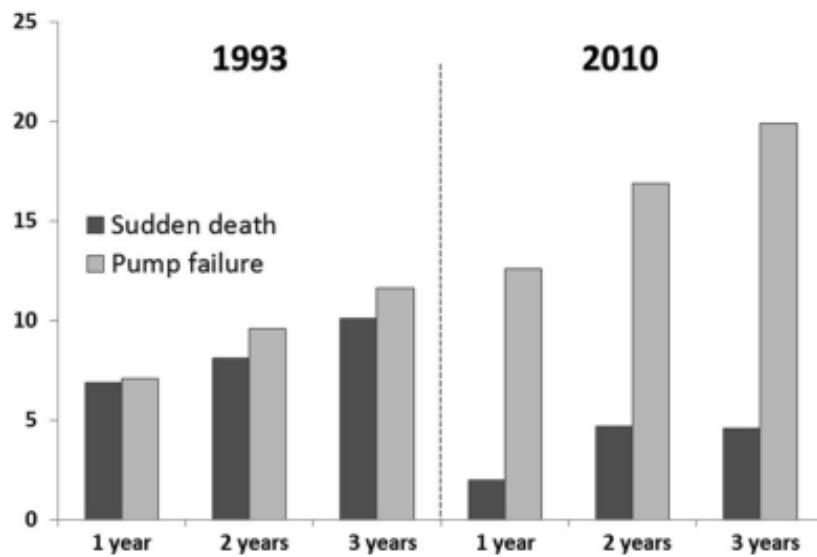


Figura 1.3: Comparación de la tasa de muerte debido a MFB y MSC en un estudio de 2507 pacientes con insuficiencia cardíaca. Extraída de [18]

Está demostrado que la adaptación durante la aceleración del ritmo cardiaco es más rápida que durante la deceleración (“Histéresis”) y está compuesta por dos fases: una fase rápida inicial que se extiende unos pocos intervalos RR y una fase lenta que se extiende varios minutos [22].

El interés por el estudio de la relación QT/RR viene motivada por estudios previos donde se ha demostrado que un tiempo prolongado de adaptación del intervalo QT a cambios bruscos de ritmo cardiaco está asociado con un alto riesgo arrítmico y de MSC [23, 24].

Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado en RS, sin embargo, los estudios en pacientes con FA son muy limitados. En FA cada latido puede ser considerado un estímulo de depolarización, causando un retardo variable después del latido. La duración del subsiguiente QT variará conforme al ritmo ventricular actual correspondiente a la curva de restablecimiento. La relación QT/RR dentro del sujeto corresponde a la curva de restablecimiento, solo que en este caso, a diferencia de con el RS, el ventrículo se contrae con un ritmo bastante más irregular. Por lo tanto, en FA la duración del intervalo QT está marcada por los ritmos ventriculares tanto instantáneos como más tardíos [19]. No obstante, encontramos un estudio reciente en el que, usando las técnicas desarrolladas para condiciones en RS, se ha demostrado que este tiempo de adaptación también proporciona valor pronostico en pacientes con IC en FA [24].

1.6. Técnica de promediado de señal rectificado en fase

La técnica de promediado de señal rectificado en fase (PRSA, de las siglas en inglés) es presentada en [25]. Esta técnica consiste en el promediado de ventanas de L muestras de señal mediante la selección de puntos ancla para la detección de cuasi-periodicidades.

Como se ha mencionado, es necesaria la selección de puntos ancla para realizar el promediado. En este trabajo, los puntos ancla se seleccionan siguiendo dos criterios: en el primero se seleccionan los puntos en que hay una deceleración del ritmo cardiaco en la serie RR latido a latido, es decir, el intervalo anterior es menor al actual. El segundo caso ocurre al revés, cuando hay una aceleración del ritmo, es decir, la muestra anterior de la serie RR es mayor a la actual.

Una vez se han obtenido todos los puntos ancla, se seleccionan ventanas de L muestras alrededor de todos y cada uno de ellos. Una vez se tienen todas las ventanas de igual longitud, se procede al promediado de todas ellas. Cabe suponer que el ruido será compensado, mientras que solamente eventos en la señal que tienen una relación en fase con los puntos ancla quedarán reflejados en el promedio.

Se ha demostrado que esta técnica es capaz de estratificar riesgo de muerte en pacientes post-infarto de miocardio [26], como indicador de riesgo eficaz para muerte cardiovascular [27], así como para otras patologías de carácter cardiaco [28] [29] [30].

Comparada con otros métodos actuales del estado del arte, esta técnica ha mostrado un mayor poder predictivo en algunos estudios [27]. Esto podría evitar la utilización de procedimientos diagnósticos innecesarios, costosos y no exentos de riesgo para los pacientes.

Además, se utilizará una variante de la técnica PRSA. Esta variante es la conocida como promediado de señal rectificado en fase bivariado (bivariate phase-rectified signal averaging, BPRSA). En este caso se dispone de dos señales en vez de una, la señal trigger y la señal target, correspondientes a la serie RR y la serie QT. El procedimiento es parecido, los puntos ancla se seleccionan sobre la señal trigger de la misma manera que en el caso de la técnica PRSA. Lo novedoso de esta variante es que los segmentos a promediar se toman de la señal target, considerando los puntos ancla que se han seleccionado en la señal trigger. De esta manera, al realizar el BPRSA con las dos señales (las cuales deben de tener la misma longitud), se podrá ver reflejado la dependencia de la señal target (QT) sobre la señal trigger (RR).

1.7. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es el estudio de la relación QT/RR y del tiempo de adaptación mediante la técnica BPRSA en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca.

Para ello, se utilizarán series de RR y QT extraídos de registros Holter de 24 horas procedentes la base de datos del estudio clínico MUSIC. Se seguirán ciertos pasos intermedios antes de poder llegar a sacar las conclusiones finales. Estos son:

- Estudio de simulación: Generación de series de QT a partir de series reales de RR mediante el modelo teórico, tanto en ritmo sinusal como en fibrilación auricular.
- Implementación de las técnicas de PRSA y BPRSA sobre las series RR y QT simuladas con distintos tiempos de adaptación (elegidos por nosotros).
- Estudio teórico del tiempo de adaptación del intervalo QT al intervalo RR a partir de las señales BPRSA obtenidas con el modelo de simulación.
- Aplicación de la técnica PRSA y BPRSA sobre series RR y QT de pacientes reales, tanto en ritmo sinusal como en fibrilación auricular, ambas obtenidas de la base de datos MUSIC.
- Estudio del valor predictivo de los índices derivados de la PRSA y BPRSA en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Una vez finalizados, se discutirán los resultados obtenidos, comparando con previos trabajos disponibles en la literatura.

Capítulo 2

Materiales y Métodos

2.1. Base de datos de estudio

Para la realización de este proyecto y la evaluación de los algoritmos presentados se ha utilizado la base de datos del estudio multicéntrico español MUSIC (Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca). El objetivo principal es la clasificación de pacientes con IC que tengan mayor riesgo de muerte. De los 992 pacientes con IC de las clases NYHA (New York Heart Association) se han seleccionado las cohortes de 171 pacientes en FA y 651 en RS para el estudio que se va a realizar.

En la tabla 2.1 se pueden encontrar las principales características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Datos MUSIC	Grupo FA n=171	Grupo RS n=651
Edad (años)	68,9 ± 10.4	62,9 ± 11,9
Sexo (hombre)	128 (74,8 %)	464 (71,3 %)
NYHA clase II	129 (71,3 %)	534 (82,3 %)
NYHA clase III	42 (28,7 %)	115 (17,7 %)
LVEF (%)	39,4 ± 15,7 %	36,9 ± 13,8 %
LVEF ≤35 %	87 (50,9 %)	356 (54,7 %)

Tabla 2.1: Datos clínicos correspondientes a los 171 pacientes que sufren fibrilación auricular y a los 651 en ritmo sinusal de los 992 totales del estudio MUSIC. Extraído de [24, 12]

En este TFG se han utilizado las señales correspondientes a las series RR y a las series de QT extraídas de registros ambulatorios de 24 horas de los 171 pacientes con FA y 651 con RS, respectivamente. Se realizó un seguimiento de 4 años de todos ellos. De los 171 pacientes con FA, 20 fallecieron a causa de MSC y 24 por MFB. En el caso de los 651 en RS, 55 fallecieron por MSC y 59 por MFB.

Además, para el estudio de simulación se ha utilizado el simulador de ECG descrito

en [31], con el que se han generado series de QT a partir de series de RR reales de registros ambulatorios de pacientes en FA y RS.

2.2. Promediado de señal rectificado en fase, PRSA

Como se ha mencionado, en [25] se introduce una nueva técnica que permite detectar cuasi-periodicidades en señales ruidosas y no estacionarias. A continuación se va a explicar su funcionamiento y diferentes criterios que se pueden implementar en la técnica.

Para ello se parte de una serie temporal de puntos, en nuestro caso, la serie de intervalos RR latido a latido. El primer paso consiste en la selección de un conjunto de puntos que siguen un criterio determinado, los llamados puntos ancla. En este caso, la característica que se va a escoger es la diferencia de valores entre dos muestras consecutivas de señal, esto es, la diferencia entre dos intervalos RR correspondientes a dos latidos consecutivos de un ECG.

Sea una señal de longitud N muestras $x_i = x_1, \dots, x_N$. Se definirán los puntos ancla como

$$x_i > x_{i-1} \quad (2.1)$$

o como

$$x_i < x_{i-1}. \quad (2.2)$$

En el caso (2.1) se estarían definiendo los puntos ancla conforme al estado en el cual el ritmo cardiaco se decelera, es decir, el RR actual ha durado más que el anterior. En el caso (2.2), se corresponde al caso contrario, en el cual el ritmo cardiaco se acelera.

En la figura 2.1 se muestra la selección de puntos ancla tanto en el caso donde el ritmo cardiaco se acelera (rojo) como en el caso en el que se decelera (azul). Una vez seleccionados todos y cada uno de ellos, se elegirá un método de selección de puntos ancla para trabajar con los distintos algoritmos.

Además de seleccionar los puntos ancla comparando la muestra actual con la anterior, en [25] se presenta otra implementación alternativa. Esta consiste en la extensión a un conjunto más amplio, comparando la media de un entorno de muestras de longitud T . Cuando el ritmo cardiaco se decelera, los puntos ancla vendrán definidos por:

$$\frac{1}{T} \sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} > \frac{1}{T} \sum_{j=1}^T x_{i-j}. \quad (2.3)$$

Mientras que cuando acelera el ritmo cardiaco serán:

$$\frac{1}{T} \sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} < \frac{1}{T} \sum_{j=1}^T x_{i-j}. \quad (2.4)$$

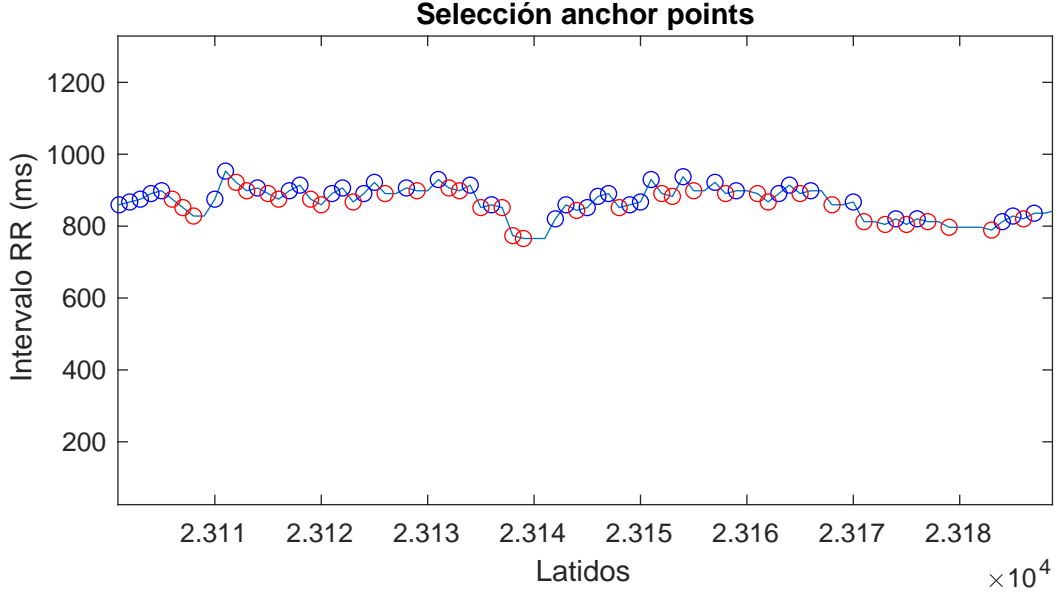


Figura 2.1: Selección de los puntos ancla de las series RR extraídas mediante los Holter 24 horas. En azul se muestran los puntos ancla seleccionados cuando el ritmo cardíaco se decelera y en rojo cuando el ritmo cardíaco se acelera.

Elegido el método de selección de puntos ancla, el siguiente paso a realizar es la selección de ventanas de longitud $2L$ alrededor de todos y cada uno de los puntos ancla. En caso de que haya menos de L muestras alrededor, como sucede al inicio y al final del registro, el punto ancla se descartará para el promedio final. Se definen las posiciones de todas las muestras que son seleccionadas alrededor de un punto ancla como $(i_v), v = 1, \dots, M$ siendo v el número de ventana y M el número total de ventanas. Las muestras en la ventana v serán

$$x_{i_v-L}, x_{i_v-L+1}, \dots, x_{i_v}, \dots, x_{i_v+L-2}, x_{i_v+L-1} \quad (2.5)$$

Con este procedimiento se obtienen señales auxiliares de longitud $2L$ muestras centradas en los puntos ancla. Una vez se han obtenido todas, se alinean respecto al punto ancla y se calcula el promediado de todas ellas:

$$\bar{x}(k) = \frac{1}{M} \sum_{v=1}^M x_{i_v+k} \quad \text{para } k = -L, -L+1, \dots, 0, \dots, L-2, L-1 \quad (2.6)$$

En la señal obtenida al realizar el promediado, la deflexión central caracteriza la capacidad general del corazón de decelerar (o acelerar) el ritmo cardíaco [27].

Inicialmente, se va a trabajar la componente de deceleración del ritmo cardíaco (deceleration capacity, DC) definida en [26] como

$$DC = \frac{1}{4}(\bar{x}(0) + \bar{x}(1) - \bar{x}(-1) - \bar{x}(-2)) \quad (2.7)$$

Estudios previos realizados aplicando el algoritmo PRSA en registros Holter de 24h han demostrado que el parámetro DC es predictor de muerte cardiaca [26], con mejor valor predictivo en caso de muerte por fallo de bomba que en el caso de muerte súbita cardíaca [32].

Aparte del criterio explicado en [25] para la selección de puntos ancla, se han añadido dos criterios más. Estos dos últimos criterios se pueden considerar derivaciones del principal, su funcionamiento es la selección de n muestras consecutivas que son menores o mayores que la actual, dependiendo si se está trabajando cuando el ritmo se decelera o se acelera. En este caso se eligió $n = 2$ y $n = 3$. Algunos de los resultados de estos dos nuevos criterios introducidos se pueden encontrar en el anexo A.

2.3. Promediado de señal rectificado en fase bivariado, BPRSA

A continuación se va a introducir una variante del PRSA, el promediado de señal rectificado en fase bivariado (Bivariate Phase-Rectified Signal Averaging, BPRSA). Como las series QT han sido generadas a partir de valores de τ ya conocidos, la técnica BPRSA también se aplicará a todos y cada uno de ellos. Tal y como en el PRSA, primero se obtendrán los resultados en RS.

Esta técnica se ha desarrollado para estudiar y medir la relación entre dos señales temporales simultáneas, $X(i)$ e $Y(i)$. En este caso, $X(i)$ corresponderá a la serie RR e $Y(i)$ corresponderá a la serie QT del mismo registro. De estas señales seleccionadas, es esperable que las modulaciones periódicas de $X(i)$ causen también modulaciones periódicas en $Y(i)$ [33]. Una vez obtenidas, la señal $X(i)$ será referida como *señal trigger* y la señal $Y(i)$ como *señal target*.

Los puntos ancla serán seleccionados sobre la señal trigger tal y como se ha explicado en el apartado 2.2. Como la señal trigger y la target son simultáneas, ambas tendrán la misma cantidad de puntos, esto es, un valor por latido. Por ello, las posiciones de los puntos ancla obtenidas en la señal trigger pueden utilizarse directamente para seleccionar y sincronizar las ventanas de la señal target, independientemente de si estas últimas cumplen el criterio elegido o no. En la figura 2.2 se puede ver representada esta selección de puntos ancla en la serie RR (trigger) y los correspondientes puntos ancla en la serie QT (target).

Seleccionados los puntos ancla, se procede a la definición de las ventanas de longitud $2L$ alrededor de los mismos como $(i_v), v = 1, \dots, M$, al igual que en el algoritmo PRSA. Para la señal trigger, en la ventana v , las muestras se definen como en (2.5), mientras

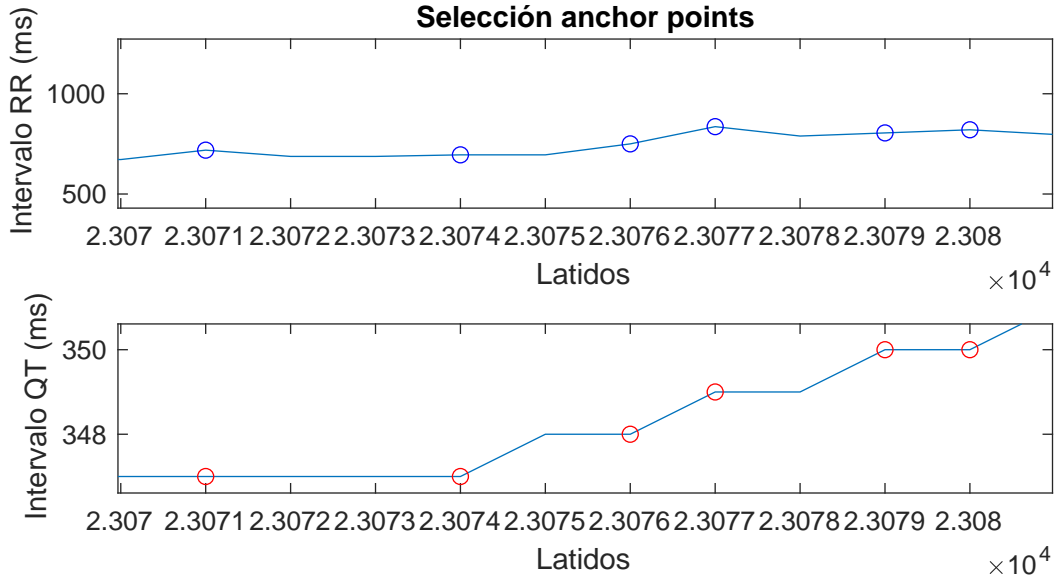


Figura 2.2: Selección puntos ancla en la señal trigger (series RR) y su traslación a la señal target (series QT)

que para la señal target quedarán seleccionadas de manera que

$$y_{i_v-L}, y_{i_v-L+1}, \dots, y_{i_v}, \dots, y_{i_v+L-2}, y_{i_v+L-1}. \quad (2.8)$$

De la misma manera que en PRSA, todas las ventanas de la señal target se alinean y se realiza el promediado:

$$\bar{y}(k) = \frac{1}{M} \sum_{v=1}^M y_{i_v+k} \quad \text{para } k = -L, -L+1, \dots, 0, \dots, L-2, L-1. \quad (2.9)$$

La señal $\bar{y}(k)$ corresponde al resultado de aplicar la técnica BPRSA sobre la serie RR como señal trigger y la serie QT como señal target.

2.4. Estudio de simulación

Utilizando los algoritmos PRSA y BPRSA presentados en las secciones anteriores, inicialmente se va a realizar un estudio de simulación para observar y analizar la relación QT/RR para diferentes tiempos de adaptación definidos mediante τ .

Como se ha explicado en el capítulo de introducción, el intervalo QT es dependiente de los cambios en la frecuencia cardiaca y tras un cambio abrupto en el RR, necesita de un tiempo de adaptación hasta estabilizarse. El interés principal es ser capaces de poder medir y/o caracterizar este tiempo de adaptación, ya que se ha demostrado que una adaptación tardía está asociada a una mayor riesgo de padecer arritmias ventriculares.

2.4.1. Generación de series de QT a partir del modelo hiperbólico

Haciendo uso del simulador de señales ECG [31], se van a generar series de QT a partir de series de RR medidas en registros Holter de 24 horas correspondientes a 19 pacientes en RS y 69 en FA.

El objetivo de este estudio es caracterizar la relación entre las series de QT y RR en una situación controlada donde el parámetro de interés (tiempo de adaptación) es un parámetro ajustable de la simulación.

El primer paso ha sido modelar la dependencia de los intervalos QT con los intervalos RR previos haciendo uso del modelo presentado en [23] e ilustrado en la figura 2.3.

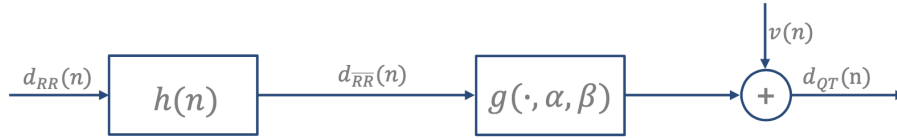


Figura 2.3: Modelo utilizado para la generación de los intervalos QT a partir del promediado de los intervalos RR precedentes.

La serie $d_{\bar{R}R}(n)$ corresponde a los intervalos RR anteriores al latido i -ésimo, los cuales han sido seleccionados mediante la ventana efectiva para la ponderación y compensación del efecto de la memoria del QT con respecto a los RR anteriores. Es decir, como se puede observar en la figura 2.3, es el resultado de pasar la señal inicial, la cual contiene todos los intervalos RR ($d_{RR}(n)$) medidos durante 24 horas, por un filtro lineal e invariante en el tiempo, cuya respuesta impulsional es $h(n) = k\alpha^n$, exponencial, y de duración $L=5$ minutos. Al tratarse de un sistema de primer orden, este queda caracterizado por la constante de tiempo $\tau = \frac{-1}{\ln(\alpha)}$, que corresponde al tiempo de adaptación del intervalo QT al intervalo RR. Se ha demostrado que una constante de tiempo mayor, la cual representa una adaptación más lenta del intervalo QT a los cambios de los intervalos RR está asociada a mayor riesgo de padecer arritmias y muerte súbita cardíaca.

En la figura 2.4 se puede observar la ventana elegida para el promediado de los intervalos RR así como la distribución de los pesos.

Finalmente, los intervalos QT son calculados mediante el modelo de regresión hiperbólico [23]:

$$QT = \beta + \frac{\alpha}{RR}. \quad (2.10)$$

En este TFG se ha realizado la simulación de los intervalos QT mediante el modelo

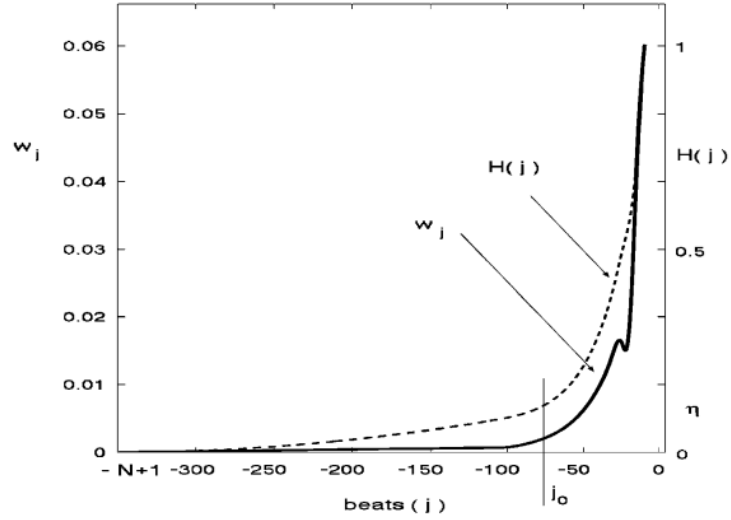


Figura 2.4: Determinación de la ventana efectiva de 5 minutos para el promediado exponencial de los intervalos RR. La línea gruesa muestra la distribución de los pesos y la línea de puntos la suma acumulativa. Extraída de [23]

propuesto con unos valores de τ , α y β conocidos. En concreto, $\alpha = -0,09$, $\beta = 0,49$, obtenidos de resultados previos [34] correspondientes a perfiles de pacientes de bajo riesgo, y se han generado las series de QT para diferentes valores del tiempo de adaptación, τ , de 10,25,50,75 y 100 segundos.

2.4.2. Implementación de las técnicas de PRSA y BPRSA sobre datos simulados

El objetivo de este estudio de simulación será implementar las técnicas PRSA y BPRSA para observar los efectos de los diferentes valores de τ elegidos y ver si somos capaces de obtener una medida subrogada de esta constante de tiempo que relaciona ambos parámetros cuando se trabaje con series RR y QT, ambas obtenidas mediante registros Holter reales.

En la figura 2.5b se puede observar un cierto filtrado paso bajo conforme se aumenta τ , es decir, conforme hay más latidos precedentes al latido i -ésimo con mayor peso en el promediado exponencial (memoria más larga).

Una vez obtenidas ambas series, se procede a aplicar la técnica PRSA sobre las series RR tanto en los pacientes en FA como en los pacientes en RS. Como se ha explicado, es necesario definir un tamaño de ventana L , mediante la cual se seleccionarán las muestras para realizar el promediado. En este TFG se ha elegido un tamaño de ventana $L = 500$. Este procedimiento se aplicará sobre todos y cada uno de los 69 pacientes en FA y los 19 en RS.

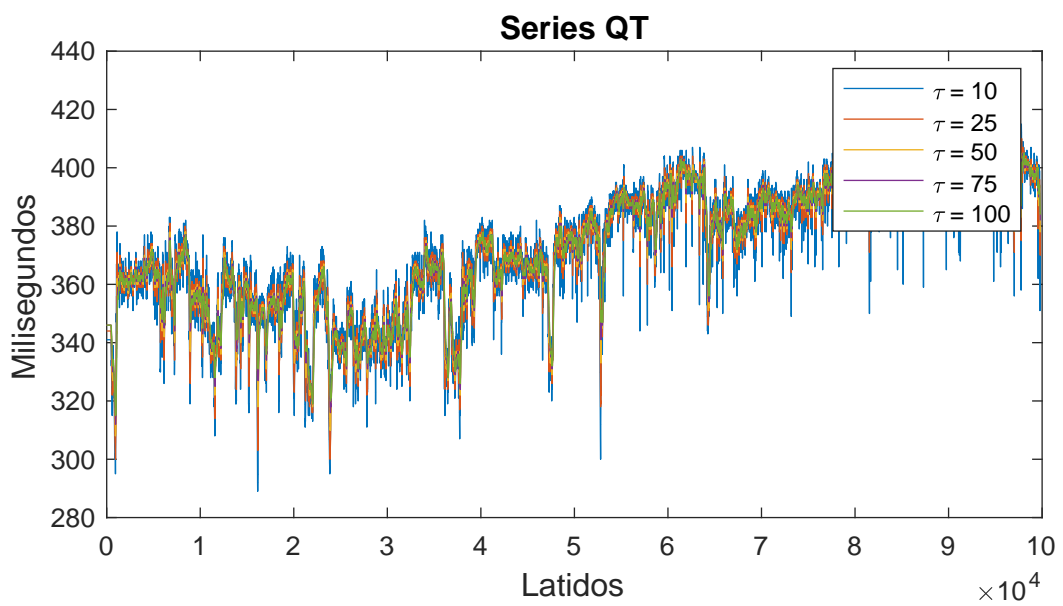
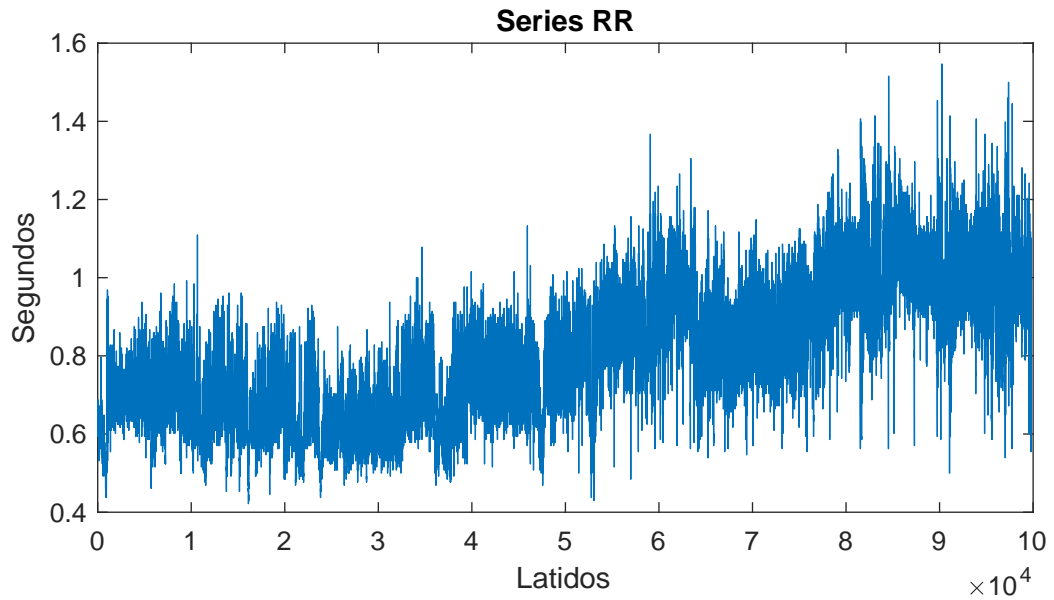


Figura 2.5: Serie de RR obtenidas de un registro Holter de 24 horas (a). Series QT generadas mediante el modelo presentado para los valores de τ propuestos a partir de la serie de RR anterior (b).

2.4.3. Caracterización de las señales PRSA y BPRSA en datos simulados

Obtenidas las señales PRSA y BPRSA correspondientes y con ayuda del estudio de simulación, se ha procedido a estudiar varios índices que puedan estar relacionados con el tiempo de adaptación del intervalo QT al intervalo RR. Se va a diferenciar entre los dos escenarios, FA y RS.

A partir de los resultados obtenidos de los datos simulados, se propone como índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$:

$$\Delta_{1,-1}^{BPRSA} = \bar{y}(1) - \bar{y}(-1) \quad (2.11)$$

y se calculará para cada una de las 5 señales BPRSA correspondientes a cada τ en cada paciente. Tal y como se puede observar en la figura 2.6, se verifica el índice mencionado con anterioridad.

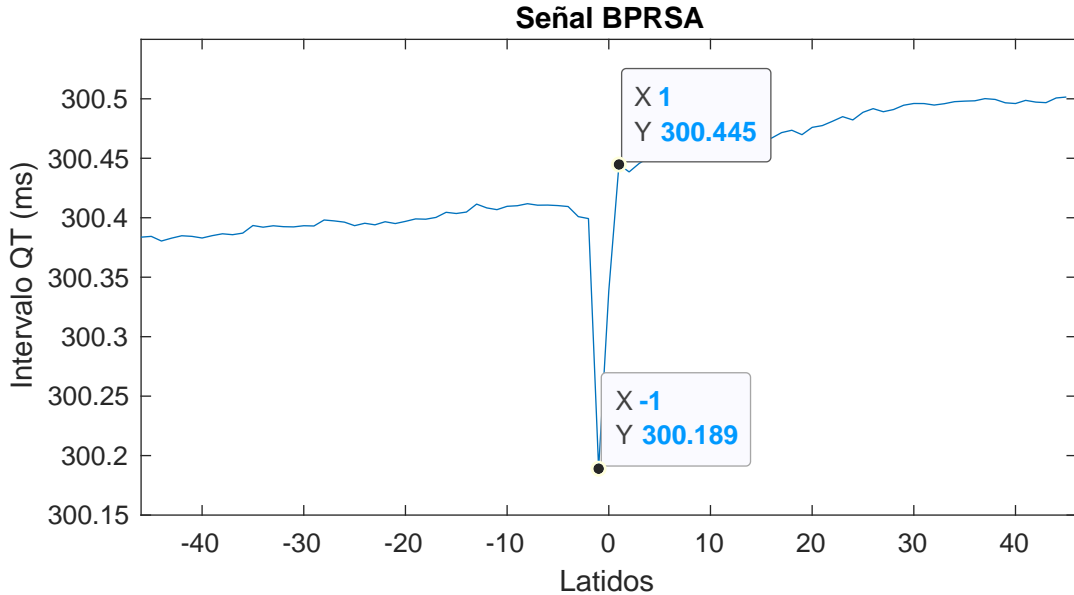


Figura 2.6: Selección de las muestras de la señal BPRSA en fibrilación auricular para el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$

En el caso de RS, si analizamos tanto las señales de PRSA y BPRSA mostradas en las figuras 3.2y 3.3b, mostradas en el subapartado 3.1.1, se observa que difieren mucho entre sí. Se puede apreciar claramente que, a diferencia de las señales BPRSA obtenidas en FA, la diferencia entre el mínimo y el máximo en la zona central de la señal no está marcada por 2 muestras, sino que para cada paciente haya un número de muestras diferentes entre el máximo y el mínimo. Lo que sí se observa igual que en FA es el hecho de que, cuanto más se aumenta τ , menor es la diferencia entre la muestra que contiene al mínimo y la que contiene al máximo. Debido a este hecho, también se ha definido como índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$.

2.5. Implementación PRSA y BPRSA sobre datos reales

Como se ha explicado, se va a utilizar un modelo de simulación para obtener series QT a partir de series RR medidas con un Holter durante 24 horas. No obstante, a partir de estos datos solamente se pueden realizar aproximaciones y suponer conclusiones a partir de los resultados obtenidos. Por ello, se han obtenido las series RR y QT de 171 pacientes en FA y 651 pacientes en RS, ambas medidas mediante registros Holter de 24 horas. Con estas series RR y QT obtenidas se podrán ver los resultados de aplicar las técnicas PRSA y BPRSA a datos reales y comparar cómo de parecidos son a los resultados obtenidos al aplicar las técnicas nombradas sobre datos simulados. Además, puesto que se disponen de datos de mortalidad de los pacientes en un periodo de seguimiento de 4 años, se estudiará el valor clínico de los índices propuestos en la población de estudio.

2.5.1. Índices de riesgo en datos reales

Los resultados obtenidos al aplicar las técnicas PRSA y BPRSA sobre las series reales de RR y QT, respectivamente, obtenidas ambas mediante registros Holter de 24 horas, muestran un comportamiento diferente al de los obtenidos en la simulación realizada. Dichos comportamientos se pueden observar en las figuras 3.9b, 3.10b, 3.11b y 3.12b, mostradas en el capítulo 3. Esto puede ser debido a varias razones, pero la principal conclusión a la que se ha llegado ha sido que los intervalos QT además de ser influenciados por una serie de intervalos RR pueden estar afectados por otras causas que no están modeladas en el estudio de simulación.

Atendiendo a las señales obtenidas al aplicar la técnica BPRSA, a diferencia de las señales obtenidas en el modelo simulado, en este caso el mínimo encontrado en la zona central de la señal BPRSA no es siempre coincidente con la señal PRSA, resultado que se muestra en la figura 3.3.2

Por ello, además del índice propuesto en los datos simulados, ha sido necesario proponer otros índices extraídos de la señal BPRSA que caractericen mejor su comportamiento, y evaluar si son capaces de predecir el riesgo cardiaco en las poblaciones de estudio. Estos índices son:

$$\Delta_{0,-1}^{BPRSA} = \bar{y}(0) - \bar{y}(-1) \quad (2.12)$$

$$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA} = \bar{y}(-1) - \bar{y}(-2) \quad (2.13)$$

$$\Delta_{1,0}^{BPRSA} = \bar{y}(1) - \bar{y}(0) \quad (2.14)$$

$$BDC = \frac{1}{4}(\bar{y}(0) + \bar{y}(1) - \bar{y}(-1) - \bar{y}(2)) \quad (2.15)$$

este último derivado del índice DC introducido en [26] y definido en 2.7, pero aplicado a la técnica BPRSA.

2.6. Análisis estadístico

Se ha realizado un estudio estadístico de los valores de los índices extraídos de los registros de la base de datos.

2.6.1. Análisis de supervivencia

Los valores de los índices extraídos de aquellas señales BPRSA cuyos puntos ancla son seleccionados cuando la muestra actual es mayor a la anterior (deceleración de ritmo) se tratan inicialmente como variables continuas. Además, o se van a aplicar el primer y tercer cuartil sobre todos los valores obtenidos de los índices de riesgo, tanto en RS como en AF. De esta manera, aparte de las variables continuas, obtendremos también variables dicotomizadas.

Se dispone además de la clasificación de los pacientes según su causa de muerte, por lo que es posible estudiar las posibles diferencias entre grupos: los fallecidos por MSC, MFB y los supervivientes.

Clasificados y ordenados todas las variables continuas y dicotomizadas, se realizará un análisis estadístico de supervivencia usando la regresión de Cox y el estimador Kaplan-Meier. La regresión de Cox genera un modelo predictivo para datos de tiempo transcurrido hasta el evento (MSC o MFB). El modelo genera una función de supervivencia que pronostica la probabilidad de que se haya producido el evento de interés en un tiempo dado para determinados valores de las variables predictoras [35]. Al aplicar la regresión de Cox, se extraerán dos parámetros: un cociente de riesgo (hazard ratio, HaR), que es el riesgo relativo de que ocurra un evento en un grupo del ensayo en comparación al otro, durante toda la duración del estudio, y el p-valor, que indica el grado de significación estadística del HaR calculado. El cociente de riesgo puede tomar valores entre 0 e ∞ , siendo igual a 1 cuando ambos grupos tienen el mismo riesgo de sufrir el evento [36]. El estimador de Kaplan-Meier se basa en la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal cuando tiene lugar un evento y se calcula el límite del producto de esas probabilidades para estimar la tasa de supervivencia en cada punto temporal [37].

Capítulo 3

Resultados

3.1. Estudio de simulación

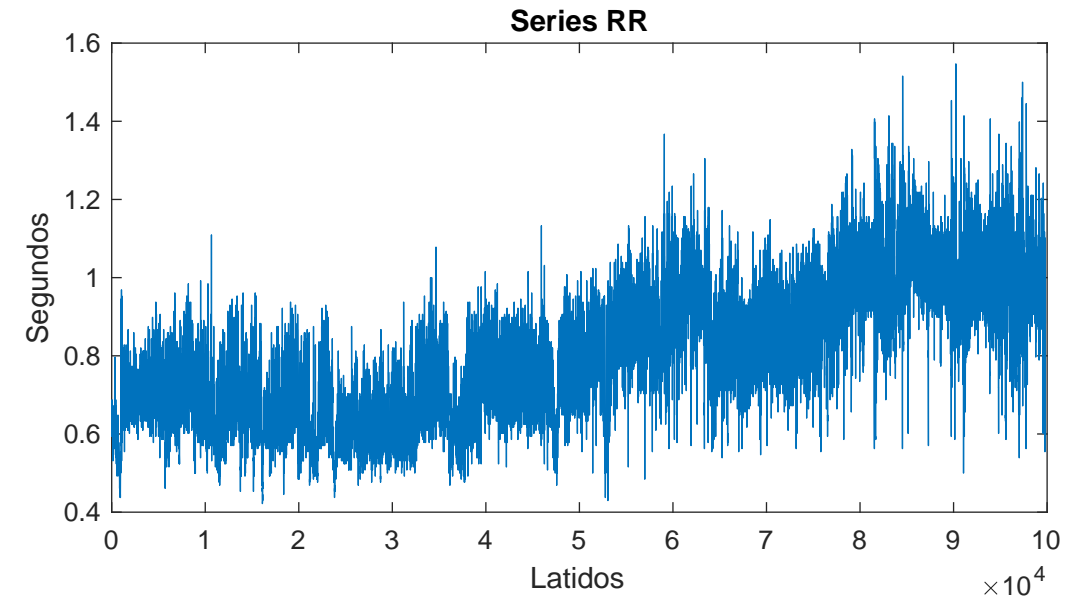
3.1.1. PRSA y BPRSA en RS en datos simulados

Como se ha explicado en el capítulo anterior, se van a analizar las series RR y series QT mediante la implementación de las técnicas PRSA y BPRSA respectivamente con datos simulados, para poder ser capaces de estimar el tiempo de adaptación del intervalo RR al intervalo QT.

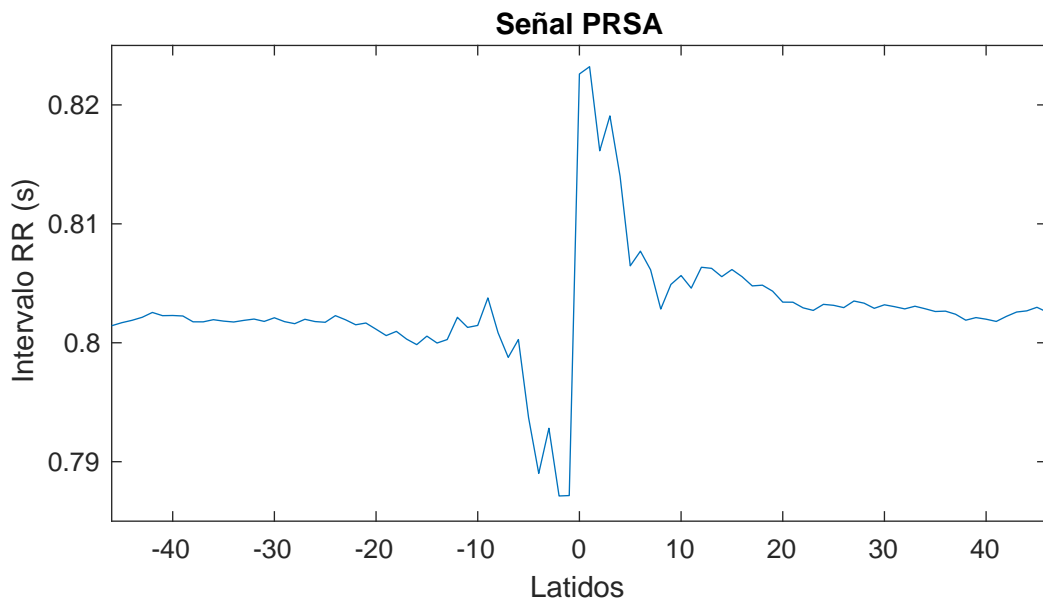
En la figura 3.1 se ha representado una de las series de RR (figura 3.1a) y su correspondiente señal al aplicar la técnica PRSA (figura 3.1b). En el caso de los pacientes en RS, el pico central de la señal PRSA es muy parecido respecto a los resultados que se pueden encontrar en [25, 38].

Cada una de las series RR, muy distintas entre sí, da lugar a una señal PRSA. Se ha observado que, dependiendo de la cantidad de aceleraciones o deceleraciones del ritmo cardiaco, la morfología de la deflexión central sufre variaciones o no respecto al resultado mostrado en [25], tal y como se ha mostrado en la figura 3.2.

En la figura 3.3 se han representado los resultados obtenidos al aplicar la técnica BPRSA (figura 3.3b) sobre cinco series QT (figura 3.3a), cada una con un valor de τ diferente, en un paciente en RS. Teniendo en cuenta que la deflexión de la zona central de la señal PRSA corresponde a una deceleración del ritmo cardiaco, la señal BPRSA representa la respuesta promedio del intervalo QT ante deceleraciones en el intervalo RR. Se observa que, cuando τ es de unos pocos segundos, justo después de la muestra central aparece un pico que se aprecia claramente. Sin embargo, conforme aumenta τ , el pico mencionado se atenúa y la señal sufre una subida sostenida desde la muestra central para estabilizarse en un rango de valores. El hecho de que no aparezca este pico se debe, como se ha mencionado anteriormente, a que el aumento del valor de τ implica una adaptación más lenta del intervalo QT al intervalo RR.



(a) Serie RR



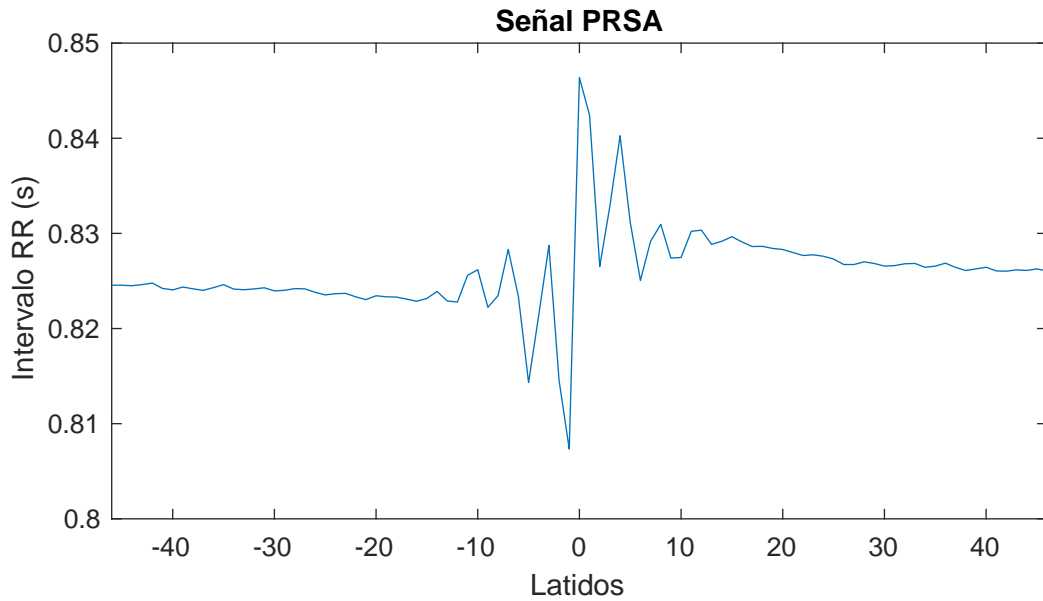
(b) Señal PRSA

Figura 3.1: (a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS y (b) la señal PRSA correspondiente.

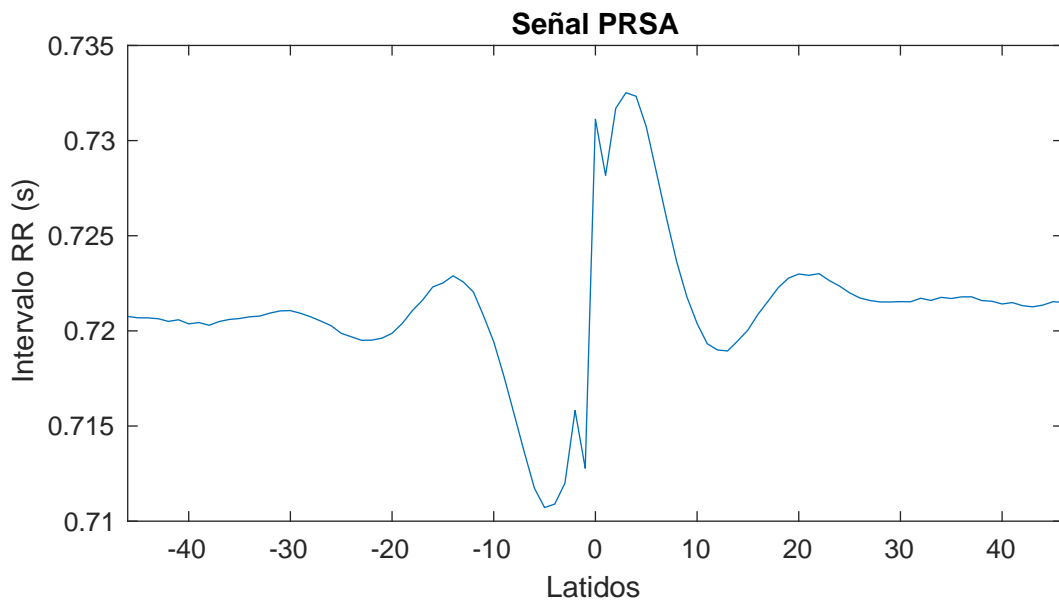
3.1.2. PRSA y BPRSA en FA en datos simulados

Una vez estudiado el comportamiento de los algoritmos en RS, se procede a estudiar registros de pacientes en FA. Igual que se ha hecho en RS, lo primero es aplicar la técnica PRSA sobre las 69 series de RR disponibles en la situación de deceleración del ritmo cardiaco.

En este caso, la mayoría de los PRSA obtenidos al aplicar la técnica sobre los intervalos RR son muy parecidos entre sí. En la figura 3.4 se puede ver el resultado



(a) Señal PRSA

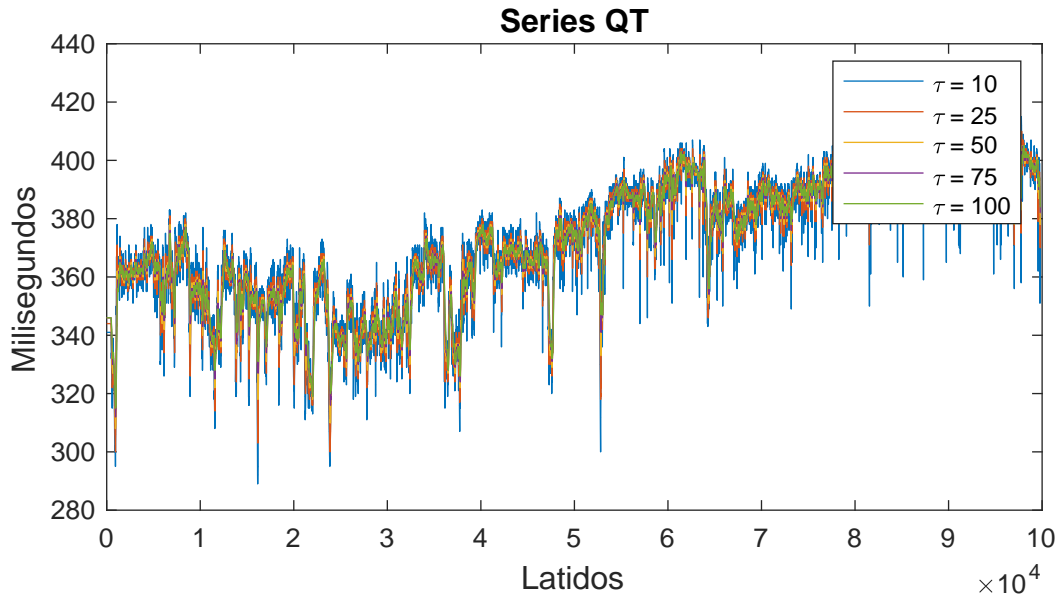


(b) Señal PRSA

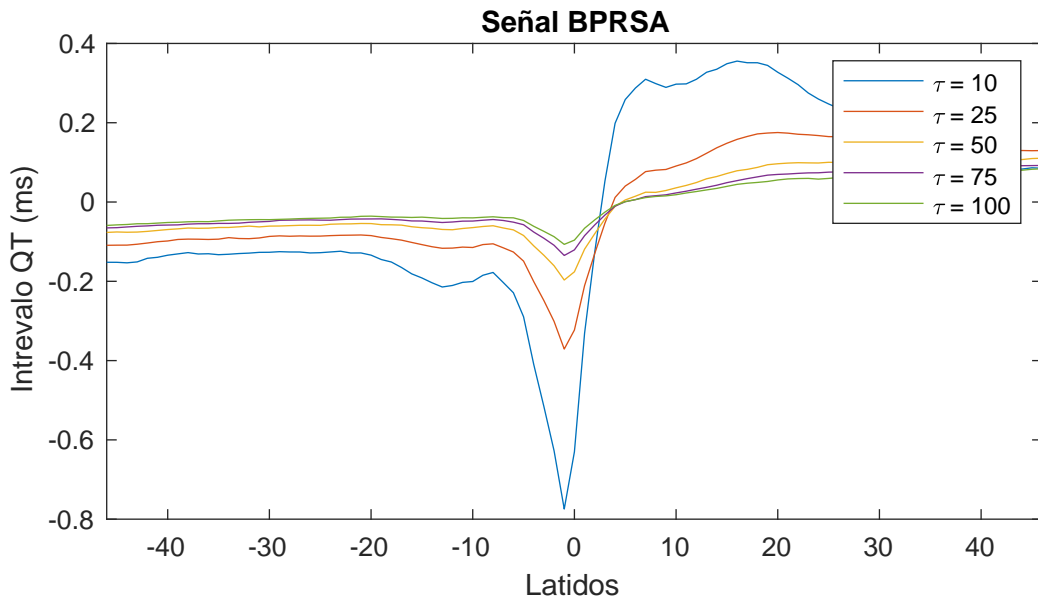
Figura 3.2: Representación de señales PRSA de dos registros, en los que se observan diferencias importantes de morfología.

de aplicar la técnica PRSA (figura 3.4b) sobre la serie de RR (figura 3.4a) extraída de un registro de un paciente en fibrilación auricular. Igual que se ha aplicado la técnica PRSA en FA, se va a realizar el mismo procedimiento aplicando la técnica BPRSA sobre cada una de las series QT generadas con cada uno de los valores de τ definidos a partir de la serie RR anterior. En la figura 3.5 se puede observar el resultado.

Mientras que los resultados obtenidos al aplicar la técnica PRSA en las series RR es homogéneo en todos los registros, cuando se aplica la técnica BPRSA, se observan mayores diferencias entre los sujetos.



(a) Serie QT



(b) Señal BPRSA

Figura 3.3: Representación (a) de las series de QT generadas en RS a partir de la serie de RR anterior, para diferentes valores de τ y (b) las señales BPRSA obtenidas al aplicar el promediado. Se ha eliminado la respectiva media de cada una de ellas para que se pudieran ver representadas todas juntas.

En todos los casos estudiados, la deflexión central de las señales BPRSA es muy parecida, teniendo entre el máximo y el mínimo dos muestras de diferencia. Sin embargo, conforme nos alejamos del punto ancla, se observan diferencias entre los pacientes: algunos casos se observa una tendencia creciente, en otros se mantiene, y en otros decrece, tal y como se puede observar en la figura 3.6, respectivamente.

Debido a estas características, se ha enfocado el estudio de la relación QT/RR

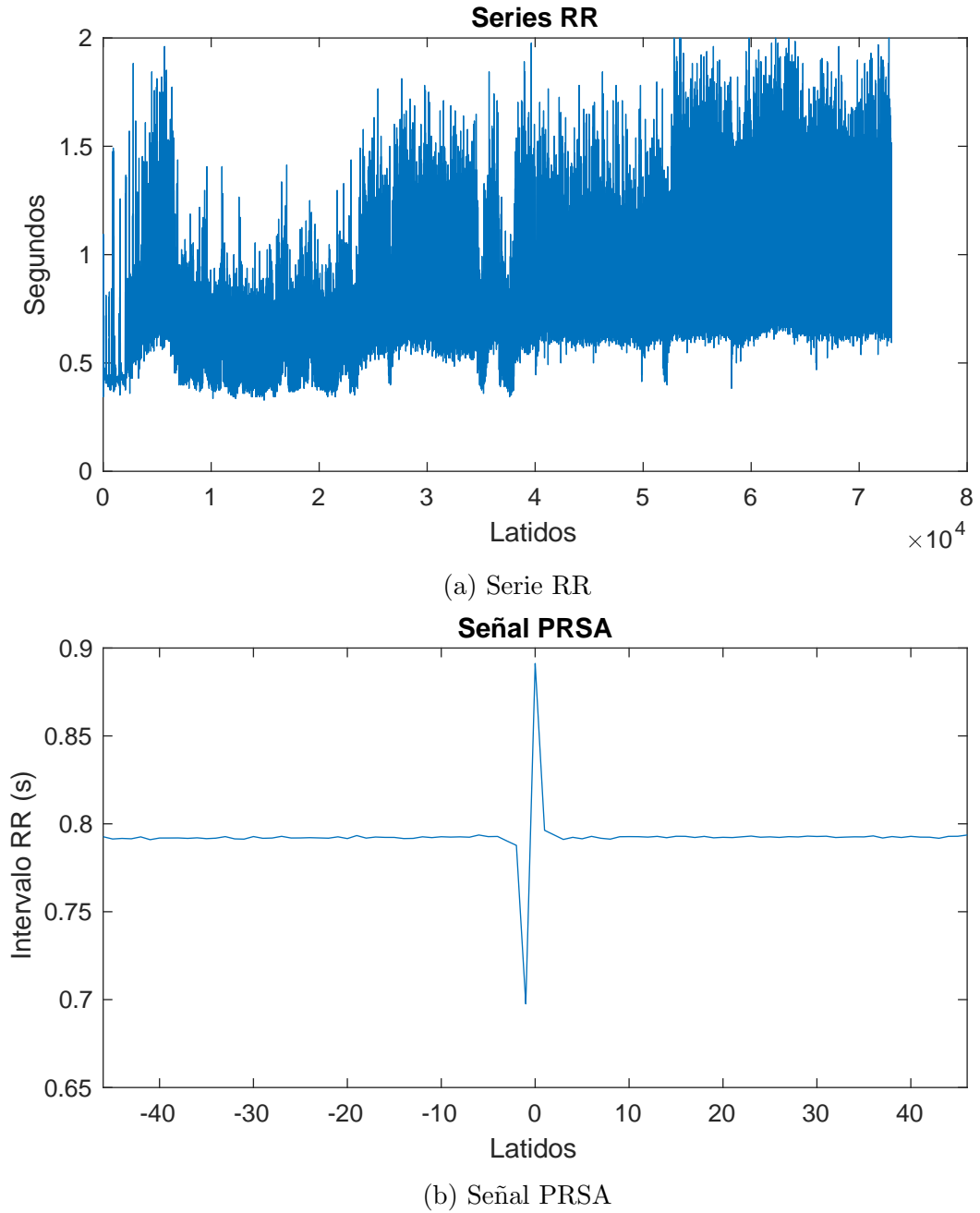
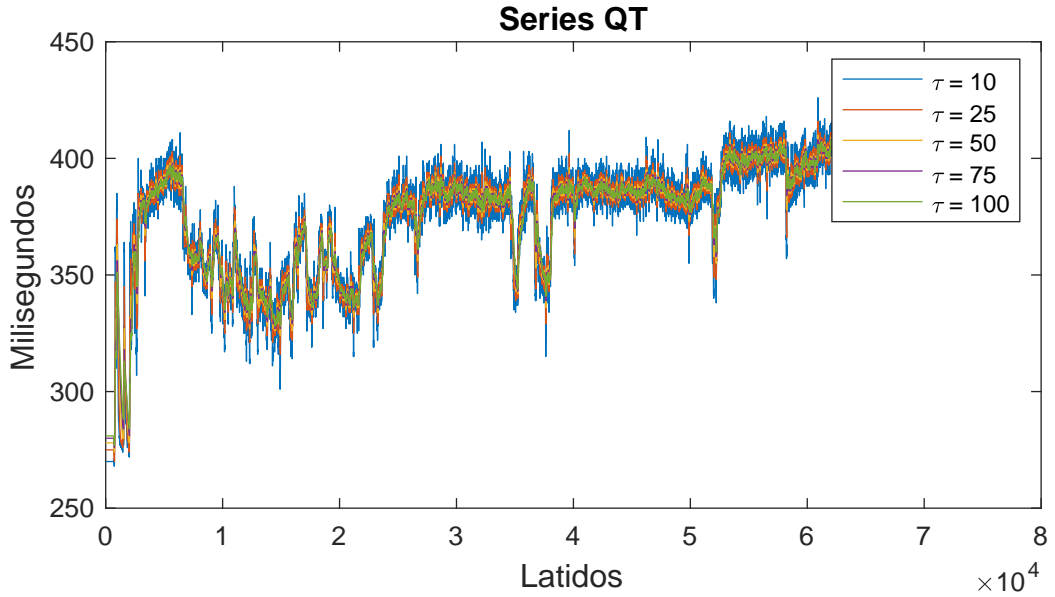


Figura 3.4: (a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal PRSA obtenida.

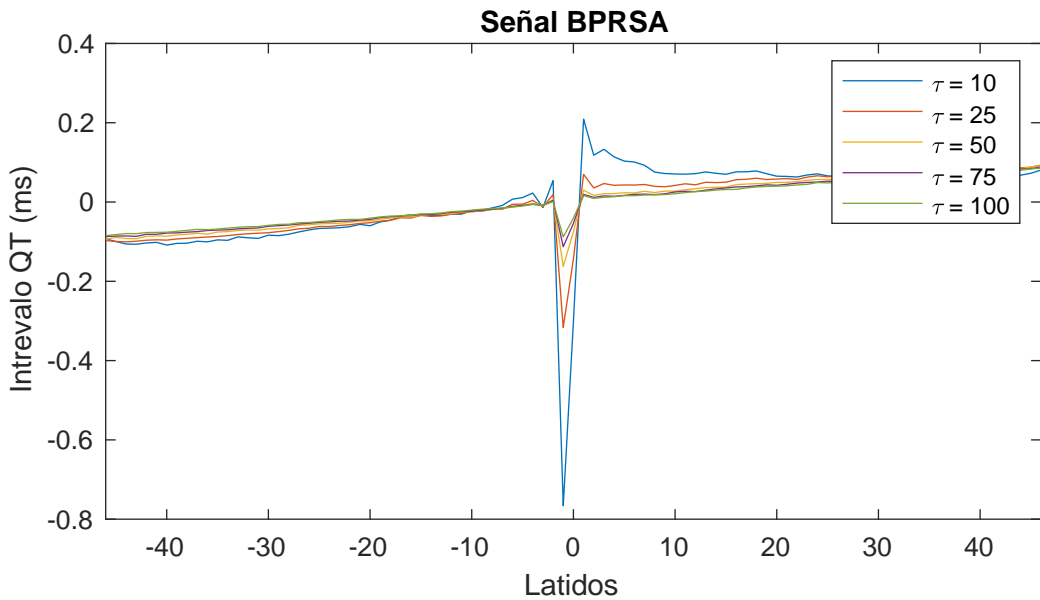
alrededor de los puntos ancla en las señales BPRSA. Para caracterizar esta respuesta, se ha considerado el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$, explicado en el apartado 2.4.3.

3.2. Dependencia de las señales BPRSA con el tiempo de adaptación en datos simulados

Para las diferentes series simuladas, se ha calculado el índice propuesto $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ y se ha estudiado su posible asociación con el tiempo de adaptación de τ . Los resultados



(a) Serie QT



(b) Señal BPRSA

Figura 3.5: Representación (a) de las series de QT generadas en FA a partir de la serie de RR anterior, para diferentes valores de τ y (b) las señales BPRSA obtenidas al aplicar el promediado. Se ha eliminado la respectiva media de cada una de ellas para que se pudieran ver representadas todas juntas.

se presentan en las figuras 3.7 y 3.8, para FA y RS respectivamente.

En ellas se puede ver representado que el índice propuesto $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ deducido para la estimación del tiempo de adaptación del intervalo QT al intervalo RR presenta una relación no lineal con el retardo τ . El índice disminuye conforme aumenta τ siguiendo una dependencia de tipo exponencial. Aunque existe una clara variabilidad entre registros, si se analizan individualmente los valores obtenidos para distintos valores

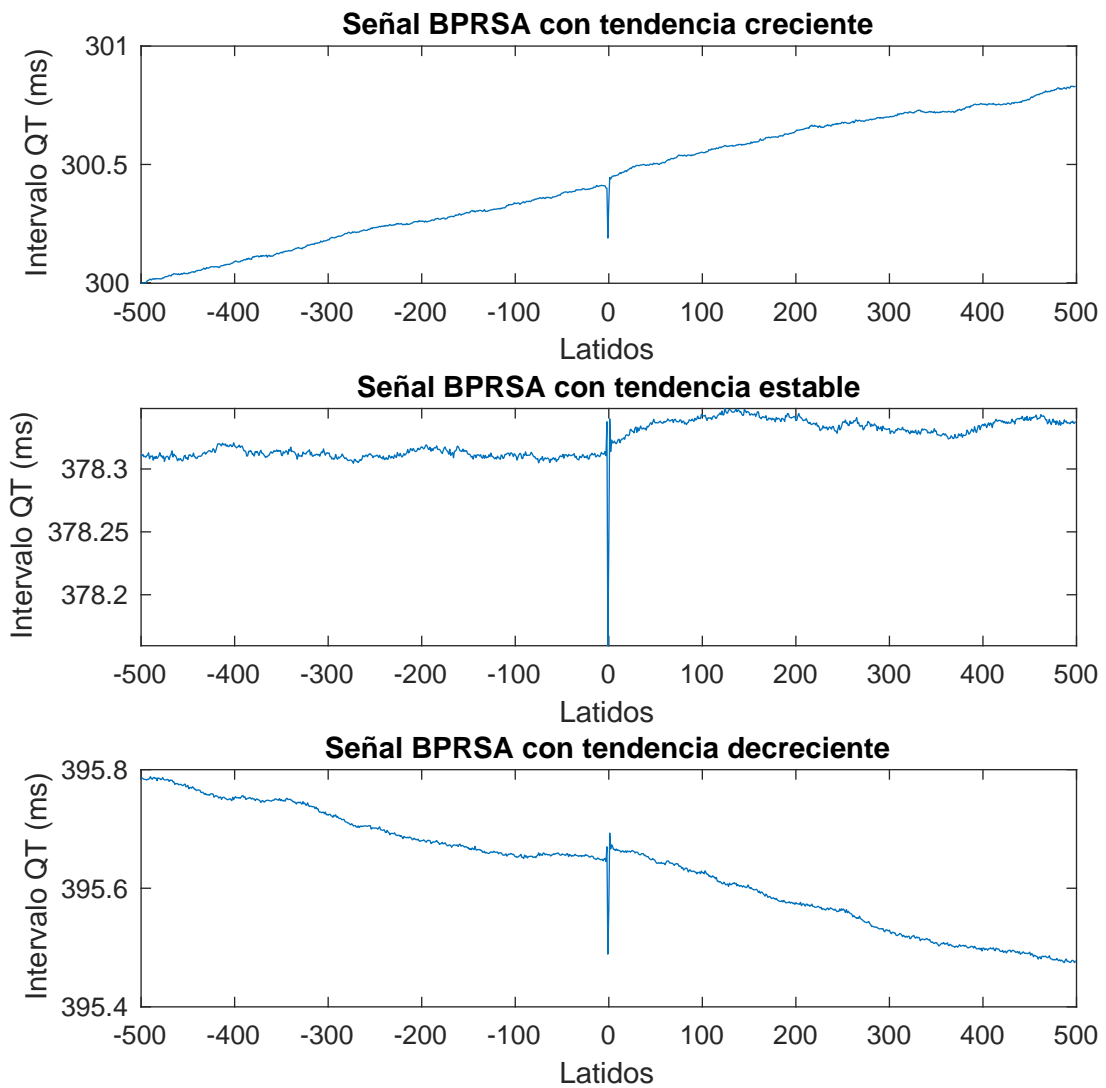


Figura 3.6: Señal BPRSA cuyo comportamiento posterior al punto ancla tiene una tendencia decreciente.

de τ en un mismo registro, se ve clara esta tendencia decreciente con τ .

Además, debe destacarse que se observa el mismo comportamiento en FA y RS. Por lo tanto, se concluye que, a través de esta relación con τ , este índice puede considerarse un índice subrogado del retardo τ tanto en FA como en RS, y podría, por tanto, postularse como índice de riesgo para ser evaluado en datos reales.

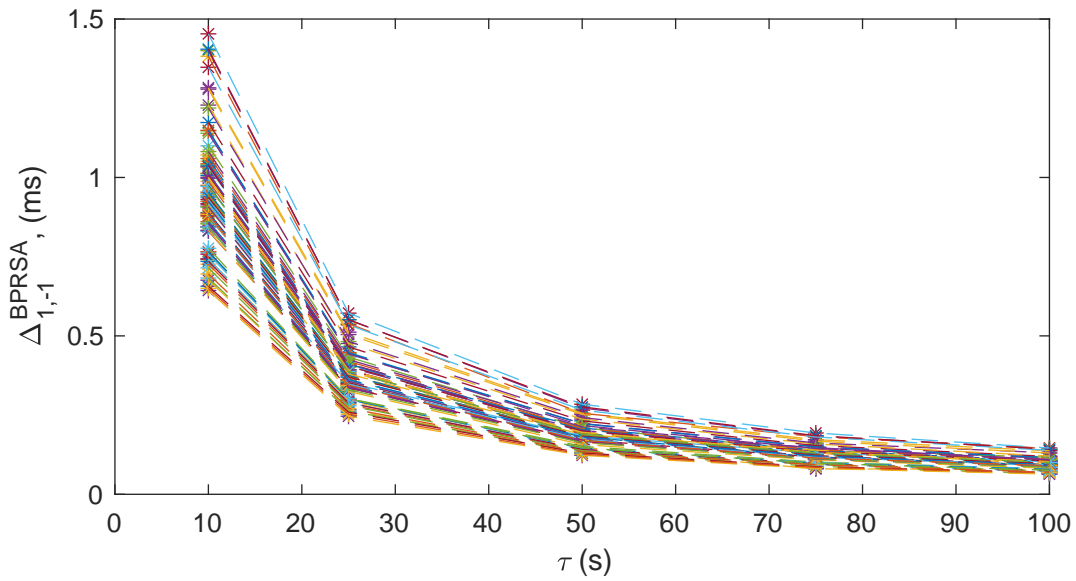


Figura 3.7: Resultado de aplicar el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ sobre las señales BPRSA de los registros de FA con los diferentes valores de τ .

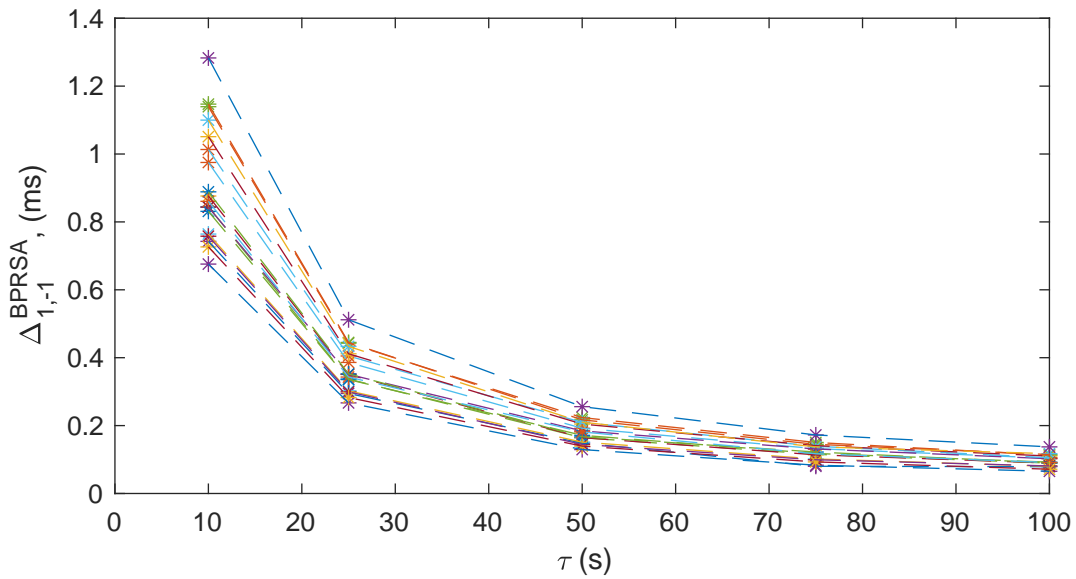


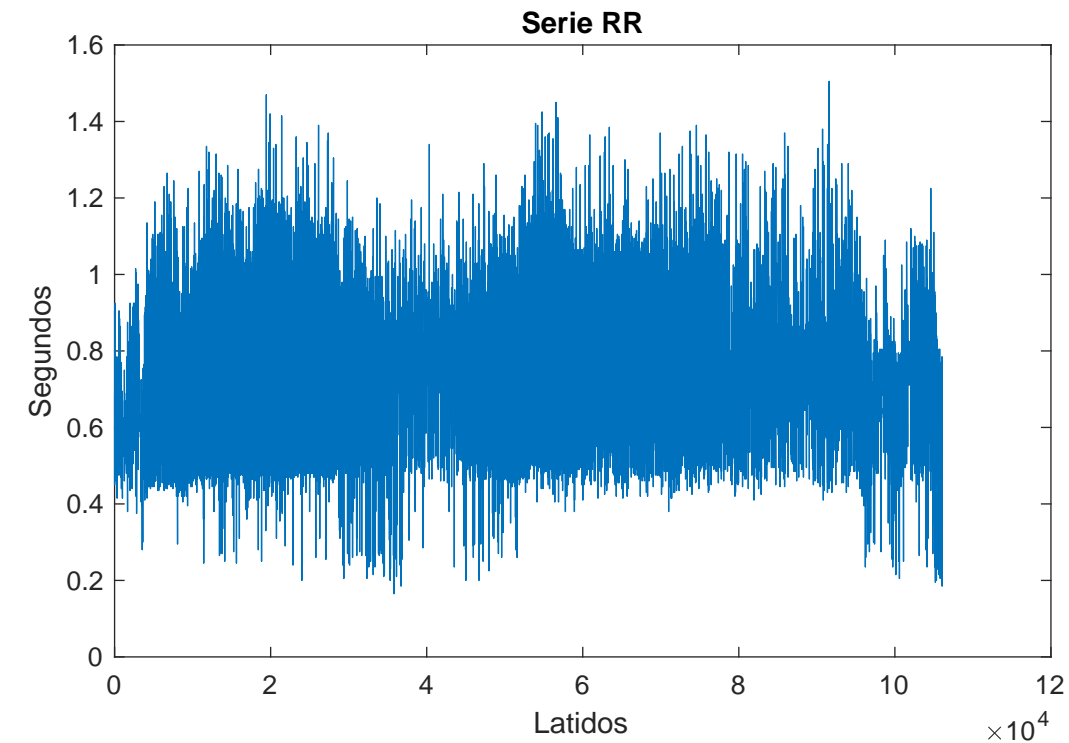
Figura 3.8: Resultado de aplicar el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ sobre las señales BPRSA de los registros de RS con los diferentes valores de τ .

3.3. Aplicación de los algoritmos en datos reales. Estudio clínico

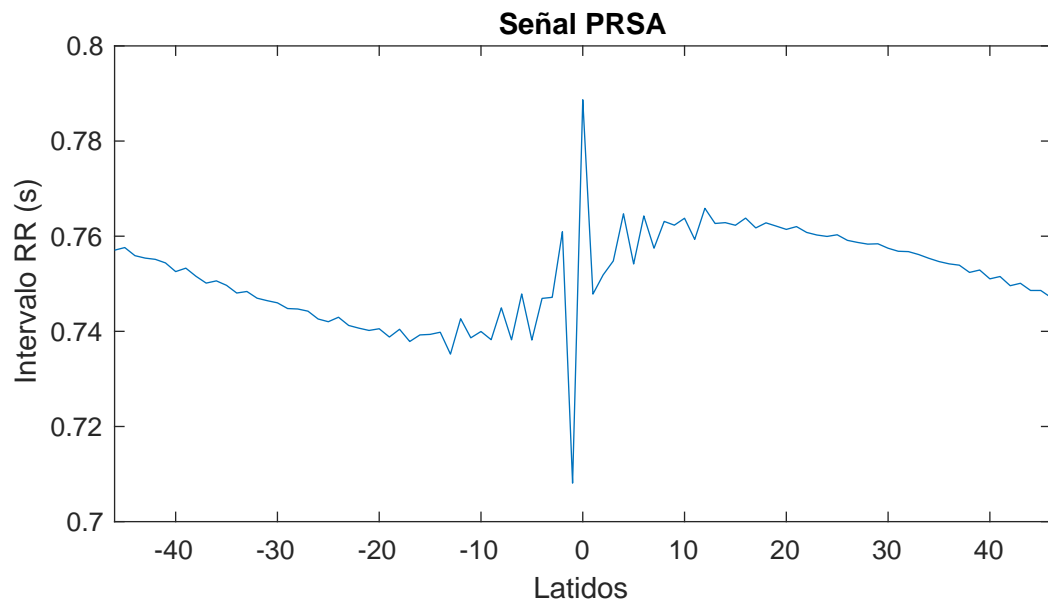
3.3.1. PRSA y BPRSA en pacientes con insuficiencia cardiaca en RS

En la figura 3.9 se puede observar el resultado de aplicar la técnica PRSA (figure 3.9b) sobre la una serie de RR (figura 3.9a) de un paciente en RS. Como era

esperado, los resultados obtenidos del procesamiento de los datos de los pacientes en RS tienen un comportamiento similar a los obtenidos en el análisis de datos simulados, ya que para ambos casos las series RR han sido obtenidas a partir de registros Holter de 24 horas.



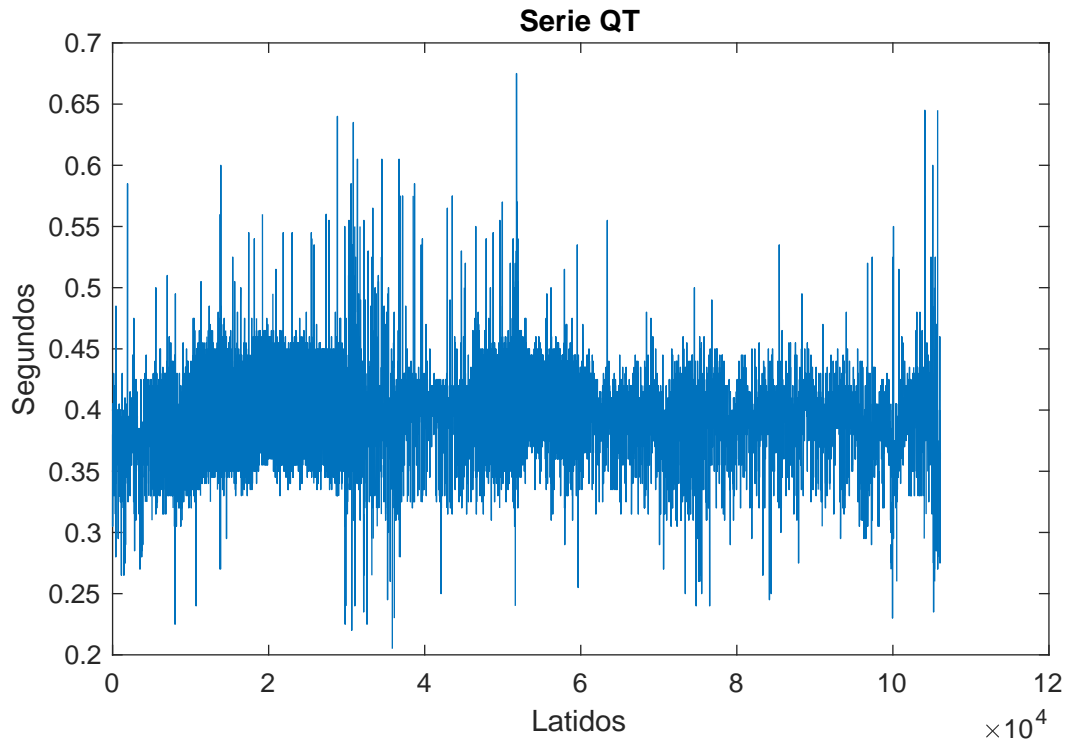
(a) Serie RR



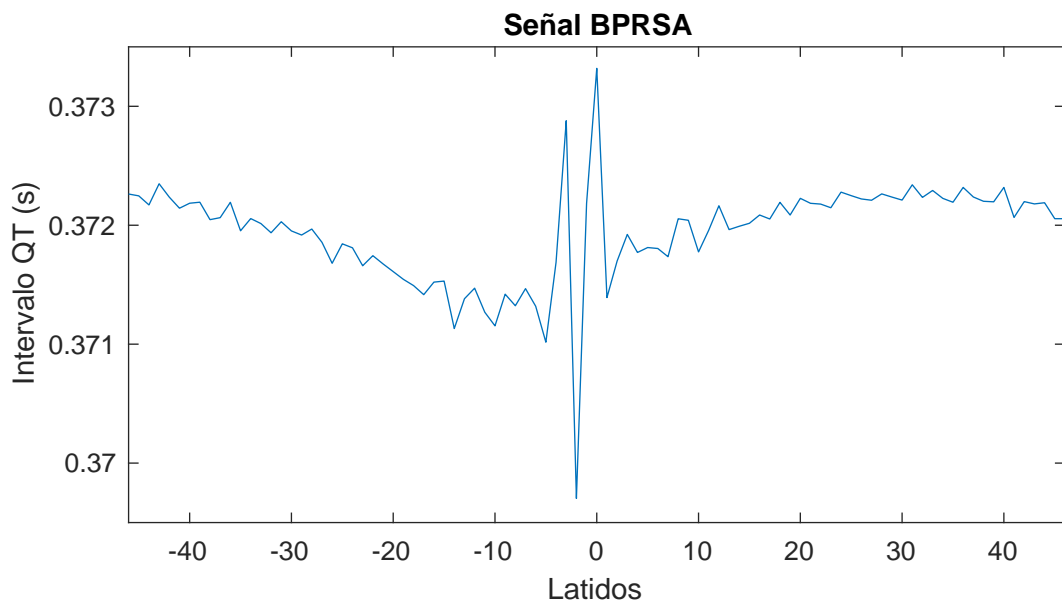
(b) Señal PRSA

Figura 3.9: (a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS del estudio MUSIC y (b) señal PRSA obtenida.

Sin embargo, si analizamos los resultados de la figura 3.10, se observa que la señal



(a) Serie QT



(b) Señal BPRSA

Figura 3.10: (a) Serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS del estudio MUSIC y (b) señal BPRSA obtenida.

BPRSA en RS (figura 3.10b) se comporta de una manera diferente a la obtenida en los datos simulados. Esto parece indicar que el modelo utilizado en la simulación no tiene en cuenta todos los factores que influyen en las variaciones de la repolarización ventricular en un corazón real con insuficiencia cardiaca.

3.3.2. PRSA y BPRSA en pacientes con insuficiencia cardiaca y FA

Inicialmente, tal y como se ha hecho en RS, se aplican las técnicas PRSA y BPRSA sobre las series RR y QT cuando la muestra actual es mayor que la anterior (puntos ancla definidos por una deceleración de ritmo), esta vez en FA.

En la figura 3.11 se muestra la serie RR en FA (figura 3.11a) y su respectiva señal PRSA (figura 3.11b). En este caso ocurre lo mismo que en RS, la señal PRSA presenta la misma morfología conforme a los resultados de señales PRSA obtenidos en el estudio de simulación.

Sin embargo, en el caso de la figura 3.12, la cual muestra una serie QT (figura 3.12a) en FA y la señal BPRSA (figura 3.12b), el mínimo de la señal BPRSA en la zona de deflexión coincide con los resultados obtenidos en simulación. En primer lugar, y más importante, hemos observado que en algunos el valor mínimo en la deflexión central de la señal BPRSA no siempre corresponde a la misma muestra de la señal PRSA, depende de la serie QT sobre la que se ha aplicado el BPRSA. Este suceso se puede observar en la figura 3.13. Es por esto que se han propuesto diferentes índices de riesgo respecto a los obtenidos en datos simulados, con el fin de obtener un surrogado del tiempo de adaptación cuando el mínimo no queda centrado en la posición central. Estos índices son presentados en el apartado 2.5.1

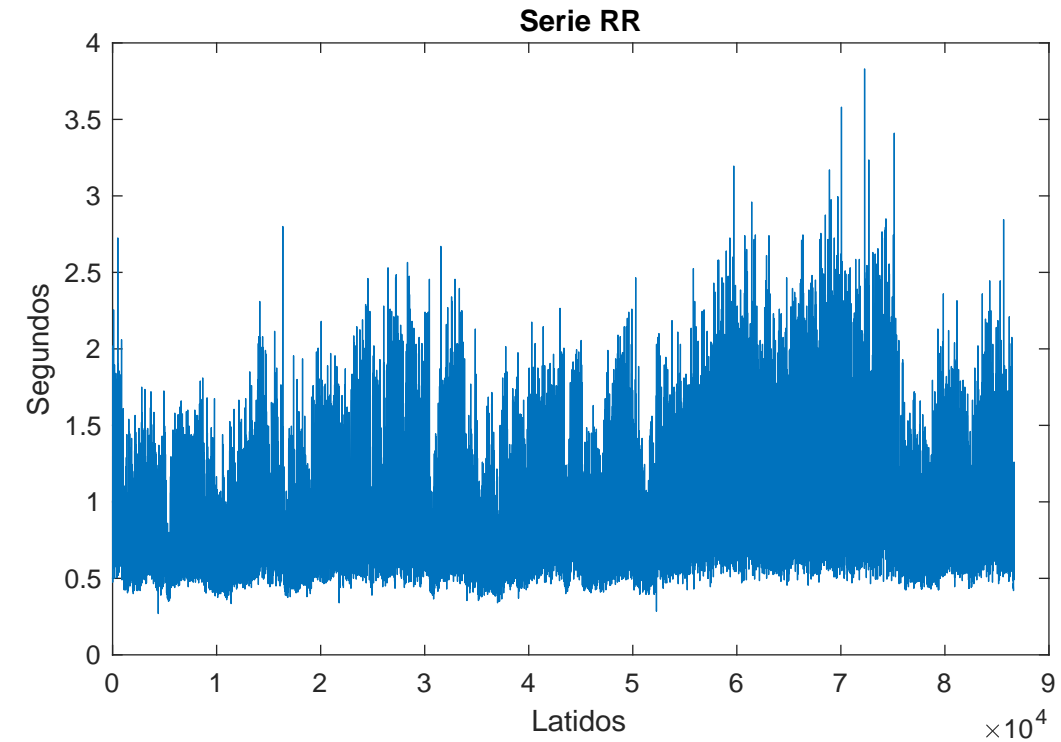
3.4. Estudio del valor predictivo de los índices propuestos

Como se ha mencionado, se va a hacer uso del modelo de regresión de Cox y el estimador de Kaplan-Meier para estudiar si los índices de riesgo propuestos sobre las señales BPRSA de cada uno de los grupos de pacientes, tanto en RS como en FA, son realmente predictores de riesgo o no en la población de estudio. También se incluirá el índice propuesto en el estudio de los datos de simulación para comprobar si es predictivo en las señales reales.

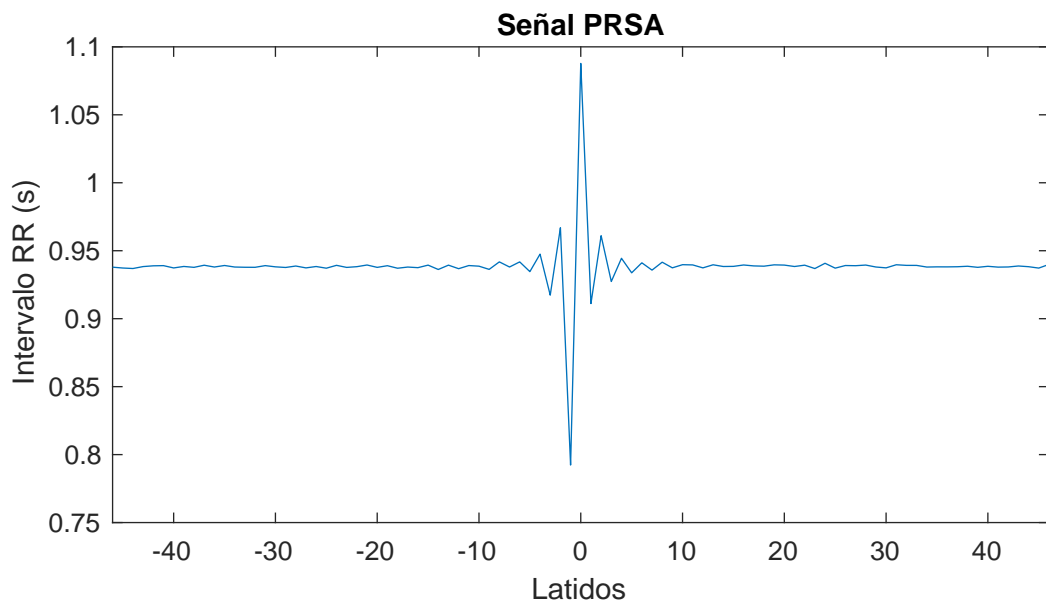
3.4.1. Grupo de población en fibrilación auricular

Las tablas 3.1, 3.2 y 3.3 muestran el hazard ratio (HaR) y el p-valor asociado obtenidos al aplicar la regresión de Cox usando tanto la distribución de los índices de la variable continua como dicotomizada en la cohorte de pacientes en FA. Se ha estudiado separadamente los eventos de MSC y MPF.

El resultado principal y más visible en la tabla 3.1 es que algunos de los índices



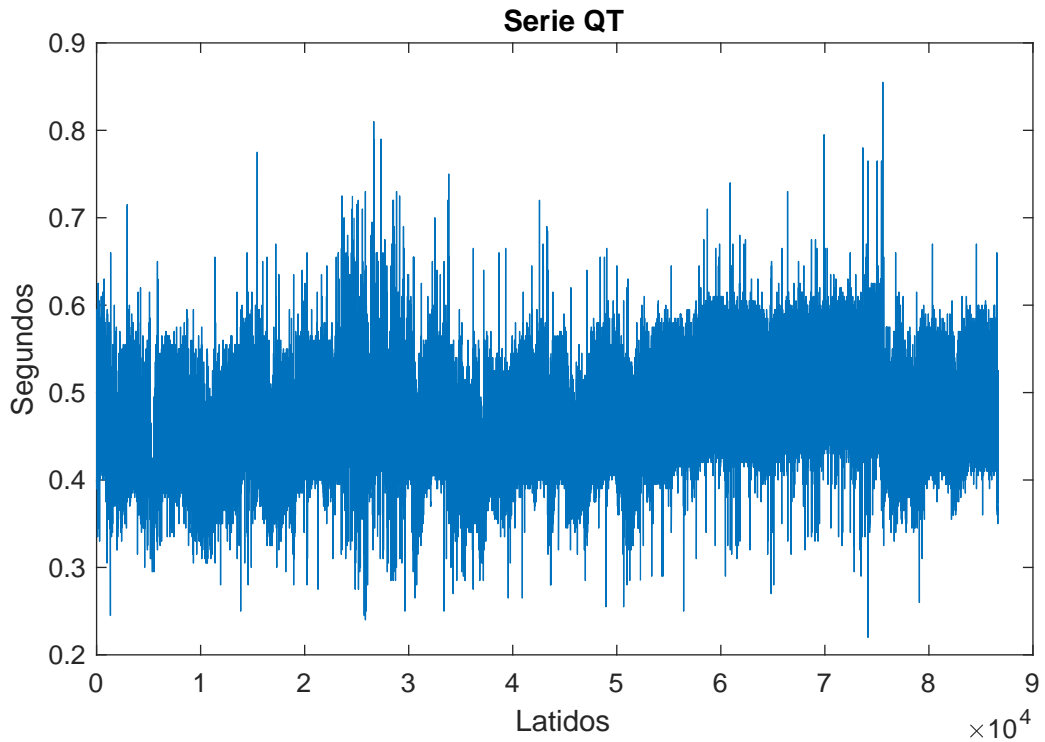
(a) Serie RR



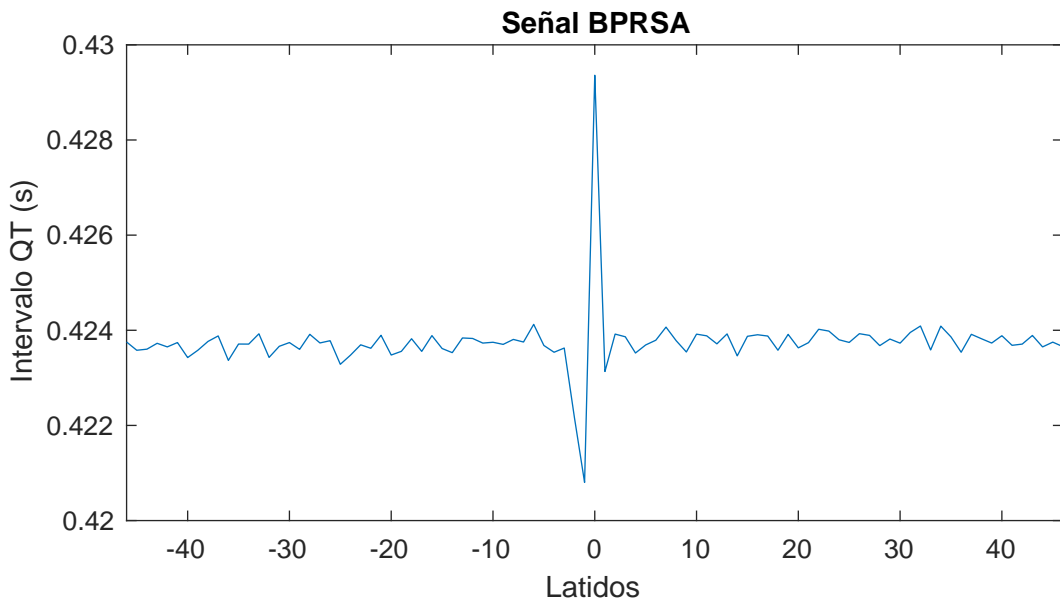
(b) Señal PRSA

Figura 3.11: (a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal PRSA obtenida.

propuestos medidos sobre la serie PBRSA (BDC y $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$) están asociados con MPF (p-valor < 0,05), aunque no con MSC. También el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ roza la significación estadística (p=0.057). En el caso de BDC y $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$, el HaR mayor que 1, nos señala que valores más altos de dichas variables son indicadoras de mayor riesgo (incremento de 1.4 y 1.06 por unidad, respectivamente). Por el contrario, $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ es indicador de



(a) Serie QT



(b) Señal BPRSA

Figura 3.12: (a) Serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal BPRSA obtenida.

mayor riesgo cuanto menor sea su valor ($HaR < 1$).

En la tabla 3.2 se muestran los resultados del análisis de Cox para riesgo de muerte súbita cardiaca de los índices de las variables dicotomizadas tomando como umbrales el primer y el tercer cuartil de la población. Los resultados obtenidos muestran que ninguno de los índices está asociado significativamente con el riesgo de muerte súbita

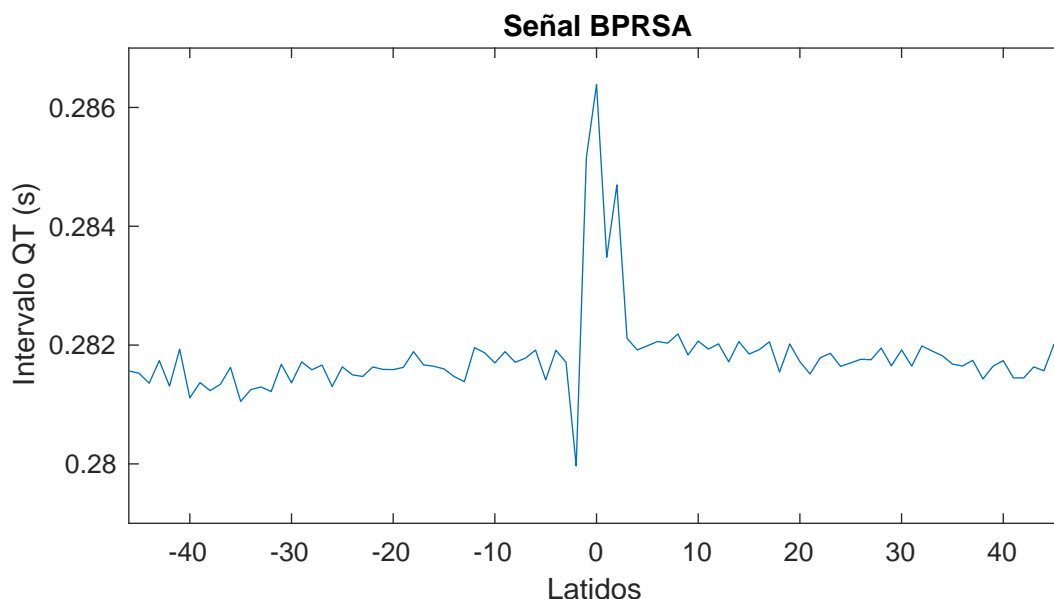


Figura 3.13: Señal BPRSA obtenida de una serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA en la cual el valor mínimo de la muestra central no corresponde a la misma muestra.

Índice	MSC			MFB		
	p-valor	HaR	Int. Conf.	p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	0,821	0,99	0,97–1,03	0,674	1,01	0,98–1,03
BDC	0,848	0,96	0,65–1,43	0,048	1,34	1,01–1,78
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	0,758	1,01	0,94–1,08	0,057	1,06	0,99–1,12
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	0,547	0,97	0,90–1,06	0,334	0,96	0,89–1,04
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	0,783	0,99	0,88–1,10	0,022	0,91	0,84–0,99
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	0,077	1,21	0,98–1,50	0,477	1,06	0,90–1,25

Tabla 3.1: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre variable continua, para muerte súbita cardiaca (MSC) y muerte por fallo de bomba (MFB) en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

cardiaca, ya que para ningún caso se ha obtenido un p-valor $<0,05$. No obstante, para el índice BDC se ha obtenido un p-valor=0,054 al poner el umbral en el primer cuartil. Aunque no supera el umbral de significación estadística, está muy cerca de él y, por lo tanto, se ha decidido evaluar también este índice. El hecho de que su hazard ratio sea menor que 1 (HaR=0.41), indica que aquellos pacientes que tienen un valor por debajo del umbral (un 25 % de toda la población de estudio), tienen mayor riesgo de sufrir MSC ($1/0.41=2.43$ veces mayor que el resto de pacientes por encima del umbral).

Los resultados respecto a MFB se muestran en la tabla 3.3. En este caso, utilizando el primer cuartil como umbral, destaca el valor predictivo de los índices $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$, ya que ambos están asociados con el riesgo de MFB. En ambos casos, el hazard ratio menor que 1 indica que los pacientes que tienen un índice menor que

Índices MSC	Umbral 25	Primer cuartil			Umbral 75	Tercer cuartil		
		p-valor	HaR	Int. Conf.		p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	38,59	0,359	0,65	0,25–1,64	58,94	0,455	1,45	0,55–3,81
BDC	1,14	0,054	0,41	0,17–1,02	2,16	0,830	0,89	0,29–2,67
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	2,06	0,543	1,41	0,47–4,25	8,62	0,833	0,89	0,30–2,68
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	-2,90	0,371	1,76	0,51–6,03	1,92	0,273	0,50	0,15–2,10
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	-6,17	0,788	1,16	0,39–3,51	-2,51	0,520	0,70	0,23–2,10
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	-1,09	0,120	32,08	0,41–2532,8	0,54	0,339	1,59	0,63–4,04

Tabla 3.2: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte súbita cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

Índices MFB	Umbral 25	Primer cuartil			Umbral 75	Tercer cuartil		
		p-valor	HaR	Int. Conf.		p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	38,59	0,249	1,81	0,64–5,50	58,94	0,686	0,82	0,31–2,17
BDC	1,14	0,056	4,09	0,96–17,41	2,16	0,092	2,04	0,89–4,65
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	2,06	0,48	1,45	0,55–3,93	8,62	0,003	3,39	1,52–7,54
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	-2,90	0,021	0,39	0,17–0,87	1,92	0,24	0,52	0,18–1,53
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	-6,17	0,004	0,31	0,14–0,68	-2,51	0,050	0,24	0,06–0,99
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	-1,09	0,926	1,05	0,45–2,63	0,54	0,86	0,92	0,37–2,32

Tabla 3.3: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

el umbral (el 25 % de la población) tiene un riesgo de sufrir MFB significativamente mayor que el resto de la población (2,56 veces mayor en el caso de $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y 3,22 veces mayor en el caso de $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$).

En el caso de utilizar el tercer cuartil, con el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ se ha conseguido un hazard ratio significativamente mayor que 1. Esto implica que se ha logrado establecer un índice para la población de alto riesgo, en concreto el 25 % de los pacientes que superan el umbral marcado por el tercer cuartil, teniendo una probabilidad 3,39 veces mayor de sufrir MFB, es decir, cuanto mayor sea el valor del índice, mayor riesgo tendrá el paciente de sufrir MFB.

Podemos destacar que, aunque no se haya obtenido un p-valor $<0,05$ en el índice BDC para ninguno de los cuartiles, el índice BDC mantiene una cierta capacidad predictiva de MFB (p-valor $<0,1$). De los dos hazard ratio obtenidos, como ambos son mayores que 1, el riesgo de los pacientes aumenta conforme mayor valor de índice hayan obtenido. Ha sido más interesante evaluar el perteneciente al tercer cuartil, ya que de esta manera podemos discernir un grupo de alto riesgo más específico, concretamente el 25 % de los pacientes que tienen valores más altos del índice, teniendo estos el doble de probabilidad de padecer MFB que el 75 % restante de la población de estudio.

En el caso del índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$, ningún resultado ha salido positivo, ya que para todos ellos p-valor $>0,05$. Por lo tanto, el índice que parecía más prometedor en los datos de simulación no ha sido efectivo sobre datos reales en FA.

3.4.2. Grupo de población en ritmo sinusal

Índices	MSC			MFB		
	p-valor	HaR	Int. Conf.	p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	0,218	1,01	0,99–1,03	0,441	0,99	0,96–1,02
BDC	0,545	1,14	0,75–1,73	0,046	1,41	1,01–1,98
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	0,990	1,01	0,91–1,10	0,002	1,10	1,04–1,17
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	0,395	0,96	0,97–1,10	0,026	0,93	0,87–0,99
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	0,425	0,95	0,85–1,07	0,042	0,91	0,82–0,99
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	0,467	0,96	0,86–1,07	0,055	1,09	0,99–1,21

Tabla 3.4: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre variable continua, para muerte subita cardiaca y muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal.

En la tabla 3.4 se muestran los resultados de aplicar los índices de riesgo sobre las señales BPRSA en RS para la variable continua. Igual que en FA, se observa que algunos de los índices calculados están asociados a MFB, pero no a MSC.

Índices	Umbral 25	Primer cuartil			Umbral 75	Tercer cuartil		
		p-valor	HaR	Int. Conf.		p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	6,55	0,421	1,35	0,65–2,79	14,46	0,034	1,89	1,05–3,41
BDC	-0,01	0,061	0,567	0,31–1,03	0,41	0,64	1,17	0,62–2,21
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	-0,81	0,247	0,70	0,38–1,29	0,92	0,795	1,09	0,57–2,10
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	-0,03	0,664	1,17	0,58–2,35	2,15	0,248	1,46	0,78–2,65
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	-0,81	0,621	1,19	0,59–2,40	0,48	0,963	1,02	0,53–1,96
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	-0,86	0,071	0,58	0,32–1,05	0,49	0,893	1,05	0,54–2,02

Tabla 3.5: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte subita cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal.

Los resultados de la los índices de riesgo de la variable dicotomizada para el MSC se muestran en la tabla 3.5. Como puede observarse, los resultados no han sido significativos en ninguno de los índices obtenidos a partir de BPRSA, si bien el índice BDC dicotomizado por el primer cuartil está cerca de la significación estadística en predicción de MSC.

El único índice que sale asociado al riesgo de muerte súbita es DC dicotomizado con el tercer cuartil. Según el hazard ratio obtenido (>1), cuanto mayor es el valor del índice, mayor riesgo tiene el paciente de sufrir MSC. Sin embargo, esto no concuerda

con los resultados obtenidos en [32]. Esto puede deberse a que, en su caso, se realizó el estudio con una población de 651 pacientes y en nuestro caso solamente se pudieron extraer los datos fiables de 604. Entre los 47 pacientes no registrados, 8 murieron por MSC, lo cual supone un 17%, porcentaje muy alto que puede haber afectado a la significación de los resultados.

Índices	Umbral	Primer cuartil			Umbral	Tercer cuartil		
	25	p-valor	HaR	Int. Conf.	75	p-valor	HaR	Int. Conf.
DC	6,55	0,009	0,49	0,29–0,83	14,46	0,193	1,45	0,83–2,54
BDC	-0,01	0,161	1,67	0,82–3,40	0,41	0,027	1,84	1,07–3,16
$\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$	-0,81	0,08	1,95	0,92–4,12	0,92	<0,001	2,60	0,92–4,12
$\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$	-0,03	0,018	0,52	0,30–0,89	2,15	0,933	1,03	0,56–1,88
$\Delta_{1,0}^{BPRSA}$	-0,81	<0,001	0,39	0,23–0,67	0,48	0,034	0,42	0,19–0,94
$\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	-0,86	0,243	1,50	0,76–2,98	0,49	0,193	1,45	0,83–2,54

Tabla 3.6: Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

Al igual que hemos visto en FA, los índices de riesgo de MFB de las variables dicotomizadas se muestran en la tabla 3.6, obteniéndose una mayor asociación con el riesgo de MFB que con el riesgo de MSC.

Es muy interesante que, tanto en FA como en RS, la mayoría de los índices de propuestos resultan estar asociados al riesgo de MFB, tanto en variable continua, como al dicotomizar para determinar grupos de riesgo.

Se observa que los resultados de los índices $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ asociados a la variable dicotomizada para el primer cuartil, su p-valor es $<0,05$ indicando una asociación estadísticamente significativa. En ambos casos el hazard ratio obtenido es menor que 1, lo cual refleja que a menor valor de índice obtenido, mayor riesgo tiene el paciente de sufrir MFB. En concreto, como se ha dicotomizado en base al primer cuartil, el 25% de los pacientes por debajo del umbral establecido se define como el grupo de alto riesgo.

Tal y como se ha mencionado en el caso de FA, definiendo el umbral de riesgo en el tercer cuartil, el Hazard Ratio asociado al índice BDC en MFB es mayor que 1, indicando que aquellos pacientes con un índice BDC mayor tienen una probabilidad de MFB 1.84 veces mayor que los pacientes de bajo riesgo. Por ello, a partir de este índice, somos capaces de discernir el grupo de alto riesgo (25% de los pacientes) en RS. Lo mismo pasa con el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$, e incluso en mayor medida, ya que el p-valor es más pequeño, lo que supone una mayor certitud, y el hazard ratio es más alto, lo cual implica una mayor probabilidad de sufrir MFB, en concreto 2.6 veces mayor que aquellos que están por debajo del umbral.

Al igual que en FA, los resultados del índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ no han resultado estar asociados al riesgo, ya que el p-valor han salido $>0,05$. Como se ha dicho antes, el índice propuesto a partir de los datos simulados no resulta estar asociado al riesgo cardiaco en pacientes reales.

A continuación se van a mostrar los resultados de aplicar el estimador Kaplan-Meier a los índices significativamente asociados al riesgo.

A vista de los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia, se pueden confirmar varios aspectos que se han mencionado anteriormente. Por ejemplo, en el caso de los índices $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ de la variable dicotomizada para el primer cuartil, cuyo hazard ratio es menor que 1 para MFB, se puede observar en las figuras 3.17 y 3.18 que el grupo de menor supervivencia pertenece al 25% de los pacientes por debajo del umbral establecido por el primer cuartil. Sucede lo mismo para el índice BDC para MSC, cuyo resultado tras aplicar el estimador Kaplan-Meier se puede ver en la figura 3.14.

Los índices BDC y $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ de la variable dicotomizada para el tercer cuartil en MFB, como se ha explicado, separa el grupo de alto riesgo, el cual, respecto a mayor índice, está asociado al riesgo ($HaR > 1$), hecho que se puede ver reflejado en las figuras 3.19 y 3.20, ya que el grupo perteneciente al 25% de la población, correspondiente a aquellos que superaron el umbral establecido por el tercer cuartil, presenta una supervivencia estadísticamente inferior respecto al resto de pacientes.

Es interesante resaltar que se han obtenido índices de riesgo cuya capacidad predictiva es apreciable tanto para sujetos con FA como para sujetos con SR.

Aparte de los resultados obtenidos teniendo en cuenta las deceleraciones del ritmo cardiaco, también se han realizado pruebas tomando como puntos ancla las aceleraciones del ritmo cardiaco, tal y como se hizo en estudios anteriores [25, 27]. Los

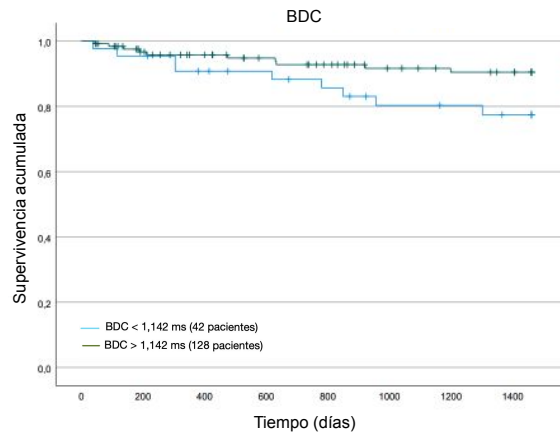


Figura 3.14: Curvas Kaplan-Meier para el índice BDC del primer cuartil en MSC en FA, Log-rank p-valor: 0,047.

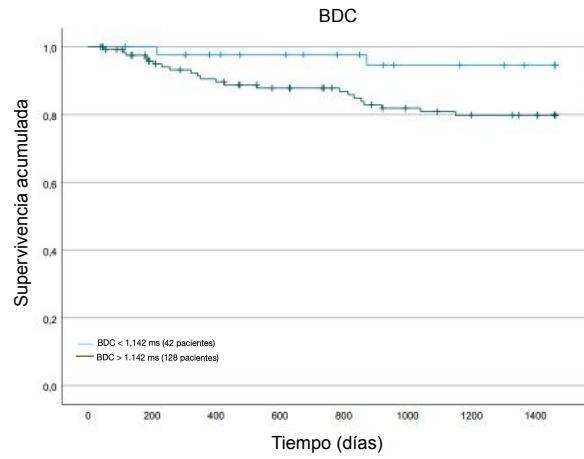


Figura 3.15: Curva Kaplan Meier para el índice BDC del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,038.

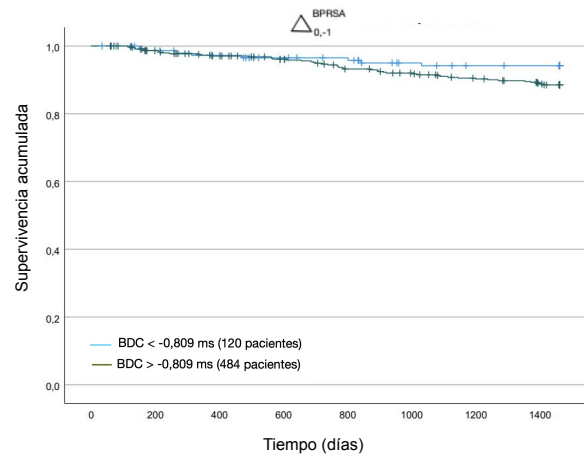


Figura 3.16: Curva Kaplan Meier para el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en RS, Log-rank p-valor: 0,075.

resultados obtenidos han quedado simétricos respecto a los obtenidos en deceleración, por lo tanto, no se ha incluido en el texto.

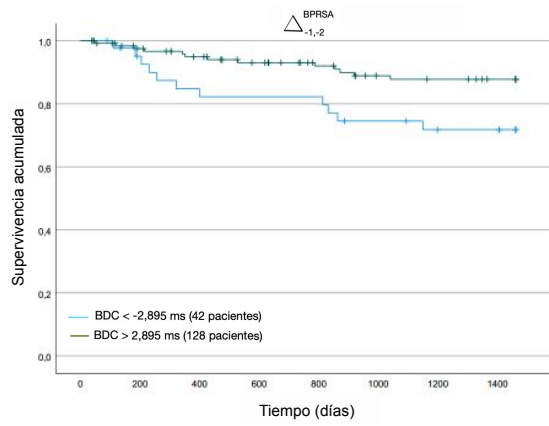


Figura 3.17: Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,017.

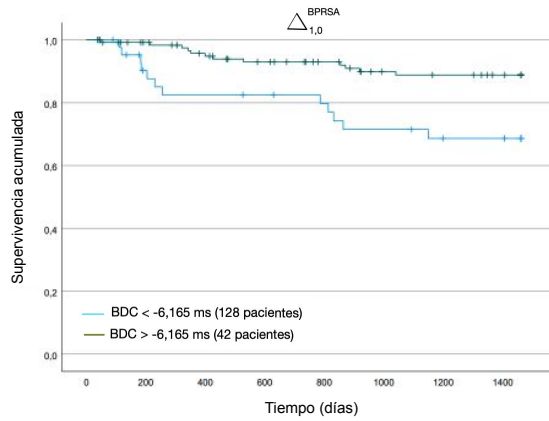
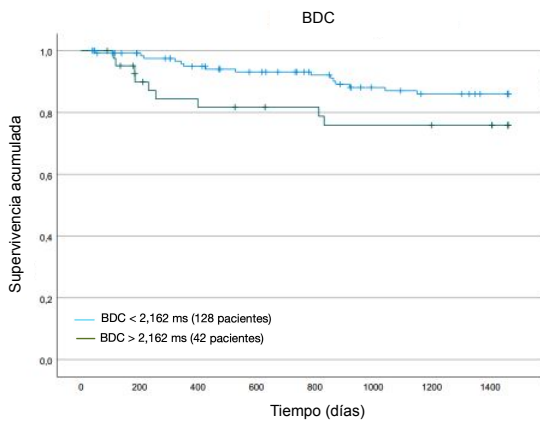
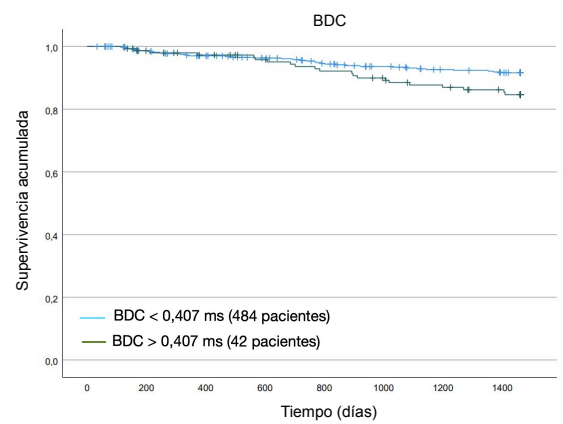


Figura 3.18: Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,002.



(a) FA, Log-rank p-valor: 0,085.



(b) RS, Log-rank p-valor: 0,025.

Figura 3.19: Curvas Kaplan-Meier para el índice BDC del tercer cuartil en MFB, en FA (a) y en RS (b).

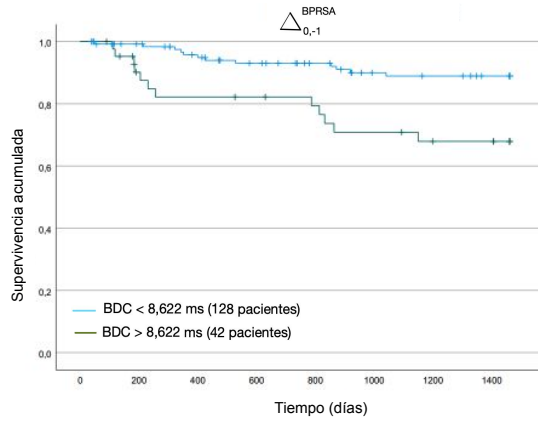
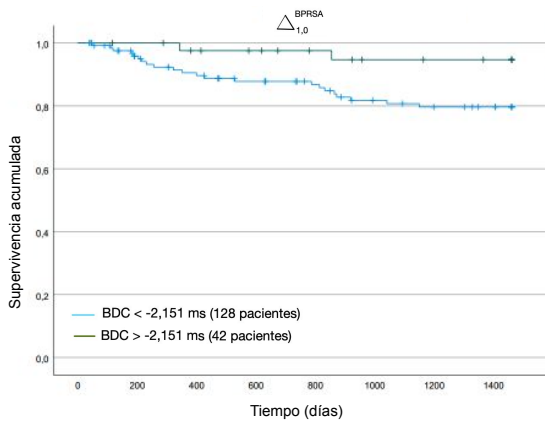
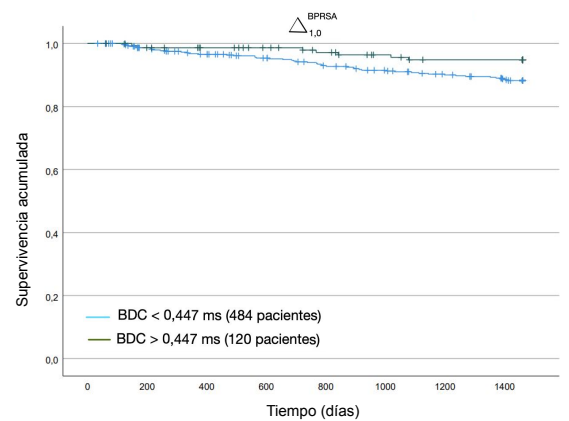


Figura 3.20: Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ del tercer cuartil en MFB en FA, Log Rank p-valor: 0,001.



(a) FA, Log-rank p-valor: 0,032.



(b) RS, Log-rank p-valor: 0,029.

Figura 3.21: Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ del tercer cuartil en MFB, en FA (a) y en RS (b).

Capítulo 4

Conclusiones y Líneas Futuras

4.1. Conclusiones

Como resultado de este TFG se han propuesto una serie de índices predictores de riesgo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante la aplicación de las técnicas PRSA y BPRSA sobre series RR y series QT, extraídas de registros Holter de la base de datos MUSIC. A través de los índices propuestos se ha estudiado la capacidad predictiva de riesgo de MSC y MFB en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto en ritmo sinusal como en fibrilación auricular.

En primer lugar, se ha llevado a cabo un estudio de simulación que ha permitido comprender mejor el funcionamiento de la técnica BPRSA. En el caso de datos simulados, se ha comprobado que la aplicación del índice propuesto $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ cuando es aplicado sobre las señales BPRSA obtenidas de las series QT simuladas presenta una dependencia clara con la constante de tiempo τ . En el capítulo 3 se ha representado la tendencia de los valores que toma el índice sobre las señales BPRSA cuando son simulados con los τ propuestos. Esta tendencia es claramente decreciente, pero no lineal sino exponencial, y es un resultado interesante, ya que sugiere que es posible utilizar índices basados en la señal BPRSA del QT para discernir entre las diferentes τ , y, por tanto, ser utilizado como índice de riesgo.

Mediante el uso de la regresión de Cox y el estimador Kaplan-Meier, se ha evaluado la capacidad predictiva mencionada.

Aunque no era el objetivo principal del estudio, se ha estudiado también la capacidad predictiva del índice Deceleration Capacity (DC), cuya asociación con la mortalidad ha sido ampliamente estudiada en ritmo sinusal (véase el TFG previo [32] y otros estudios [26]). Como era esperable, DC medido durante RS ha resultado asociado al riesgo de MFB, pero en este trabajo hemos podido comprobar el índice DC durante FA, hasta ahora no estudiado, no está asociado con ninguno de los dos tipos de muerte cardiovascular estudiados.

A vista de los resultados obtenidos en los índices propuestos para BPRSA, es claramente visible que estos índices resultan no estar asociados con el riesgo de MSC. El único índice donde hay una cierta asociación es el BDC para la variable dicotomizada por el primer cuartil en FA, ya que, aunque no tiene un p-valor $<0,05$, se acerca mucho al nivel de significación estadística. El hazard ratio menor que 1 nos indica que podríamos discernir el grupo de alto riesgo (25 % de los pacientes) asociado a un índice menor, cuya probabilidad de MSC es aproximadamente 2 veces mayor en ambos casos, FA y SR.

Como se ha dicho, en el caso de MFB se han obtenido varios resultados prometedores.

Es muy interesante y positivo el hecho de que ambos índices $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ sobre la variable dicotomizada para el primer cuartil hayan sido capaces de discernir un grupo de alto riesgo (25 % de los pacientes) para FA y SR, debido a que su hazard ratio es menor que 1 para ambas situaciones. Con estos resultados establecemos que a menor valor de los índices $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ y $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ para el primer cuartil, tanto en FA como en RS, más riesgo, asociado también al hecho de que valores mayores de τ (tiempos más lentos de adaptación del intervalo QT al intervalo RR), el cual es ya conocido que va asociado con un mayor riesgo arrítmico.

En el caso de usar el tercer cuartil como umbral de dicotomización, cabe destacar que los índices BDC y $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$, ya que tanto en FA como en SR han presentado un Hazard Ratio mayor que 1, han sido capaces de discernir el grupo de alto riesgo (25 % de los pacientes) de sufrir MFB. Por ello, establecemos que, valores más altos en el caso del índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$, suponen un mayor riesgo para el paciente de padecer MFB.

Los resultados de las curvas Kaplan-Meier confirman la capacidad predictiva de riesgo de los índices. En las situaciones de FA es mucho más discernible la curva. En cambio, en el caso de RS, las curvas no se separan tanto entre los grupos de alto y bajo riesgo.

Un resultado muy interesante es que los índices basados en la técnica BPRSA han dado resultados significativos tanto en ECGs grabados en ritmo sinusal como durante fibrilación auricular, pues ambos ritmos presentan un comportamiento eléctrico muy diferente, lo que hace que la mayor parte de los índices de riesgo propuestos en la literatura sean solamente válidos si se miden durante ritmo sinusal.

En general, el desarrollo de los índices de riesgo propuestos y el hecho de que hayan sido fructíferos al aplicar el análisis de Cox sobre FA y SR supone un resultado prometedor y la posibilidad de seguir trabajando sobre ellos.

4.2. Líneas Futuras

Como se ha explicado, algunos de los índices calculados sobre las señales BPRSA obtenidas a partir de series QT obtenidas mediante registros Holter de 24 horas han sido fructíferos.

En este trabajo se han estudiado por separado los subgrupos de pacientes en ritmo sinusal y fibrilación auricular. Al comprobarse que los índices propuestos son válidos en los dos casos, sería interesante poder cuantificar el valor predictivo en la población total, sin hacer distinción según el ritmo de base del paciente.

Como se ha mostrado en el anexo 1, para el caso de datos simulados se ha introducido un nuevo método de selección de anchor points considerando más de una muestra. Sin embargo, este método no se ha implementado sobre datos reales. Se debería realizar una comparación sobre los resultados cuando se aplica la versión original de la técnica PRSA, cuando se consideran un grupo de T muestras y el método que se acaba de comentar.

De la misma manera que se ha realizado el estudio sobre series RR y series QT medidas mediante registros Holter de 24 horas, se podría realizar un análisis del comportamiento de los índices por el día, por la noche o en determinados momentos a lo largo de las 24 horas. De esta manera, se podría comparar la capacidad predictiva a lo largo del día y en momentos específicos.

Finalmente, hay que decir que este trabajo se han evaluado la capacidad predictiva de los índices propuestos individualmente, pero valorar su interés clínico y ver lo que aportan respecto a otros índices clínicos, sería importante también realizar un estudio multivariado que tenga en cuenta tanto los índices aquí propuestos como otras variables e índices clínicos relevantes.

Capítulo 5

Bibliografía

- [1] Instituto Nacional de Estadística. El 24,3% de las defunciones se debieron a enfermedades del sistema circulatorio y el 22,8% a tumores. Technical report, October 2021.
- [2] Antoni Martínez-Rubio, Elisabet Pujol Iglesias, Manel Bonastre Thio, Elena Guilera Mas, and Josep Guindo Soldevila. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.*, 13:3–8, 2013.
- [3] Arthur C Guyton and John E Hall. *Textbook of medical physiology*. Saunders, 11 edition, 2007.
- [4] Pablo Laguna. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Academic Press, 2010.
- [5] Dr. Victor R. Navarro Machado Dr. Francisco de J. Valladares Carvajal Dr. Rafael Penichet Cortiza Dr. Carlos Castellón González Dr. Brandy Viera Valdés, Dra. Arelys Falcón Hernández. Arritmias cardíacas. *Revista de las Ciencias de la Salud de Cienfuegos*, 11, 2006.
- [6] Marta Pachón Iglesias and José Jalife. Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular. *Rev. Esp. Cardiol.*, 54(3):373–382, 2001.
- [7] A.C. Sumelzo Liso M. de la Cruz Ferrer I. Gil Romea J. Mozota Duarte M. Rivas Jiménez E. González Espallargás, S. Gimeno Pelegrín. Taquiarritmias. *Med. integral*, 38(8):333–339, 2001.
- [8] Cristina de Miguel. Nociones básicas de anatomía, fisiología y patología cardíaca: bradiarritmias y taquiarritmias. 2007.
- [9] Marta Pachón Iglesias and José Jalife. Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular. *Rev. Esp. Cardiol.*, 54(3):373–382, 2001.

- [10] Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, and ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 42(5):373–498, 2021.
- [11] J Díaz Guzmán. Ictus cardioembólico: epidemiología. *Neurologia*, 27:4–9, 2012.
- [12] Alba Martin-Yebra, Violeta Monasterio, Iwona Cygankiewicz, Antoni Bayes-de Luna, Enrico G Caiani, Pablo Laguna, and Juan Pablo Martinez. Post-ventricular premature contraction phase correction improves the predictive value of average t-wave alternans in ambulatory ECG recordings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 65(3):635–644, 2018.
- [13] Javier Eliecer Pereira Rodriguez, Gina Rincón González, and Damaris R. Niño Serrato. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. 2016.
- [14] Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J.*, 17(3):354–381, 1996.
- [15] Julia Ramírez García, Esther Pueyo Paules, and Pablo Laguna Lasaosa. Prediction of cardiac death risk by analysis of ventricular repolarization restitution from the electrocardiogram signal. 2017.
- [16] R Virmani, A P Burke, and A Farb. Sudden cardiac death. *Cardiovasc. Pathol.*, 10(5):211–218, 2001.
- [17] Antonio López Farré and Carlos Macaya Miguel. *Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico San Carlos y la fundación BBVA*. Editorial Nerea, S.A, 2009.

- [18] Antonio Carlos Pereira-Barretto, Fernando Bacal, and Denilson Campos de Albuquerque. Most heart failure patients die from pump failure: Implications for therapy. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 15(6):387–393, 2015.
- [19] G R Pai and J M Rawles. The QT interval in atrial fibrillation. *Br. Heart J.*, 61(6):510–513, 1989.
- [20] E Pueyo, P Smetana, M Malik, and P Laguna. Evaluation of QT interval response to marked RR interval changes selected automatically in ambulatory recordings. In *Computers in Cardiology, 2003*. IEEE, 2003.
- [21] E Pueyo, P Smetana, K Hnatkova, P Laguna, and M Malik. Time for QT adaptation to RR changes and relation to arrhythmic mortality reduction in amiodarone-treated patients. In *Computers in Cardiology*. IEEE, 2003.
- [22] C P Lau, A R Freedman, S Fleming, M Malik, A J Camm, and D E Ward. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc. Res.*, 22(1):67–72, 1988.
- [23] Esther Pueyo, Peter Smetana, Pere Caminal, Antonio Bayes de Luna, Marek Malik, and Pablo Laguna. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51(9):1511–1520, 2004.
- [24] Alba Martin-Yebra, Leif Sornmo, and Pablo Laguna. QT interval adaptation to heart rate changes in atrial fibrillation as a predictor of sudden cardiac death. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, PP:1–1, 2022.
- [25] Axel Bauer, Jan W Kantelhardt, Armin Bunde, Petra Barthel, Raphael Schneider, Marek Malik, and Georg Schmidt. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A*, 364:423–434, 2006.
- [26] Axel Bauer, Jan W Kantelhardt, Petra Barthel, Raphael Schneider, Timo Mäkikallio, Kurt Ulm, Katerina Hnatkova, Albert Schömig, Heikki Huikuri, Armin Bunde, Marek Malik, and Georg Schmidt. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*, 367(9523):1674–1681, 2006.
- [27] Jan W Kantelhardt, Axel Bauer, Aicko Y Schumann, Petra Barthel, Raphael Schneider, Marek Malik, and Georg Schmidt. Phase-rectified signal averaging

- for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos*, 17(1):015112, 2007.
- [28] Thomas Demming, Sarah Sandrock, Christian Kuhn, Laura Kotzott, Nihat Tahmaz, and Hendrik Bonnemeier. Deceleration capacity: A novel predictor for total mortality in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.*, 221:289–293, 2016.
- [29] Martin Duckheim, Charlotte Bensch, Linn Kittlitz, Nin Götz, Katharina Klee, Patrick Grogga-Bada, Lars Mizera, Meinrad Gawaz, Christine Zuern, and Christian Eick. Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: DC predicts mortality of patients undergoing TAVI. *Clin. Cardiol.*, 40(10):919–924, 2017.
- [30] Petros Arsenos and George Manis. Deceleration capacity of heart rate: Two new methods of computation. *Biomed. Signal Process. Control*, 14:158–163, 2014.
- [31] Andrius Petrenas, Vaidotas Marozas, Andrius Sološenko, Raimondas Kubilius, Jurgita Skibarkiene, Julien Oster, and Leif Sörnmo. Electrocardiogram modeling during paroxysmal atrial fibrillation: application to the detection of brief episodes. *Physiol. Meas.*, 38(11):2058–2080, 2017.
- [32] Alberto Corrales Ruiz. Caracterización de índices de variabilidad del ritmo cardíaco basados en el promediado de señal rectificadas en fase (prsa) en registros holter. Trabajo fin de grado, Universidad de Zaragoza, 2018.
- [33] Axel Bauer, Petra Barthel, Alexander Müller, Jan Kantelhardt, and Georg Schmidt. Bivariate phase-rectified signal averaging—a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals. *J. Electrocardiol.*, 42(6):602–606, 2009.
- [34] Cristina Pérez, Esther Pueyo, Juan Pablo Martínez, Jari Viik, and Pablo Laguna. Characterization of impaired ventricular repolarization by quantification of qt delayed response to heart rate changes in stress test. In *2020 Computing in Cardiology*, pages 1–4, 2020.
- [35] IBM. Análisis de regresión de cox. <https://www.ibm.com/docs/es/spss-statistics/saas?topic=statistics-cox-regression-analysis>, Septiembre 2022.
- [36] Roche Pacientes. Interpretación de resultados del ensayo clínico. <https://rochepacientes.es/ensayos-clinicos/interpretacion-resultados.html>, Septiembre 2022.

- [37] IBM. Análisis de supervivencia de kaplan-meier. <https://www.ibm.com/docs/es/spss-statistics/saas?topic=statistics-kaplan-meier-survival-analysis>, Septiembre 2022.
- [38] Aicko Y Schumann, Jan W Kantelhardt, Axel Bauer, and Georg Schmidt. Bivariate phase-rectified signal averaging. *Physica A*, 387(21):5091–5100, 2008.
- [39] D P Zipes and H J Wellens. Sudden cardiac death. *Circulation*, 98(21):2334–2351, 1998.
- [40] M Malik, P Färbom, V Batchvarov, K Hnatkova, and A J Camm. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 87(3):220–228, 2002.

Lista de Figuras

1.1.	Anatomía del corazón y flujo sanguíneo a través de ventrículos y aurículas. Extraída de [3].	2
1.2.	Definición de las principales ondas presentes en el electrocardiograma y su duración. Extraída de [4]	4
1.3.	Comparación de la tasa de muerte debido a MFB y MSC en un estudio de 2507 pacientes con insuficiencia cardíaca. Extraída de [18]	8
2.1.	Selección de los puntos ancla de las series RR extraídas mediante los Holter 24 horas. En azul se muestran los puntos ancla seleccionados cuando el ritmo cardiaco se decelera y en rojo cuando el ritmo cardiaco se acelera.	13
2.2.	Selección puntos ancla en la señal trigger (series RR) y su traslación a la señal target (series QT)	15
2.3.	Modelo utilizado para la generación de los intervalos QT a partir del promediado de los intervalos RR precedentes.	16
2.4.	Determinación de la ventana efectiva de 5 minutos para el promediado exponencial de los intervalos RR. La línea gruesa muestra la distribución de los pesos y la línea de puntos la suma acumulativa. Extraída de [23] .	17
2.5.	Serie de RR obtenidas de un registro Holter de 24 horas (a). Series QT generadas mediante el modelo presentado para los valores de τ propuestos a partir de la serie de RR anterior (b).	18
2.6.	Selección de las muestras de la señal BPRSA en fibrilación auricular para el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$	19
3.1.	(a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS y (b) la señal PRSA correspondiente. . . .	24
3.2.	Representación de señales PRSA de dos registros, en los que se observan diferencias importantes de morfología.	25

3.3.	Representación (a) de las series de QT generadas en RS a partir de la serie de RR anterior, para diferentes valores de τ y (b) las señales BPRSA obtenidas al aplicar el promediado. Se ha eliminado la respectiva media de cada una de ellas para que se pudieran ver representadas todas juntas.	26
3.4.	(a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal PRSA obtenida.	27
3.5.	Representación (a) de las series de QT generadas en FA a partir de la serie de RR anterior, para diferentes valores de τ y (b) las señales BPRSA obtenidas al aplicar el promediado. Se ha eliminado la respectiva media de cada una de ellas para que se pudieran ver representadas todas juntas.	28
3.6.	Señal BPRSA cuyo comportamiento posterior al punto ancla tiene una tendencia decreciente.	29
3.7.	Resultado de aplicar el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ sobre las señales BPRSA de los registros de FA con los diferentes valores de τ	30
3.8.	Resultado de aplicar el índice $\Delta_{1,-1}^{BPRSA}$ sobre las señales BPRSA de los registros de RS con los diferentes valores de τ	30
3.9.	(a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS del estudio MUSIC y (b) señal PRSA obtenida.	31
3.10.	(a) Serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en RS del estudio MUSIC y (b) señal BPRSA obtenida.	32
3.11.	(a) Serie RR extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal PRSA obtenida.	34
3.12.	(a) Serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA y (b) señal BPRSA obtenida.	35
3.13.	Señal BPRSA obtenida de una serie QT extraída de un registro Holter de un paciente con insuficiencia cardiaca en FA en la cual el valor mínimo de la muestra central no corresponde a la misma muestra.	36
3.14.	Curvas Kaplan-Meier para el índice BDC del primer cuartil en MSC en FA, Log-rank p-valor: 0,047.	40
3.15.	Curva Kaplan Meier para el índice BDC del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,038.	41
3.16.	Curva Kaplan Meier para el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en RS, Log-rank p-valor: 0,075.	41
3.17.	Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{-1,-2}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,017.	42

3.18. Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ del primer cuartil en MFB en FA, Log-rank p-valor: 0,002.	42
3.19. Curvas Kaplan-Meier para el índice BDC del tercer cuartil en MFB, en FA (a) y en RS (b).	42
3.20. Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{0,-1}^{BPRSA}$ del tercer cuartil en MFB en FA, Log Rank p-valor: 0,001.	43
3.21. Curvas Kaplan-Meier para el índice $\Delta_{1,0}^{BPRSA}$ del tercer cuartil en MFB, en FA (a) y en RS (b).	43
A.1. Señal PRSA con dos muestras anteriores consecutivas menores que la actual.	64
A.2. Señal PRSA con tres muestras anteriores consecutivas menores que la actual.	64
A.3. Señal PRSA con dos muestras anteriores consecutivas menores que la actual.	65
A.4. Señal PRSA con tres muestras anteriores consecutivas menores que la actual.	65

Lista de Tablas

2.1. Datos clínicos correspondientes a los 171 pacientes que sufren fibrilación auricular y a los 651 en ritmo sinusal de los 992 totales del estudio MUSIC. Extraído de [24, 12]	11
3.1. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre variable continua, para muerte súbita cardiaca (MSC) y muerte por fallo de bomba (MFB) en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.	36
3.2. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte súbita cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.	37
3.3. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.	37
3.4. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre variable continua, para muerte subita cardiaca y muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal.	38
3.5. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte subita cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal.	38
3.6. Modelo univariado de Cox de los índices propuestos aplicados sobre la variable dicotomizada por el primer cuartil y el tercer cuartil, para muerte por fallo de bomba en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.	39

