



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS  
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA  
SECCIÓN DE BIOELECTRÓNICA

Desarrollo de algoritmos para la medición automática y análisis de  
la dispersión del intervalo QT en sujetos normales y pacientes  
renales durante tratamiento de hemodiálisis

**Tesis que presenta**

María de Lourdes Corzo Cuesta

**para obtener el Grado de**

**Maestra en Ciencias**

**en la Especialidad de**

Ingeniería Eléctrica

**Director de la Tesis:** Dr. Carlos Alvarado Serrano

## **AGRADECIMIENTOS**

A CONACYT (México) por el apoyo económico brindado durante dos años para solventar mis estudios.

Al Dr. Carlos Alvarado Serrano quien me apoyó en todo momento y de quien es la idea de este trabajo, por sus consejos y orientación, por sus códigos de detección ECG, por facilitarme la información necesaria, todo el material de trabajo, y sobre todo por su paciencia.

A mi familia, padres y hermana, por su paciencia, comprensión y apoyo al venir a otra ciudad a estudiar la maestría.

A los doctores de la sección de Bioelectrónica por compartir su conocimiento sin ningún recelo y a mis compañeros de quienes aprendí mucho y fueron un gran apoyo en momentos difíciles.

Al personal administrativo del departamento y la sección por su atención para realizar los trámites necesarios durante dos años.

Finalmente a mis profesores de las etapas académicas anteriores, porque gracias a ellos pude formar parte de este centro tan prestigioso, CINVESTAV.

# Contenido

RESUMEN .....	i
ABSTRACT .....	ii
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Planteamiento del problema.....	1
1.2 Objetivos .....	4
1.2.1 Objetivo general.....	4
1.2.2 Objetivos específicos.....	4
1.3 Estructura de la tesis.....	5
<b>2 ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE.....</b>	<b>6</b>
2.1 El electrocardiograma .....	6
2.1.1 Anatomía del corazón.....	7
2.1.2 Origen de la actividad eléctrica del corazón .....	9
2.1.3 El sistema de conducción del corazón.....	11
2.1.4 Intervalos del ECG.....	13
2.1.5 Complejos electrocardiográficos normales .....	15
2.1.6 Derivaciones electrocardiográficas .....	17
2.2 Sistema nervioso autónomo .....	21
2.3 Fisiología y anatomía renal .....	23
2.3.1 Riñón diabético .....	25
2.4 Hemodiálisis.....	26
2.5 Efecto de la hemodiálisis en los parámetros electrocardiográficos .....	27
<b>3 DETECCIÓN DE PUNTOS CARACTERÍSTICOS DE LA ACTIVIDAD VENTRICULAR DEL ECG EN DERIVACIONES QUASIORTOGONALES.....</b>	<b>30</b>
3.1 Introducción.....	30
3.2 Transformada wavelet.....	31
3.3 Lectura del ECG.....	36
3.4 Desarrollo.....	38
3.4.1 Detección de tipos de complejo QRS y polaridad de la onda T .....	40

3.4.2	Detección de puntos característicos del complejo QRS y onda T .....	49
3.4.2.1	Detección del complejo QRS .....	50
3.4.2.2	Detección del inicio y final del complejo QRS .....	52
3.4.2.3	Detección del pico y final de la onda T .....	54
3.4.3	Eliminación de latidos ectópicos .....	56
3.5	Validación y resultados .....	58
3.5.1	Resultados.....	59
4	ANÁLISIS DE LA DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT EN SUJETOS NORMALES Y PACIENTES RENALES DURANTE HEMODIÁLISIS .....	61
4.1	Introducción.....	61
4.2	QTd en sujetos sanos y en pacientes con IRC .....	65
4.2.1	Sujetos y adquisición de datos .....	65
4.2.2	Procesamiento y análisis de datos .....	65
4.2.3	Resultados.....	66
4.3	QTd en pacientes durante hemodiálisis .....	67
4.3.1	Lectura de registros ECG .....	67
4.3.2	Procesamiento y análisis de datos .....	69
4.3.3	Resultados.....	70
5	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	86
	REFERENCIAS.....	88
	ANEXO Artículo publicado en la <i>13th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE 2016)</i> .....	93

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) acelerada es una complicación frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) durante el tratamiento de hemodiálisis (HD). Estos pacientes tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal y muestran mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) principalmente de arritmias ventriculares complejas. El estudio de los cambios en el ECG y de la variación anormal de las duraciones de su intervalo de repolarización ventricular QT, en estas condiciones, es de gran importancia, debido a que varios estudios clínicos han demostrado que su prolongación y el aumento de su variabilidad espacial o dispersión son índices de inestabilidad eléctrica y están considerados como factores de riesgo de arritmias ventriculares malignas en pacientes post-infarto de miocardio. En esta tesis se presenta el desarrollo de algoritmos basados en la transformada wavelet para la medición automática de la dispersión del intervalo QT y su aplicación para el análisis de sus características en sujetos normales y en pacientes renales durante tratamiento de HD.

Los algoritmos desarrollados en Matlab® detectan el inicio del complejo QRS y el final de la onda T para medir el intervalo QT en las derivaciones cuasiortogonales DI, aVF y V2. La exactitud de dichos algoritmos ha sido validada con 15 registros de la base de datos QT (QTDB) que incluye registros de la base de datos de arritmias del MIT-BIH, los cuales cuentan con anotaciones manuales, mediante la comparación de los resultados de los algoritmos con las anotaciones de un experto cardiólogo, demostrando que el error obtenido ( $5.8 \pm 8.6$  para el inicio de Q, y  $7 \pm 15.1$  para el final de T) se encuentra dentro del rango de tolerancia definido por expertos.

El algoritmo ha sido aplicado a dos estudios. En el primero se ha evaluado la dispersión de QT (QTd) en registros de 7 sujetos normales (QTd de  $21.42 \pm 11.69$  ms) y 7 pacientes con IRC (QTd de  $67.70 \pm 28.01$  ms), ambos de la base de datos de ECG diagnóstico PTB, y los resultados obtenidos muestran que el algoritmo es efectivo para diferenciar ambos grupos ( $p=0.004$ ). En el segundo estudio se ha analizado la QTd en 5 pacientes con IRC antes (pre-HD), durante y después (post-HD) de HD, cuyos registros pertenecen a la base de datos E-HOL-12-0051-016 de la Universidad de Rochester. Los resultados obtenidos al comparar la QTd en las diferentes etapas de la HD, es que ésta aumenta en la etapa post-HD ( $69.81 \pm 18.92$  ms) a comparación de la etapa pre-HD ( $55.31 \pm 17.92$  ms), incrementando así el riesgo de arritmias ventriculares.

## ABSTRACT

Accelerated cardiovascular disease (CVD) is a common complication in patients with chronic renal failure (CKD) during hemodialysis (HD) treatment. These patients are more likely to die from cardiovascular causes than to progress to end-stage renal failure and show a higher prevalence of ischemic heart disease (IC), mainly complex ventricular arrhythmias. The study of changes in ECG and of abnormal variation in the durations of its QT ventricular repolarization interval in these conditions is important because several clinical studies have shown that its prolongation and increased spatial variability or dispersion are indices of electrical instability and they are considered as risk factors for malignant ventricular arrhythmias in post-myocardial infarction patients. This thesis presents the development of algorithms based on the wavelet transform for the automatic measurement of QT interval dispersion and its application for the analysis of its characteristics in normal subjects and in renal patients during HD treatment.

The algorithms developed in Matlab® detect the start of the QRS complex and the end of the T wave to measure the QT interval in the quasi-orthogonal leads DI, aVF and V2. The accuracy of these algorithms has been validated with 15 QTDB records, which include records of the MIT-BIH arrhythmia database, which have manual annotations, by comparing the results of the algorithms with the annotations of an expert cardiologist, demonstrating that the error obtained ( $5.8 \pm 8.6$  for the start of Q, and  $7 \pm 15.1$  for the end of T) is within the tolerance range defined by experts.

The algorithm has been applied in two studies. In the first one, the QT dispersion (QTd) was evaluated in 7 normal subjects (QTd:  $21.42 \pm 11.69$  ms) and 7 patients with CKD (QTd:  $67.70 \pm 28.01$  ms), both from the diagnostic ECG database PTB, and the results obtained show that the algorithm is effective to differentiate both groups ( $p = 0.004$ ). In the second study, QTd was analyzed in 5 patients with CKD before (pre-HD), during and after (post-HD) HD, whose records belong to the E-HOL-12-0051-016 database of The University of Rochester. The results obtained when comparing the QTd in the different stages of the HD, is that it increases in the post-HD stage ( $69.81 \pm 18.92$  ms) compared to the pre-HD stage ( $55.31 \pm 17.92$  ms), thus increasing the risk of ventricular arrhythmias.

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Planteamiento del problema

La insuficiencia renal crónica (IRC), es una enfermedad irreversible de ambos riñones en la que el organismo pierde la capacidad de filtrar las sustancias tóxicas de la sangre, y es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Las personas que la sufren requieren tratamiento de sustitución de la función renal (diálisis o trasplante) para conservar la vida. Debido a que la enfermedad renal crónica (ERC) está relacionada con un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular, las sociedades científicas *American Heart Association* (AHA) y *National Kidney Foundation* (NKF) han recomendado que sea considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) [1, 2].

Según datos del INEGI y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar en causas de defunción en México, ya que causaron 116 mil muertes durante el 2013, siendo las enfermedades isquémicas del corazón las principales en la categoría anterior. Las enfermedades renales ocupan el noveno lugar en enfermedades más comunes en México causando 12 mil fallecimientos durante el 2013. En México existen entre 8 y 9 millones de personas con insuficiencia renal, de las cuales entre 100 mil y 130 mil requieren diálisis [3]. La diabetes mellitus ocupa el segundo lugar en causas de defunción en México, causando 98 mil muertes durante el 2015 [3].

La enfermedad cardiovascular (ECV) acelerada es una complicación frecuente de la enfermedad renal (ER). La ERC propicia la hipertensión y la dislipidemia, los que a su vez pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia renal. Además, la nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados [4]. El riesgo de enfermedad cardiovascular, retinopatía, y otras complicaciones de la diabetes es mayor en pacientes con enfermedad renal diabética

que en los pacientes diabéticos sin enfermedad renal [1]. Por lo tanto, la IRC se asocia con un significativo incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CV) al margen de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la concentración de lipo-proteínas y el hábito tabáquico, hasta el punto de que se le considera FRCV independiente, según la NKF, la AHA y el *Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* [5].

La reducción del filtrado glomerular (FG) predice la incidencia de episodios isquémicos, porque refleja más probabilidad de muerte por proceso CV que por insuficiencia renal, en parte por no recibir el tratamiento cardioprotector adecuado al riesgo. La mitad de los pacientes con insuficiencia renal avanzada o terminal (IRT) mueren por causa CV [5]. Este proceso progresa a través de varios mecanismos como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de placas de ateroma [4]. El 40% de los pacientes que inician tratamiento de hemodiálisis (HD) tienen afección coronaria y el 85%, alteraciones en la estructura y/o la función del ventrículo izquierdo (VI) [5].

Los eventos cardiovasculares mencionados anteriormente, son la causa más común de morbilidad y mortalidad en pacientes en HD, debido a que los rápidos cambios en el volumen y la concentración de electrolitos después de la HD pueden causar arritmias malignas. El aumento del voltaje en las ondas del electrocardiograma (ECG), como el complejo QRS y las ondas P y T se ha atribuido al aumento de la impedancia de transferencia del cuerpo mediante la extracción de líquido después de la HD. Además se ha demostrado que el incremento en la longitud y en la duración de la onda T se debe a la HD [6].

Los mecanismos mencionados anteriormente están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas lo que abre la posibilidad de utilizarlos como marcadores de futuros episodios clínicos [5]. Para el



diagnóstico, pronóstico y tratamiento en este tipo de pacientes, el uso y desarrollo de técnicas no invasivas como la electrocardiografía abre una perspectiva útil. En estos pacientes, uno de los cambios en el ECG que tiene implicaciones clínicas, es la variación anormal de las duraciones de sus intervalos como el RR y QT, por lo que es importante su análisis.

El intervalo QT se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. La importancia de la detección del intervalo de repolarización QT del ECG radica en que es un parámetro electrocardiográfico que refleja la duración de los procesos de despolarización y repolarización ventricular. Por un lado, la onda Q es la deflexión inicial negativa producida por la despolarización ventricular y la onda T es la deflexión producida por la repolarización ventricular. Varios estudios clínicos han demostrado que la prolongación [7, 8] y el aumento de la variabilidad espacial [9, 10] y temporal [11, 12] del intervalo QT son índices de inestabilidad eléctrica y están considerados como factores de riesgo de arritmias ventriculares malignas en pacientes post-infarto de miocardio.

Los pacientes con HD presentan un incremento en la duración del intervalo QT y en su dispersión (QTd), por lo que estas anomalías en la repolarización ventricular podrían tener implicaciones clínicas en relación al incremento del riesgo de generar arritmias ventriculares malignas o muerte súbita [6, 13-16].

Para realizar un análisis más exacto del intervalo QT y su dispersión en pacientes durante la HD es necesario considerar los cambios en la morfología de la señal, ya que, como se explicó anteriormente, existen incrementos en el voltaje, en la longitud y duración de las ondas y, por lo tanto, cambios en la morfología de la señal en diferentes derivaciones del ECG, que no pueden analizarse con un algoritmo diseñado para la detección de puntos característicos de señales ECG de sujetos sanos sin mayores variaciones y que considera únicamente las morfologías principales y normales.

Por lo mencionado anteriormente, en esta tesis se pretende desarrollar algoritmos automáticos que realicen, en primera instancia, la detección del tipo de complejo QRS y onda T, y posteriormente ajuste un algoritmo de detección de los puntos característicos, dependiendo de la morfología de la señal, que permitan la medición del intervalo QT, para caracterizar su variabilidad espacial en sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal, antes, durante y después del tratamiento de HD.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo general**

Desarrollo de algoritmos para la medición automática y análisis de la dispersión del intervalo QT en sujetos normales y pacientes renales durante tratamiento de HD.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Acondicionamiento y lectura de registros de ECG de las bases de datos: PTB, MIT-BIH, QT y E-HOL-12-0051-016.
- Desarrollo de un algoritmo generalizado multi-derivaciones para la detección de diversos tipos de morfologías del complejo QRS y la onda T del ECG.
- Desarrollo de algoritmos de detección de tipo de complejo QRS y polaridad de la onda T.
- Adaptación de algoritmos de detección automática de puntos característicos del complejo QRS y onda T ajustados a su tipo de onda y validación en registros de la base de datos QT.
- Caracterización de la variabilidad espacial del intervalo QT en sujetos normales y pacientes renales antes, durante y después del tratamiento de HD.

### **1.3 Estructura de la tesis**

La tesis está dividida en cinco capítulos. En el primer capítulo de introducción se aborda el planteamiento del problema y los objetivos de la tesis. En el segundo capítulo, se detallan los antecedentes y el estado del arte, donde se abordan los siguientes temas: Electrocardiografía, sistema nervioso autónomo y su relación con el corazón, anatomía y fisiología renal, efectos cardiovasculares en pacientes con IRC y HD. En el tercer capítulo se plantea la solución propuesta y se presenta el desarrollo de cada una de las etapas de los algoritmos desarrollados en esta tesis, así como su validación. En el capítulo cuatro se muestra la aplicación de los algoritmos al análisis de la variabilidad espacial del intervalo QT en sujetos normales y pacientes renales en HD. Y finalmente, en el capítulo cinco se exponen la discusión y las conclusiones de esta tesis.

## 2 ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE

### 2.1 El electrocardiograma

El cuerpo humano genera sus propias señales eléctricas, las cuales contienen información útil sobre las funciones que realizan los sistemas. El registro gráfico de las señales eléctricas producidas por el corazón se llama electrocardiograma (ECG). Dichas señales son los potenciales bioeléctricos que son potenciales iónicos producidos cuando los músculos cardiacos se despolarizan en respuesta a impulsos eléctricos generados por las células marcapasos, después de la despolarización, los músculos se contraen y bombean la sangre a través del cuerpo. La señal ECG puede ser medida entre dos puntos de la superficie del cuerpo mediante transductores (electrodos) que convierten los potenciales iónicos en corrientes eléctricas. Mediante el ECG es posible obtener ciertas características del corazón como su ritmo, si existen bloqueos en los conductos e incluso la ubicación de una lesión isquémica [17, 18].

En la Fig. 2.1 se puede observar la forma de onda más común del ECG de una persona normal que está compuesta por ondas, segmentos e intervalos. Las ondas que se presentan en el ECG están denotadas con las letras P, Q, R, S, T y U. Los segmentos son intervalos de tiempo entre ondas, por ejemplo, el segmento PR es el tiempo comprendido entre la onda P y la onda R, y el segmento ST es el tiempo transcurrido entre la onda S y la onda T. Los intervalos son duraciones de tiempo que comprenden ondas y segmentos, por ejemplo, el intervalo QT que incluye las ondas Q, R, S, T y el segmento ST, y el intervalo PR, que está compuesto por la onda P y el segmento PR. El punto J es la unión del final del complejo QRS y el segmento ST [17, 18]. Según la aplicación, en electrocardiografía convencional se pueden utilizar diferentes anchos de banda para la adquisición de la señal ECG. El Comité de Cardiología de la AHA recomienda que el ancho de banda para adquirir el ECG estándar de 12 derivaciones en un paciente en reposo sea de 0.05 Hz a 100 Hz con una frecuencia de muestreo ( $f_m$ ) de 500 Hz [17, 19].

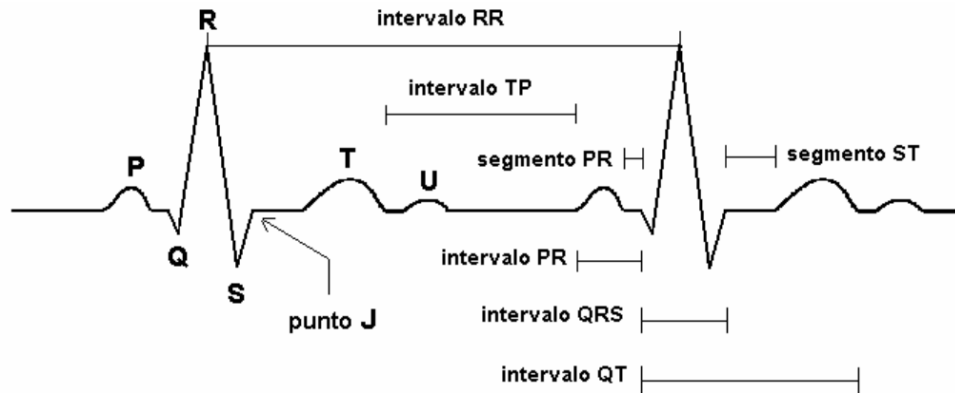
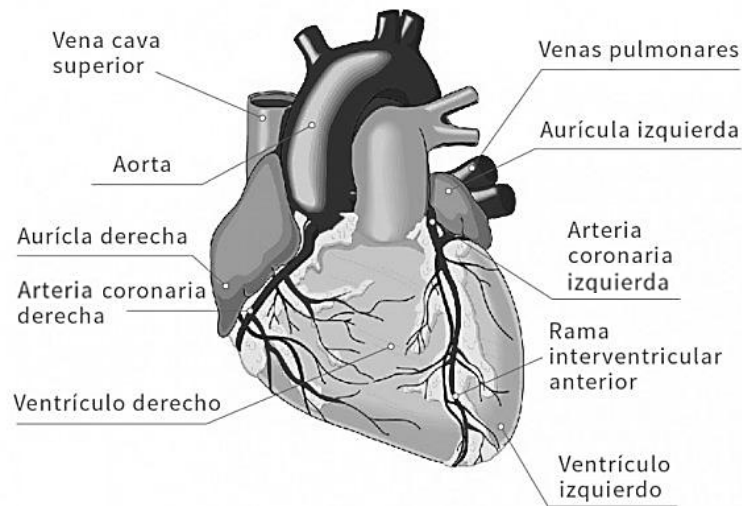


Fig. 2.1 Ondas, intervalos y segmentos del ECG [17].

### 2.1.1 Anatomía del corazón

El corazón humano es un órgano central de impulsión y está compuesto por dos mitades diferenciadas. En cada una de estas mitades hay dos cavidades: una aurícula y un ventrículo. Ambas mitades están separadas por un tabique y cada una de las aurículas se comunica con el ventrículo correspondiente mediante un orificio provisto de válvulas, que aseguran que la circulación sanguínea se lleve a cabo en un sólo sentido, en cada mitad del corazón respectivamente. A las aurículas llegan las venas y de los ventrículos parten las arterias (como se muestra en la Fig. 2.2) [20].

Las cavidades izquierdas son las encargadas de mantener la circulación mayor o sistémica; y las cavidades derechas mantienen la circulación menor o pulmonar. Las aurículas contribuyen al llenado de los ventrículos, que tienen como función principal mantener la presión en cada circuito de la circulación sanguínea. La circulación sistémica es un sistema de presión elevada y en la circulación pulmonar se manejan presiones menores, es por ésto que el ventrículo izquierdo, generalmente, está más desarrollado y posee más masa muscular que el ventrículo derecho [20].



**Fig. 2.2** Estructura anatómica del corazón [21] .

El corazón es un músculo hueco con cavidades por las cuales circula la sangre. Está formado por un músculo llamado miocardio, que a su vez está cubierto interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio. El corazón está rodeado por un conjunto fibroso que lo separa de los órganos vecinos, llamado pericardio. Cuando se relaja (diástole), atrae hacia sí la sangre que circula en las venas, y cuando se contrae (sístole) expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o tronco pulmonar [20].

El sistema de conducción eléctrica del corazón juega un papel muy importante en la realización de las actividades mecánicas del corazón. Las contracciones auriculares y ventriculares, que contribuyen a la eficacia del trabajo de bombeo del corazón, deben ser realizadas en una secuencia específica y con un intervalo apropiado. Esta coordinación es posible gracias al sistema de conducción eléctrica del corazón que se encarga de iniciar y transmitir los impulsos eléctricos que controlan esa actividad. Finalmente, lo que se puede visualizar en el ECG es dicha actividad eléctrica generada en el corazón [17].

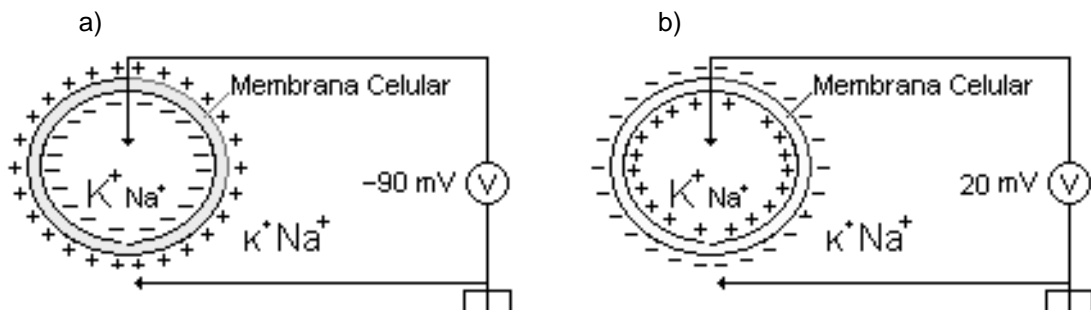
### 2.1.2 Origen de la actividad eléctrica del corazón

Las células del miocardio producen un potencial eléctrico que a su vez genera la actividad eléctrica del corazón. Cada célula del miocardio está rodeada por una membrana semipermeable, que es una entidad anatómica, química y eléctrica. Dicha membrana separa el fluido extracelular e intracelular y permite que cada uno tenga diferentes concentraciones iónicas. Debido a lo anterior, se generan gradientes electroquímicos a través de la membrana debido a la difusión y a mecanismos de transporte activos. Los iones encargados de generar la actividad eléctrica son principalmente sodio, potasio, calcio y cloruro, aunque los más difusibles son sodio y potasio [17, 22].

La concentración de iones positivos de sodio en el líquido intercelular externo de la célula es mucho mayor que en su interior, lo que provoca que el exterior de la célula sea más positivo. Ésto se debe a una característica importante de la membrana semipermeable, la cual permite la entrada de iones de potasio y bloquea a los de sodio. Debido a este desbalance, los iones intentan un equilibrio en la carga eléctrica entre el interior y el exterior de la célula, por lo que entran iones positivos de potasio adicionales provocando una diferencia de potencial a través de la membrana, negativo en el interior y positivo en el exterior [17].

Como se observa en la Fig. 2.3 (a), durante el potencial de reposo, la célula está polarizada y no es estimulada, por lo que la resistencia de dicha membrana impide el flujo de iones a través de ella, provocando una diferencia de concentraciones iónicas que dan como resultado un potencial eléctrico negativo en su interior (-80 mV a -90 mV) [17, 23].

Cuando se estimula la célula miocárdica, se despolariza, invirtiéndose la distribución de iones y pasa a estar cargada positivamente, ya que el exterior de la célula adquiere una carga negativa y el interior una positiva (Fig. 2.3 (b)). Durante este estado la célula presenta un potencial llamado potencial de acción (20 mV



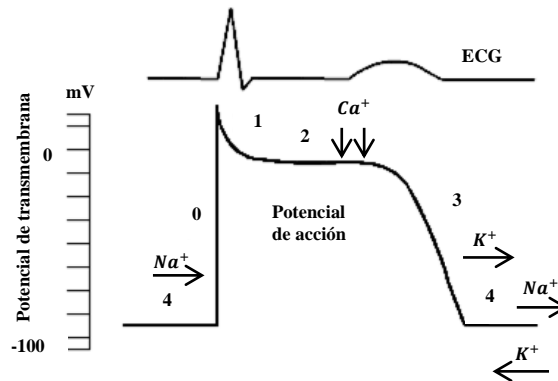
**Fig. 2.3** Célula del miocardio (a) polarizada y (b) despolarizada [17].

aproximadamente). La excitación de la célula se puede dar de forma espontánea o a consecuencia de un estímulo externo químico, mecánico, pero sobre todo, eléctrico [17].

Finalmente la célula se repolariza adquiriendo su potencial de reposo, mediante el proceso conocido como bomba de sodio y potasio, que expulsa los iones de sodio al exterior y reintegra los iones de potasio que salieron de la célula en las fases anteriores. Posteriormente existe un periodo llamado refractario en el que no se puede excitar nuevamente la célula [17].

Como se observa en la Fig. 2.4, el potencial de acción puede ser descrito por fases (0, 1, 2, 3 y 4). Durante la fase 0 se produce la despolarización de la célula debido a la apertura de los canales lentos de calcio. Las fases 1, 2 y 3 representan la repolarización de la célula. Durante la fase 1, también conocida como repolarización inicial, la célula pierde cargas positivas y regresa a un equilibrio eléctrico neutro, donde el potencial intracelular es casi cero, debido a que la membrana no permite el paso de los iones de sodio al interior, los iones de potasio salen y los de cloro entran. La fase 2, o fase de meseta, es un estado de equilibrio en el que el potencial eléctrico se mantiene neutro a causa de los iones de potasio que salen y los de calcio que entran. Durante la fase 3, o repolarización, el potencial de acción regresa a su estado inicial de reposo, es decir, la célula vuelve a polarizarse, o a tener una carga negativa, debido a la salida de los iones de potasio. La fase 4 representa la diástole eléctrica, que es un estado de polarización con un potencial eléctrico negativo en su interior (-90 mV aproximadamente) [17].





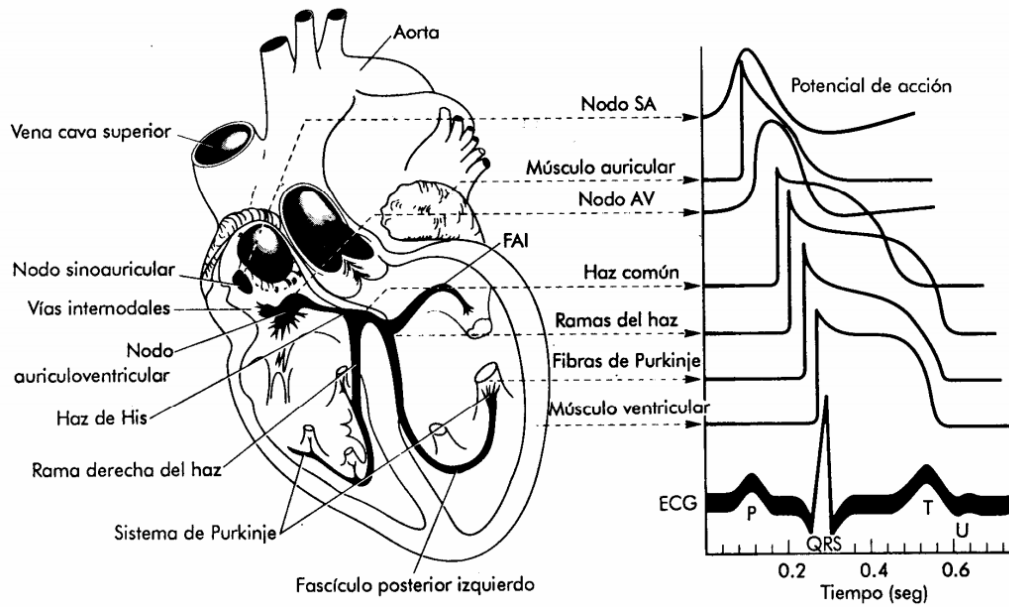
**Fig. 2.4** Fases del potencial de acción cardíaco [24].

El periodo refractario abarca las fases 0, 1, 2 y parte de la 3, tiempo en el que las células cardíacas son inexcitables. Dicho periodo se divide en dos: periodo refractario absoluto, durante el cual las células no pueden reaccionar aunque reciban un estímulo, y el periodo refractario relativo, en el que sólo un estímulo intenso logra una respuesta.

### 2.1.3 El sistema de conducción del corazón

Como se mencionó anteriormente, el sistema de conducción del corazón es el encargado de iniciar y transmitir continuamente los impulsos eléctricos necesarios para que el corazón realice las actividades necesarias. Dichos impulsos provocan que las aurículas y los ventrículos (izquierdos y derechos) se contraigan en sucesión ordenada, propiciando el bombeo de sangre e impulso de la circulación. El ECG es la representación gráfica del proceso general de la formación y transmisión del impulso eléctrico y de la despolarización y repolarización del miocardio. A continuación se da una explicación de las vías de desplazamiento del impulso eléctrico del corazón desde sus inicios en el nodo sinusal, hasta su final en las fibras de Purkinje [17].

En la Fig. 2.5 se observan las partes involucradas en el sistema conductor del corazón (sistema de conducción y músculos auriculares y ventriculares) y los



**Fig. 2.5** Sistema de conducción eléctrica del corazón en relación con el ECG [25].

potenciales de acción típicos generados en cada etapa, que en conjunto forman la señal ECG, producto de la actividad eléctrica registrada extracelularmente.

El impulso eléctrico se origina en el nodo sinoauricular (SA), de allí el nombre de ritmo sinusal, diseminándose en todas direcciones a lo largo de la superficie de ambas aurículas a través de las vías internodales, produciendo la despolarización auricular y su consecuente contracción. El nodo SA se encuentra cerca del extremo superior de la aurícula derecha, a un lado de la desembocadura de la vena cava superior [17, 26].

Posteriormente la onda eléctrica llega al nodo auriculoventricular (AV) en la aurícula derecha, cerca del centro del corazón y del tabique interventricular. Unas fibras nerviosas especiales del nodo AV retardan la progresión del estímulo y otra parte lo dejan pasar a una velocidad normal para lograr una temporización adecuada entre la acción de las aurículas y los ventrículos [17, 26].

El impulso eléctrico se dispersa por todo el Haz de His, que es una prolongación del nodo AV y de él se derivan dos ramas. La rama izquierda se dirige al ventrículo

izquierdo y la rama derecha al ventrículo derecho. Al final de cada rama se encuentra el sistema de Purkinje, que forma una malla tupida que invade las paredes ventriculares y termina confundándose con las fibras miocárdicas sincitales, sistema en el que termina el impulso eléctrico dentro del corazón [26].

Gracias al ECG es posible identificar eventos anormales en el proceso de dispersión del impulso eléctrico (como alteraciones en las vías de propagación de la excitación en el corazón, cambio de origen de las ondas que corresponden a los latidos ectópicos, alteración de las secuencias entre las componentes, cambios en la magnitud de una o más componentes y diferencias en la duración de las ondas o intervalos), ya que la ruta es específica por cada conducto que recorre, y va formando la onda P, el complejo QRS y las ondas T y U [17].

La onda P representa la despolarización de las aurículas e indica el inicio de la contracción auricular que bombea la sangre a los ventrículos. Posteriormente se produce la repolarización auricular, casi simultáneamente con la despolarización ventricular dando como resultado el complejo QRS, e indica el inicio de la contracción ventricular que bombea la sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. Finalmente ocurre la repolarización de los ventrículos representada por la onda T. El origen de la onda U es desconocido, aunque se piensa que representa la repolarización del sistema de conducción intraventricular (fibras de Purkinje) [17, 18, 26].

#### **2.1.4 Intervalos del ECG**

En la Fig. 2.1 se pueden observar los intervalos y segmentos del ECG. Cada intervalo representa la duración de un evento electrofisiológico y si la variación de los intervalos está fuera del rango normal, puede ser un indicador de implicaciones clínicas importantes [17]. A continuación se describe el proceso que representa cada intervalo, la duración normal de cada uno, y sus posibles complicaciones si existe una variación anormal.

- El intervalo RR es el tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas, el rango normal del intervalo es de 0.6 s a 1 s. Mediante este parámetro se puede obtener la frecuencia cardíaca ( $f_c$ ) al dividirlo entre 60 s. El ritmo cardíaco normal de una persona adulta en reposo tiene una  $f_c$  de 60 a 100 latidos por minuto.
- El intervalo TP es el tiempo transcurrido entre el final de la onda T y el inicio de la onda P del siguiente latido. Este intervalo puede contener a la onda U para una  $f_c$  normal, pero para una  $f_c$  rápida la onda P se superpone a la onda T y este intervalo desaparece.
- El intervalo PR es el intervalo comprendido entre el inicio de la onda P y el inicio del complejo QRS, incluye a la onda P, y por lo tanto refleja parte del tiempo de conducción auriculoventricular, la despolarización auricular, el retardo normal de la conducción en el nodo AV y el paso del impulso a través del haz de His y sus dos ramas. Su valor depende de la  $f_c$ , su rango normal es de 0.12 s a 0.2 s, y si es mayor que ese rango puede indicar un bloqueo del nodo AV.
- Como se mencionó anteriormente, el intervalo QRS es el tiempo de despolarización ventricular transcurrido desde el inicio de la onda Q (o de la onda R si no existe onda Q), hasta el final de la onda S (o de la onda R si no existe onda S). El rango normal del intervalo QRS es de 0.06 s a 0.1 s. Si el intervalo es mayor que 0.11 s puede indicar la existencia de un bloqueo de rama, de una conducción intraventricular anormal, del síndrome de preexcitación o de una hipertrofia ventricular. Si el complejo QRS tiene forma de M en las derivaciones V1 y V2, puede existir bloqueo de rama derecha, y si se presenta en V5 y v6, puede ser indicador de bloqueo de rama izquierda.
- El intervalo QT es el tiempo transcurrido desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. Este intervalo comprende al complejo QRS y a la onda T, por lo tanto, representa la despolarización y repolarización ventricular. Los valores normales del intervalo dependen de la  $f_c$  y del

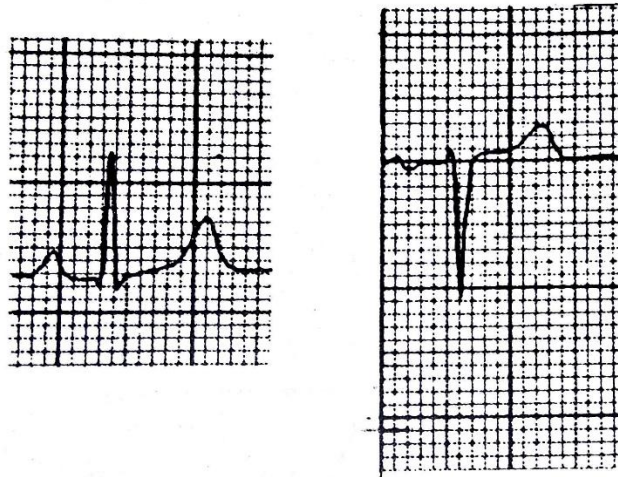
sistema nervioso autónomo, por lo tanto se corrige utilizando la fórmula de Bazett que considera la  $f_c$ :  $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ . El rango normal del intervalo QT corregido es de 0.35 s a 0.44 s. Si el intervalo es mayor, puede deberse a fármacos, trastornos metabólicos, bloqueo de rama, enfermedad miocárdica, lesiones del sistema nervioso central, disfunción del sistema nervioso autónomo, pero principalmente está asociada a un alto riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita.

- El segmento ST se mide desde el final de la onda S hasta el principio de la onda T, por lo que representa el final de la despolarización y el inicio de la repolarización ventricular. El rango normal del segmento ST es de 0.05 s a 0.15 s y una variación puede significar lesión miocárdica.

### **2.1.5 Complejos electrocardiográficos normales**

Existe una variedad de factores que pueden afectar la apariencia del ECG. Por ejemplo, el patrón de ECG en individuos normales sanos varía con respecto a la edad, desde infantes hasta adultos mayores, entre hombres y mujeres, de un grupo racial a otro, etcétera. Con el aumento de la aplicación de tecnologías computacionales a la interpretación del ECG, es necesario definir las variaciones normales, con el fin de disminuir la interpretación de falsos positivos [27]. Anteriormente se mencionaron las variaciones normales con respecto a la duración de los intervalos del ECG, en este apartado se analizarán los diferentes tipos de ondas que se pueden presentar en un ECG, con el fin de considerarlos en el algoritmo de detección de puntos fiduciales.

Debe tomarse en cuenta, que no existe ningún ECG que pueda ser considerado como un ejemplo de normalidad, aunque existen únicamente dos configuraciones QRST básicas que tienen que ser identificadas en el ECG de 12 derivaciones, con el fin de diferenciar entre normal y anormal. Estos dos patrones se muestran en la Fig. 2.6. Las derivaciones en las que aparece cada morfología son las siguientes: el tipo de onda que se muestra a la izquierda de la Fig. 2.6 es comunmente encontrada en

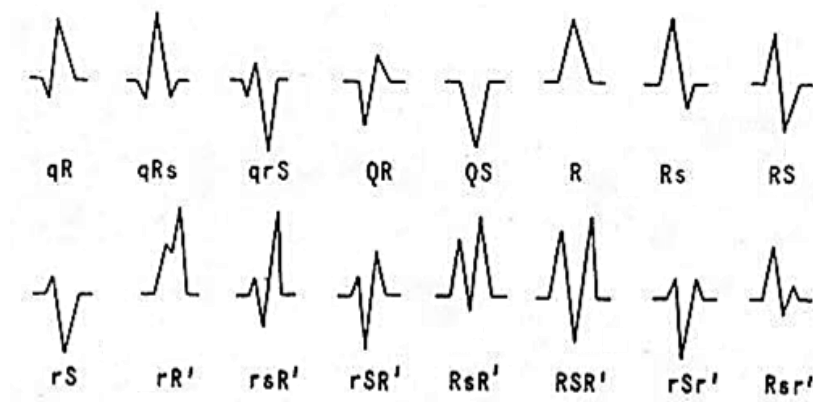


**Fig. 2.6** Dos complejos básicos ejemplificando los principales tipos de morfologías obtenidos en el ECG normal [27].

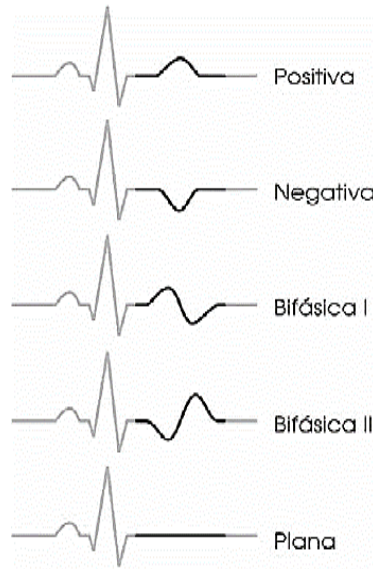
las derivaciones DI, aVF, V4 y V5; la forma de onda mostrada a la derecha de la Fig. 2.6 es generalmente vista en V1 y V2. La única excepción a los tipos de morfología es en V1, donde generalmente la onda T puede estar invertida. Estas formas de onda también pueden ser encontradas en otras derivaciones [27, 28].

Además de los complejos básicos presentados anteriormente, se pueden presentar otros tipos de complejo QRS y de ondas T. En la Fig. 2.7 se muestran diferentes tipos complejo QRS y sus nomenclaturas. Generalmente, se emplean letras mayúsculas y minúsculas para indicar la amplitud de las diferentes deflexiones. Una letra mayúscula corresponde a las deflexiones de mayor amplitud, y las letras minúsculas, se utilizan en las deflexiones de amplitudes pequeñas. Además en los complejos se pueden presentar melladuras, es un cambio pequeño en la dirección de la deflexión ( $rR'$ ), y empastamientos, que es un engrosamiento en la deflexión [28].

Con respecto a la onda T pueden presentarse cambios en su polaridad, como ya se mencionó, la más común es la onda T positiva, aunque también se presenta con polaridad negativa en algunas derivaciones, e incluso con una forma bifásica como se observa en la Fig. 2.8.



**Fig. 2.7** Nomenclatura de los diversos tipos del complejo QRS [28].



**Fig. 2.8** Diferentes morfologías de la onda T [29].

### 2.1.6 Derivaciones electrocardiográficas

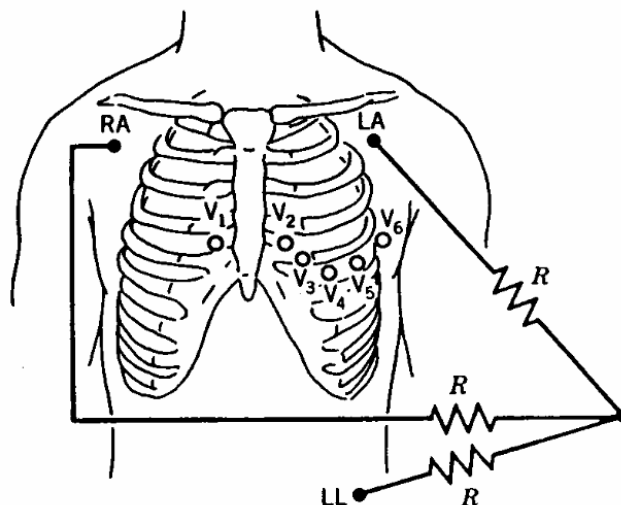
Una derivación representa a una configuración de electrodos mediante los cuales se registra la señal ECG, que proviene del campo eléctrico generado por el corazón, representado matemáticamente por un vector con magnitud y dirección que va cambiando a lo largo del ciclo cardíaco. El electrocardiograma convencional tiene 12 derivaciones (para esta configuración se ocupan 10 electrodos colocados en

ubicaciones específicas del cuerpo como se observa en la Fig. 2.9), aunque también existen configuraciones de mayor y menor número de derivaciones. Cada derivación mide el potencial eléctrico del corazón entre dos puntos, y también existen combinaciones de electrodos para formar un punto promedio. En este apartado se describe la configuración estándar de 12 derivaciones.

Las primeras derivaciones, conocidas con los nombres de DI, DII y DIII, fueron descritas por Einthoven, y se les llama derivaciones bipolares, de extremidades, clásicas o estándares. Estas derivaciones se basan en un concepto de bipolaridad, que se refiere a la resta de polos (polo positivo menos polo negativo), y se obtienen a partir de los potenciales del brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y pierna izquierda (LL), la pierna derecha (RL) se usa como referencia de tensión. Las definiciones de las derivaciones bipolares de extremidades son las siguientes [17]:

- DI: Registra la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y el brazo derecho, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.

$$I = LA - RA.$$



**Fig. 2.9** Localización de los electrodos en el tórax para la configuración estándar de 12 derivaciones

[17].



- DII: Registra la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo derecho, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.

$$II = LL - RA.$$

- DIII: Registra la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.

$$II = LL - LA.$$

Las siguientes tres derivaciones son llamadas unipolares aumentadas aVR, aVL y aVF, fueron propuestas por Goldberger y se forman a partir de los tres electrodos de las extremidades (LA, RA y LL). Estas derivaciones registran la diferencia de potencial que existe entre un punto determinado del cuerpo (una de los electrodos de las tres extremidades consideradas) y otro punto en donde el potencial eléctrico está formado por la terminal central de Goldberger (CTg).

La CTg permite obtener un promedio de cada par posible de los potenciales provenientes de los electrodos en las extremidades (LA y LL, LL y RA, y LA y RA), de forma que existe una unión hecha mediante resistencias de las otras dos derivaciones de extremidades a un punto común. La letra minúscula a que se antepone en estas tres derivaciones, es la inicial de la palabra aumento, que indica que los potenciales eléctricos son ampliados para poder llevar a cabo una mejor observación y análisis. Las definiciones de las derivaciones aumentadas son [17]:

- aVR: Registra la diferencia de potencial entre el brazo derecho y la CTg formada con el promedio entre el brazo izquierdo y la pierna izquierda, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.

$$aVR = RA - (LA + LL)/2.$$

- aVL: Registra la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y la CTg formada con el promedio entre la pierna izquierda y el brazo derecho, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.

$$aVL = LA - (LL + RA)/2.$$

- $aVF$ : Registra la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y la CTg formada con el promedio entre el brazo izquierdo y el brazo derecho, proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.  
 $aVF = LL - (LA + RA)/2$ .

Las seis derivaciones mencionadas anteriormente miden la actividad eléctrica cardíaca en el plano frontal y presentan una relación entre sí, de modo que, para las derivaciones bipolares de extremidades se puede decir que  $DII = DI + DII$ , y para las derivaciones aumentadas se cumple que  $aVR + aVL + aVF = 0$ .

Las siguientes 6 derivaciones son conocidas como unipolares precordiales, ya que la tensión se mide entre los potenciales adquiridos mediante los electrodos, V1 a V6 colocados en el pecho, que se observan en la Fig.14, y la terminal central de Wilson (CTw). Estas derivaciones han sido propuestas por Wilson y recogen la actividad eléctrica cardíaca en el plano transversal [17].

Estas seis derivaciones permiten el registro de los potenciales generados en el tórax, desde el lado derecho hasta llegar a la línea axilar media del lado izquierdo, es decir, rodean el corazón formando un semicírculo. A continuación se describe la colocación de los electrodos precordiales (Ver Fig. 2.9):

- V1: Cuarto espacio intercostal derecho, en la línea paraesternal derecha.
- V2: Cuarto espacio intercostal izquierdo, en la línea paraesternal izquierda.
- V3: Se coloca entre V2 y V4.
- V4: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea medioclavicular izquierda.
- V5: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar anterior izquierda.
- V6: Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea exilar media izquierda.

La CTw es un punto en el que el potencial eléctrico es neutro (0 mV aproximadamente), y se logra mediante la unión de los electrodos de las extremidades (LA, RA y LL) a través de resistencias de 5 k $\Omega$  propuestas por Wilson, a un punto en común, formando un promedio de los tres potenciales. Las definiciones de las derivaciones unipolares precordiales son la misma para cada derivación con su respectivo potencial del electrodo precordial [17]:

- V1 a V6: Registra la diferencia de potencial entre el electrodo Vx (V1 a V6) y la CTw formada con el promedio entre los potenciales de las extremidades (LA, RA y LL), proporcionando la polaridad positiva y negativa respectivamente.  $V_x = V_x - (LA + RA + LL)/3$ .

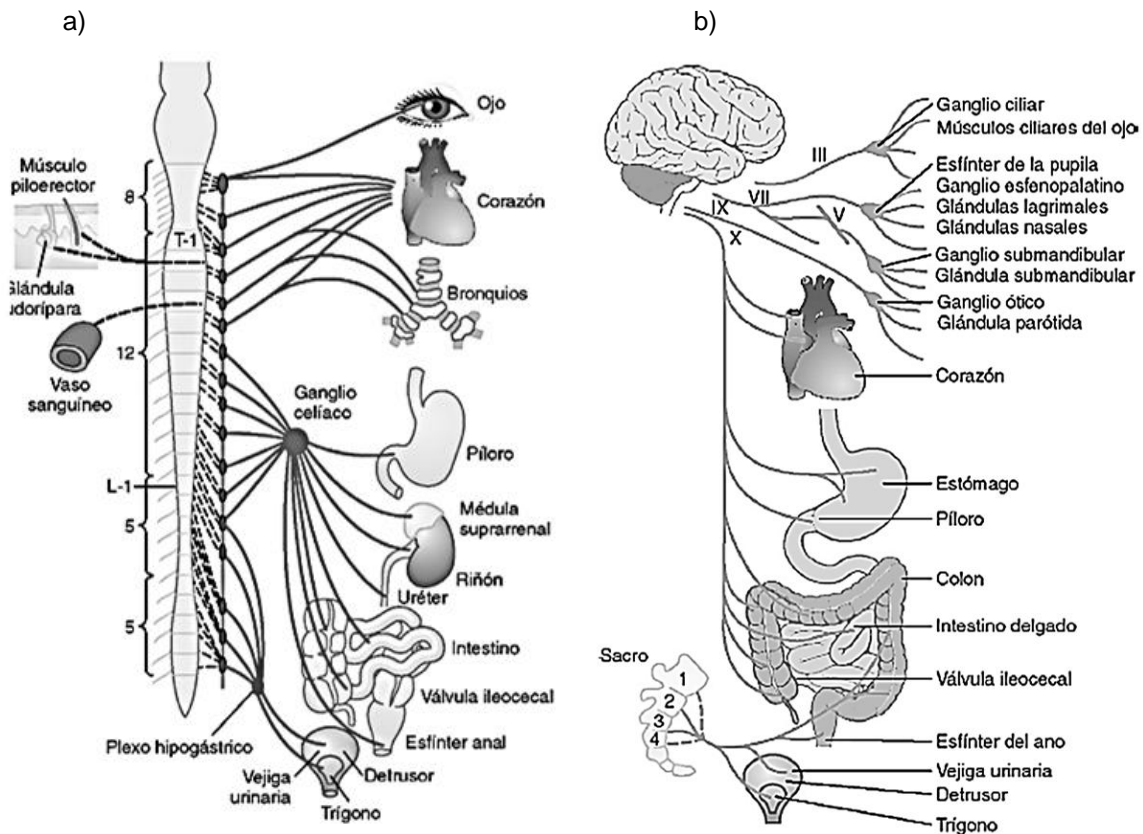
Se puede representar el vector cardíaco con únicamente tres derivaciones ortogonales entre sí, ya que, como se mencionó anteriormente, existe una similitud entre algunas derivaciones que se toman del mismo plano y que hacen redundante al ECG de 12 derivaciones. Basta con representar cada eje del corazón (X, Y y Z) para tener gran parte de la información que se consigue con las 12 derivaciones, y esto se logra utilizando un conjunto de derivaciones quasi-ortogonales como DI, aVF y V2 ó V6, aVF y V2 [17, 30, 31].

## 2.2 Sistema nervioso autónomo

La porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones involuntarias o viscerales del cuerpo se llama *sistema nervioso autónomo* (ANS). Este componente recibe la información de las vísceras y del medio interno para actuar sobre sus músculos, glándulas y vasos sanguíneos, interviniendo en la regulación de la  $f_c$  y respiratoria, la presión arterial, la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, la motilidad digestiva, las secreciones gastrointestinales, el vaciamiento de la vejiga urinaria, la salivación, la sudoración, la temperatura corporal, el tamaño de la pupila, la excitación sexual, entre otras actividades [32].

Las principales funciones del ANS se dividen en dos: simpática y parasimpática, donde a través de sus dos componentes principales, denominados *sistema nervioso simpático* y *sistema nervioso parasimpático*, las señales autónomas eferentes se transmiten hacia los diversos órganos del cuerpo [32]. En la Fig. 2.10 se muestra la organización general de las porciones que controlan dichos sistemas.

Referente a la relación entre el ANS y el corazón, el sistema nervioso simpático (SNS) controla principalmente las funciones de circulación y respiración, acelerando el impulso cardíaco al recibir una estimulación; mientras que el sistema nervioso parasimpático (SNP) está orientado a la conservación de la energía, produciendo una disminución de la  $f_c$  y de la velocidad de conducción auriculoventricular, al recibir un estímulo [32, 33].



**Fig. 2.10** (a) Sistema nervioso simpático. (b) Sistema nervioso parasimpático [32].

El ANS obtiene información de varios sistemas e interviene en las funciones de diferentes órganos como el corazón, el sistema digestivo, el sistema renal, el sistema respiratorio, etc., por lo tanto alguna disfunción del ANS se ve reflejado en la variabilidad RR, y del intervalo QT. Los pacientes con cardiopatías como arritmias ventriculares, presentan una disfunción del ANS, y la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia ventricular izquierda y la inestabilidad eléctrica suelen ser los marcadores más importantes de miocardio vulnerable, un ejemplo es el síndrome de QT largo, donde el miocardio vulnerable se explica por una alteración de la repolarización [34].

### **2.3 Fisiología y anatomía renal**

El aparato urinario está conformado por los dos riñones, los dos uréteres, la vejiga y la uretra. Los riñones son dos órganos situados en los flancos, entre el peritoneo y la pared posterior del abdomen, se localizan entre la última vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar, ya que en esa ubicación se encuentran protegidos en forma parcial por las costillas once y doce. Debido a que el hígado ocupa un espacio considerable en el lado derecho, el riñón derecho está un poco desplazado hacia abajo con respecto al riñón izquierdo [35].

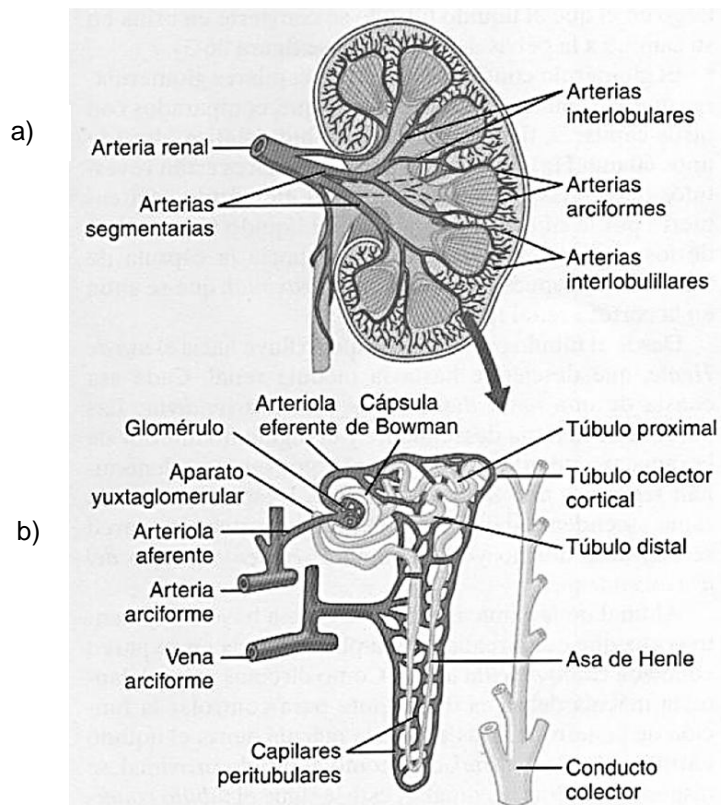
Los riñones se encargan de filtrar el plasma sanguíneo, para después devolver la mayor parte del agua y de los solutos al torrente sanguíneo, lo que no es devuelto se vuelve la orina, que pasa por los uréteres y se almacena en la vejiga urinaria hasta que es evacuada a través de la uretra. Las principales funciones de los riñones son las siguientes [35]:

- La regulación de la composición iónica de la sangre, en especial de sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), cloruro (Cl), y fosfato.
- La regulación del pH sanguíneo.
- Regulación del volumen plasmático, conservando o eliminando agua en la orina. El aumento del volumen plasmático, propicia el aumento de la presión arterial y el descenso del volumen disminuye la presión arterial.

- Regulación de la presión arterial, donde los riñones secretan la enzima renina, el aumento de la renina ocasiona una presión arterial mayor.
- Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea.
- La producción de dos hormonas llamadas calcitriol, la forma activa de la vitamina D que ayuda a regular la homeostasis del calcio, y eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos.
- La regulación de la concentración de glucosa sanguínea mediante el uso del aminoácido glutamina que ayuda a la síntesis de nuevas moléculas de glucosa y la liberación de glucosa a la sangre para mantener su nivel normal.
- La excreción de desechos y sustancias extrañas que no tienen una función útil en el organismo mediante la formación de orina.

En el riñón, el intercambio capilar es responsable de muchas funciones, incluyendo la regulación de los balances de agua y electrolitos y la excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas. Los productos de desecho con toxicidad potencial son el producto de reacciones metabólicas en el organismo y éstos pueden ser urea, creatinina, el exceso de fósforo, fenoles, ácidos fenólicos, amoníaco, bilirrubina y el ácido úrico, además de otros residuos que se excretan con la orina como fármacos y toxinas ambientales, que son sustancias que no pertenecen a la dieta. La urea es un soluto 60-Da producido en el hígado a través de la combinación de amoníaco y dióxido de carbono [32, 35].

El flujo de sangre a los dos riñones es de aproximadamente una quinta parte del gasto cardíaco total. Dentro de cada riñón, la arteria renal se ramifica para formar las arterias interlobulares, arterias arqueadas, arterias interlobulillares, arteriolas aferentes y capilares glomerulares. Estos capilares se fusionan para formar las arteriolas eferentes, que conducen a capilares peritubulares, que rodean los túbulos renales. Los capilares peritubulares se fusionan para formar finalmente las venas interlobulillares, venas arqueadas, venas interlobulares y vena renal (Fig. 2.11 (a)) [32].



**Fig. 2.11** (a) El flujo de sangre hacia y desde el riñón. (b) La microcirculación de cada nefrona [32].

La unidad funcional del riñón es la *nefrona*. Cada nefrona consta de dos partes: un corpúsculo renal, donde se lleva a cabo el filtrado del plasma sanguíneo, y un túbulo renal, hacia el cual se dirige el líquido filtrado. El corpúsculo renal está formado por el glomérulo (red capilar) y por la cápsula glomerular (de Bowman), que es una cubierta epitelial de pared doble que rodea a los capilares glomerulares (Ver Fig. 2.11 (b)). Cada riñón humano contiene alrededor de 800,000 a 1 millón de nefronas, cada una es capaz de producir orina. Cada nefrona contiene una cápsula de Bowman, en la cual el fluido se filtra de la sangre, y un largo túbulo en el que fluido filtrado se convierte en la orina [32, 35].

### 2.3.1 Riñón diabético

La enfermedad renal diabética es un tipo de enfermedad glomerular, y es la principal causa de insuficiencia renal. Tanto la diabetes tipo 1 y tipo 2 causan la

enfermedad renal crónica, aunque la mayor prevalencia de la diabetes es la de tipo 2, que es la causa más común de la enfermedad renal diabética [1].

La enfermedad renal diabética generalmente sigue un curso clínico característico después de la aparición de la diabetes, primero se manifiesta por la microalbuminuria, después por proteinuria clínica, hipertensión y la disminución del índice de filtración glomerular (FG) [1]. La enfermedad renal diabética se clasifica de acuerdo a la magnitud de la albuminuria por lo que ésta es ampliamente aceptada como un marcador de daño glomerular, y la excreción de incluso pequeñas cantidades de albúmina (microalbuminuria) es la manifestación más temprana de la enfermedad renal diabética [1].

## **2.4 Hemodiálisis**

Si los riñones están tan dañados por una enfermedad o una lesión que no pueden funcionar de forma adecuada, es necesaria la depuración de la sangre de forma artificial mediante la diálisis, a través de una membrana con permeabilidad selectiva. Un dializador es un dispositivo que separa las sustancias en solución, o solutos, (separa los solutos grandes de los pequeños) mediante la difusión desigual a través de una membrana semipermeable. La difusión simple se refiere al movimiento aleatorio de moléculas o iones a través de espacios intermoleculares en una membrana, a través de un gradiente de concentración [35, 36].

Cuando la solución es sangre, el dializador es llamado hemodializador. Un sistema de HD, o máquina de HD, es un instrumento que permite a la sangre ser dializada de sus productos de desecho, con un hemodializador y una solución de HD como sus componentes clave [36].

Con la HD, la sangre se toma de la circulación de un paciente, y es procesada en un sistema de suministro de HD, y luego es regresada a través del sistema venoso del paciente (Ver Fig. 2.12 (a)). Para la HD la sangre que sale del organismo se

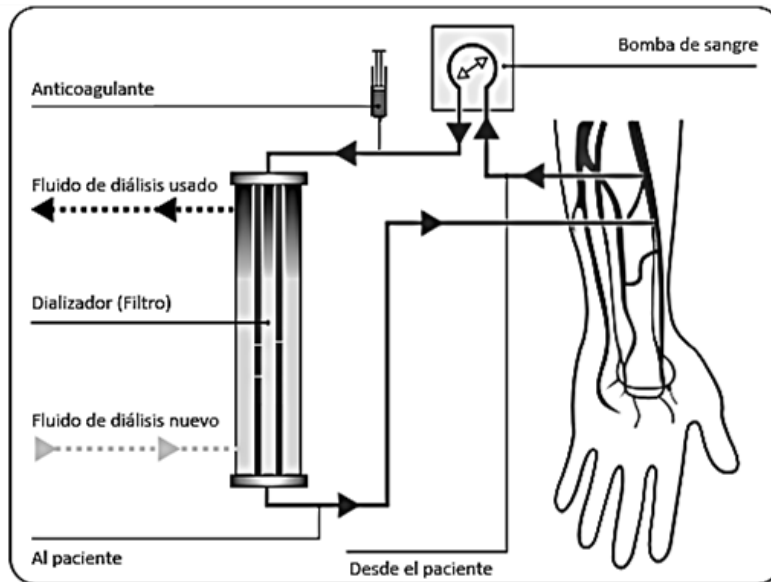


envía a un hemodializador (riñón artificial), y una vez dentro la sangre fluye a través de una membrana de diálisis, que contiene poros lo suficientemente grandes como para permitir la difusión de solutos pequeños. Una solución especial, llamada dializado (el cual está formulado especialmente para mantener los gradientes de difusión que eliminan los desechos de la sangre e incorporar en ella las sustancias necesarias), es bombeada hacia el hemodializador de manera que rodee la membrana de diálisis. La sangre depurada pasa a través de un detector de émbolos de aire para eliminarlos antes de que ingrese en el cuerpo. Durante el proceso se adiciona a la sangre un anticoagulante llamado heparina para evitar que ésta se coagule en el hemodializador [35, 36].

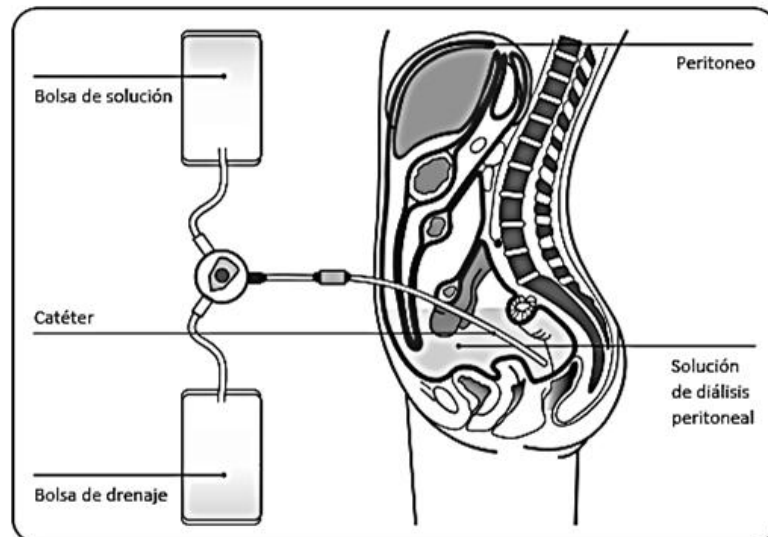
Otro método de diálisis es la diálisis peritoneal, que usa al peritoneo de la cavidad abdominal como membrana de diálisis para filtrar la sangre (Ver Fig. 2.12 (b)). El peritoneo tiene una gran superficie y numerosos vasos sanguíneos, lo que los hace un filtro muy efectivo. Se introduce un catéter en la cavidad peritoneal y se conecta a una bolsa de diálisis. El fluido de diálisis, o dializado, se infunde en el peritoneo, y fluye hacia él por gravedad y se deja allí el tiempo suficiente como para permitir que los residuos metabólicos y el exceso de electrolitos y de líquido se difundan hacia el dializado. Debido a que la membrana peritoneal contiene vasos sanguíneos, se produce un intercambio de moléculas entre la sangre y el dializado que se encuentra en esta cavidad por un período específico. Luego se drenan los residuos hacia la bolsa de diálisis, se desecha y se reemplaza por dializado nuevo. Cada ciclo se llama intercambio, y este proceso también se puede realizar en el domicilio (diálisis peritoneal continua ambulatoria - DPCA) [35, 36].

## **2.5 Efecto de la hemodiálisis en los parámetros electrocardiográficos**

Se ha observado que el aumento de la impedancia de transferencia del cuerpo mediante la extracción de líquido después de la HD, provoca un aumento en el voltaje de las ondas del ECG, tales como el complejo QRS y las ondas T y P.



a)



b)

**Fig. 2.12** (a) HD. (b) Diálisis peritoneal (Fresenius SE, Homburg, Alemania) [36].

Además, se ha demostrado que la HD también provoca un aumento en las duraciones de las ondas del ECG [6].

En un estudio para conocer los efectos de la HD en el ECG realizado en pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal, se obtuvo como resultado que los siguientes parámetros fueron significativamente mayores en los pacientes después de la HD, comparados con los pacientes pre-HD: amplitud de la onda P,

amplitud del complejo QRS, duración del complejo QRS, dispersión del intervalo QT (QTd), dispersión de QTc, la suma de las amplitudes de las derivaciones V1 y V5, el total de las amplitudes de los complejos QRS, y el total de las duraciones de los complejos QRS. Además, la amplitud de la onda T y la duración de QTc fueron significativamente menores en los pacientes después de la HD, y en el periodo post-HD inmediato se encontró una prolongación estadísticamente significativa en la duración del complejo QRS, un incremento en las amplitudes del complejo QRS y de la onda P en la derivación II, y un incremento en la suma de las duraciones de QRS y en la suma de las amplitudes de QRS [6]. Estos mismos resultados fueron obtenidos en otro estudio [15] realizado en pacientes antes y después de la HD.

En la mayoría de los pacientes dializados, existe una prolongación en la dispersión de QTc, y el aumento de QTd ha sido conocido por estar asociado con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. Los cambios en el volumen del líquido y en el nivel del electrolito causan un aumento en la dispersión de QT originado por un retraso de la conducción eléctrica [6]. La muerte súbita cardíaca es frecuente en los pacientes crónicos con HD, mientras que el proceso de diálisis puede tener potencial arritmogénico, es decir, aumenta el riesgo de arritmias ventriculares malignas [14].

### **3 DETECCIÓN DE PUNTOS CARACTERÍSTICOS DE LA ACTIVIDAD VENTRICULAR DEL ECG EN DERIVACIONES QUASIORTOGONALES**

#### **3.1 Introducción**

El análisis de la señal ECG es muy importante en el diagnóstico de cardiopatías, que son una de las causas principales de muerte en países desarrollados. La detección automática de los puntos característicos de la señal ECG es una parte importante del análisis, especialmente para el análisis de registros de larga duración, ya que se necesita conocer ciertos parámetros como la duración de ciertos intervalos, segmentos, amplitudes y posiciones, que se logra mediante un análisis automatizado confiable y exacto [17, 37].

El complejo QRS es la forma de onda más característica del ECG. Generalmente es usado como referencia del ciclo cardíaco debido a su gran amplitud y fácil detección. Por lo que, ya han sido propuestos una gran diversidad de algoritmos para la detección del complejo QRS, que tienen principalmente dos estados en su estructura [37]: un estado de preprocesamiento de la señal (filtrado, transformación no lineal de la señal), y las reglas de decisión (tolerancias o umbrales en amplitudes y duraciones, presencia o ausencia de mínimos y máximos, etc.).

Es importante considerar que si las señales analizadas pertenecen a pacientes con enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal, arritmias, diabetes, entre otras, la morfología de las señales analizadas se puede ver comprometida. Ésto puede provocar errores, como falsos positivos, en la detección de ondas realizada con algoritmos de detección automática, y por consiguiente, obtener falsas mediciones de los intervalos o segmentos de interés. Ésto puede deberse a que los algoritmos están diseñados para analizar únicamente señales con las morfologías básicas (complejo QRS positivo y negativo, y onda T positiva y negativa) y que cuentan con reglas de decisión específicas para ciertas señales.

En esta tesis se propone utilizar la Transformada Wavelet Continua (CWT) para realizar un algoritmo de detección de diferentes tipos de onda del ECG, considerando primeramente la polaridad del complejo QRS, posteriormente, el tipo de complejo, y finalmente la polaridad de la onda T. Lo anterior con el fin de, una vez identificado el tipo de onda, aplicar un algoritmo específico, para la detección de los puntos característicos, para cada tipo de señal. Se ha utilizado la CWT debido a que brinda información de la señal en el dominio tiempo-escala, y permite desglosar la señal en diferentes escalas para realizar el análisis de la misma en diversas frecuencias, además eliminando ruidos, artefactos y derivas de la línea de base.

A continuación se presenta la teoría necesaria para la comprensión del desarrollo del algoritmo de detección, principalmente de la CWT, utilizada en esta tesis; posteriormente, se describen las etapas del algoritmo desarrollado y su funcionamiento; y finalmente, los resultados de la validación del mismo.

### **3.2 Transformada wavelet**

La transformada wavelet (WT) de una señal, es una descomposición de la misma como una combinación de un conjunto de funciones básicas, obtenidas mediante los parámetros de dilatación, traslación y un prototipo wavelet, llamada wavelet madre, que permiten realizar un análisis en tiempo-frecuencia. Una ventaja de utilizar la WT es que se puede analizar una señal con características complicadas, como señales aperiódicas, ruidosas, intermitentes, transitorias, etc.

La WT se puede dividir en tres tipos: la WT continua (CWT), donde la señal de entrada y los parámetros de tiempo y escala son continuos; la expansión de series wavelet (WSE), donde la señal de entrada es continua pero los parámetros de escala y tiempo son discretos; y la WT discreta (DWT), donde la señal de entrada y los parámetros de tiempo y escala son discretos.

Matemáticamente hablando, la CWT es la convolución de una señal de estudio  $X(t)$  con una función wavelet  $\Psi(t)$ , wavelet madre, desplazada en el tiempo por un parámetro de translación  $b$  y dilatada por un parámetro de escala  $a$  y definida como [17, 38, 39]:

$$CWT_x(b, a) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} X(t) \Psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) dt \quad (1)$$

donde  $\Psi^*(t)$  es el complejo conjugado de  $\Psi(t)$  y que debe satisfacer las siguientes condiciones:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [\Psi(t)] = 0 \quad (2)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \Psi(t) dt = 0 \quad (3)$$

La primera condición (2), se refiere a que la función  $\Psi(t)$  debe decaer con respecto al tiempo, es decir, la señal tiende a cero conforme se acerca al infinito, para garantizar localización y en la segunda (3) la función corresponde a un filtro pasabanda por lo que oscila como una onda. El parámetro de escala  $a$ , mencionado anteriormente, permite que la función  $\Psi(t)$  se comprima o se expanda, de modo que la CWT pueda extraer las componentes de alta y baja frecuencia de la señal  $X(t)$  [17].

En la práctica es poco usual que se requiera que el parámetro de escala sea continuo, por lo que se discretiza por un factor de 2 para reducir la complejidad computacional. De tal forma que la escala sigue la secuencia diádica  $2^j$ , donde  $j = 1, 2, \dots$ , dando lugar a la WT diádica (DyWT), definida como [17, 40]:

$$DyWT_x(b, 2^j) = \frac{1}{2^j} \int_{-\infty}^{\infty} X(t) \Psi^* \left( \frac{t-b}{2^j} \right) dt \quad (4)$$

donde  $\Psi 2^j(t) = \frac{1}{2^j} \Psi\left(\frac{t}{2^j}\right)$

La DyWT tiene algunas propiedades interesantes como: linealidad, invariancia en el tiempo y detección de variaciones abruptas y lentas en la señal. La detección de dichas variaciones se logra utilizando una función wavelet  $\Psi(t)$  que sea la primera derivada de una función suavizada, de esta forma los máximos locales de la DyWT serán indicadores de las variaciones abruptas de la señal, y los mínimos indicarán las variaciones lentas [17, 40, 41].

Aunque, como se mencionó anteriormente, en la práctica es poco usual que se requiera que el parámetro de escala sea continuo, para algunas aplicaciones, esto puede representar una limitación. Existe un método que permite que la discretización de la escala sea más fina, y en lugar de usar valores que sean potencias de 2, permite utilizar escalas con cualquier valor entero. Este método está basado en las B-splines (splines básicas), y considera que la señal de entrada  $X(t)$  y la función wavelet  $\Psi(t)$  deben ser funciones *spline* polinómicas de grados  $n_1$  y  $n_2$  respectivamente [42].

Las B-splines son funciones similares a una gaussiana de soporte compacto, pero constituidas por segmentos polinómicos conectados que la hacen continua, y se generan mediante la convolución iterativa de una *B-spline* de grado cero [42].

$$\beta^n(t) = \beta^0 * \beta^{n-1}(t) \quad (5)$$

donde  $\beta^0(t)$  es un pulso rectangular unitario centrado. Una función spline provee un mapeo entre los dominios continuo y discreto de la señal de interés, donde esta tiene una relación uno a uno con su spline polinómica interpolante. Dicha spline se puede representar por su expansión en *splines* básicos de la siguiente manera [42]:

$$x(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c(k) \beta^n(t - k) \quad (6)$$

Como se mencionó anteriormente, la función wavelet  $\Psi(t)$  es un *spline* de grado  $n_2$  y considerando (6), su expansión *B-spline* está definida por:

$$\Psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} p(k) \beta^{n_2}(t - k) \quad (7)$$

Si se pretende tener una función  $\Psi(t)$  expandida por un factor  $m$ , se tendría lo siguiente:

$$\Psi(t/m) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} ([p] \uparrow_m * u_m^{n_2})(k) \beta^{n_2}(t - k) \quad (8)$$

donde los nuevos coeficientes serán  $([p] \uparrow_m * u_m^{n_2})$  y la notación  $[p] \uparrow_m(k)$  representa  $p(k)$  interpolado con ceros por un factor  $m$ . El resultado de la convolución de la señal con la función wavelet (dos *splines* de grado  $n_1$  y  $n_2$ ) es una spline de grado  $(n_1 + n_2 + 1)$ , por lo que, considerando todos los factores ya descritos, la CWT de la señal  $x(t)$  en la escala  $m$  es la siguiente [42]:

$$CWT(x(t), m, b) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} ([p] \uparrow_m * u_m^{n_2} * c)(k) \beta^{n_1+n_2+1}(b - k) \quad (9)$$

donde la escala es  $m$ , y el parámetro de traslación continuo es  $b$ .

La fórmula (9) proporciona una representación exacta de la CWT en la escala definida, como una función del parámetro de traslación continuo. Si se quiere obtener una representación con valores muestreados, se consideran los valores de las funciones *B-spline* en los enteros como se muestra a continuación [42]:

$$CWT(x(t), m, k) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} ([p] \uparrow_m * u_m^{n_2} * b^{n_1+n_2+1} * c)(k) \quad (10)$$

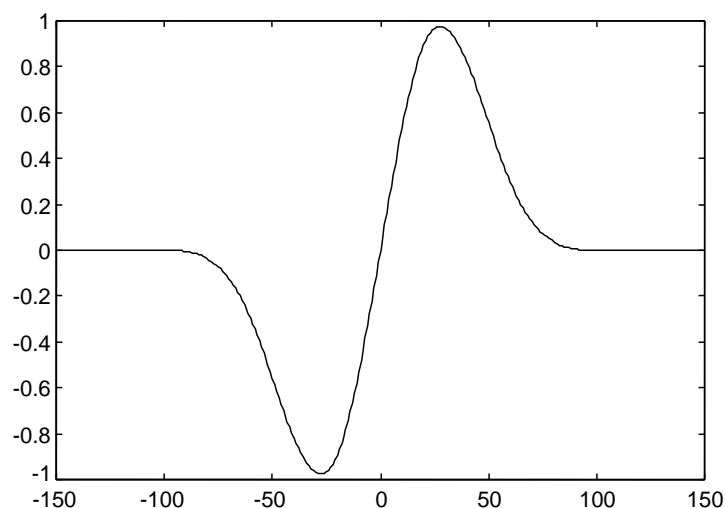


donde  $b^{n_1+n_2+1}$  es una B-spline discreta de orden  $(n_1 + n_2 + 1)$  y el filtro  $u_m^{n_2}$  es en realidad un conjunto de  $(n_2 + 1)$  filtros, con una respuesta de fase lineal.

El algoritmo para detección de puntos característicos del ECG [17], que ha sido tomado como base de desarrollo en esta tesis, utiliza un programa desarrollado por Arregui [43] llamado *SPWAV* que calcula la CWT de una señal discreta con splines, y está basado en el algoritmo rápido propuesto por Unser et. al. [42], por lo que los valores de escala pueden ser cualquier entero. La función wavelet utilizada es la primera derivada de una *B-spline* cúbica de 4° orden expandida por un factor 2, similar a la primera derivada de una gaussiana (Fig. 3.1).

Como se mencionó anteriormente, es necesaria una función wavelet  $\Psi(t)$  que sea la primera derivada de una función suavizada para la detección de las variaciones de la señal de interés. La wavelet elegida para obtener la CWT cumple con el requisito descrito, aunque existen otras funciones wavelet como la *Haar*, *Meyer*, *Morlet* y *Daubechies* por mencionar algunas.

Los anchos de banda a -3 dB de la transformada de Fourier (FFT) de la wavelet utilizada en cuatro escalas son listados en la Tabla I, para las frecuencias de 250 Hz



**Fig. 3.1** Primera derivada de una B-spline de orden 4 expandida por dos [17].

**Tabla I.** Respuesta en frecuencia de los filtros equivalentes para dos  $f_m$  a cuatro escalas.

Nombre	Frecuencia de muestreo			
	250 Hz		1000 Hz	
	Escala	Ancho de banda a -3 dB (Hz)	Escala	Ancho de banda a -3 dB (Hz)
w1	1	29-95	2	59-194
w2	2	16-49	5	25-79
w3	5	7-20	8	16-49
w4	10	4-11	20	7-20

y 1000 Hz, que corresponden a las  $f_m$  de las bases de datos usadas en esta tesis para la validación del algoritmo y su aplicación respectivamente.

### 3.3 Lectura del ECG

En esta tesis han sido utilizadas señales ECG digitalizadas provenientes de las bases de datos que se encuentran en *Physionet.org* [44]. Physionet es una librería virtual de bases de datos de señales fisiológicas destinadas al uso en la investigación biomédica, por ejemplo, se pueden encontrar registros ECG con marcadores de los puntos fiduciales de la señal, hechos por cardiólogos expertos, además de software especialmente diseñado para la lectura y análisis de las señales en diversas plataformas. Las bases de datos obtenidas de *PhysioBank* que han sido utilizadas en esta tesis son las siguientes:

- Base de datos QT (QTDB) que incluye los siguientes registros de la base de datos de arritmias del MIT-BIH: sel100, sel102, sel103, sel104, sel114, sel116, sel117, sel123, sel213, sel221, sel223, sel230, sel231, sel232 y sel233 [44, 45]. Esta base de datos ha sido elegida para ser usada en la validación del algoritmo debido a las siguientes características. En primer lugar, cada registro por paciente cuenta con dos canales de señales con diferentes morfologías y para cada uno, marcadores de los puntos

característicos de las ondas ECG realizadas por dos cardiólogos expertos. La segunda es que debido a que las señales pertenecen a pacientes con arritmias, éstas presentan importantes variaciones en su morfología, así como latidos ectópicos, lo que permite comprobar la robustez del algoritmo. La  $f_m$  de los registros es de 250 Hz.

- Base de datos de ECG diagnóstico PTB con los siguientes registros: patient121, patient122, patient239, patient248, patient255, patient266 y patient267, pertenecientes a sujetos normales; y registros patient012, patient013, patient078, patient079, patient140, patient145 y patient216 pertenecientes a pacientes con insuficiencia renal [44, 46]. Esta base de datos ha sido elegida para ser usada en una aplicación de análisis de QTd en sujetos normales y en pacientes renales, debido a sus características, ya que cada registro por paciente cuenta con 12 derivaciones, y otras tres derivaciones ortogonales ( $V_x$ ,  $V_y$ ,  $V_z$ ); además, los registros pertenecen a sujetos con diferentes padecimientos, como infarto al miocardio, diabetes, insuficiencia renal, entre muchos más, así como sujetos normales. Estas características la hacen una base de datos ideal para realizar un análisis comparativo entre registros de sujetos sanos y de pacientes con algún padecimiento, para observar las variaciones cardíacas que se pueden presentar. La  $f_m$  de la señal es de 1000 Hz.

Las bases de datos de *Physionet* utilizadas se pueden descargar directamente de la página de internet a través de su herramienta *Physiobank ATM*. Los archivos que contienen los datos de las señales ECG se encuentran con la extensión .dat. Para el caso de los registros de la *QTDB*, como se ha mencionado, es necesario además descargar los archivos con extensión qt1 y q1c, ó t2 y q2c, pertenecientes a las anotaciones de los dos cardiólogos respectivamente para cada canal (Estas anotaciones contienen los inicios, finales y picos de las ondas del ECG).

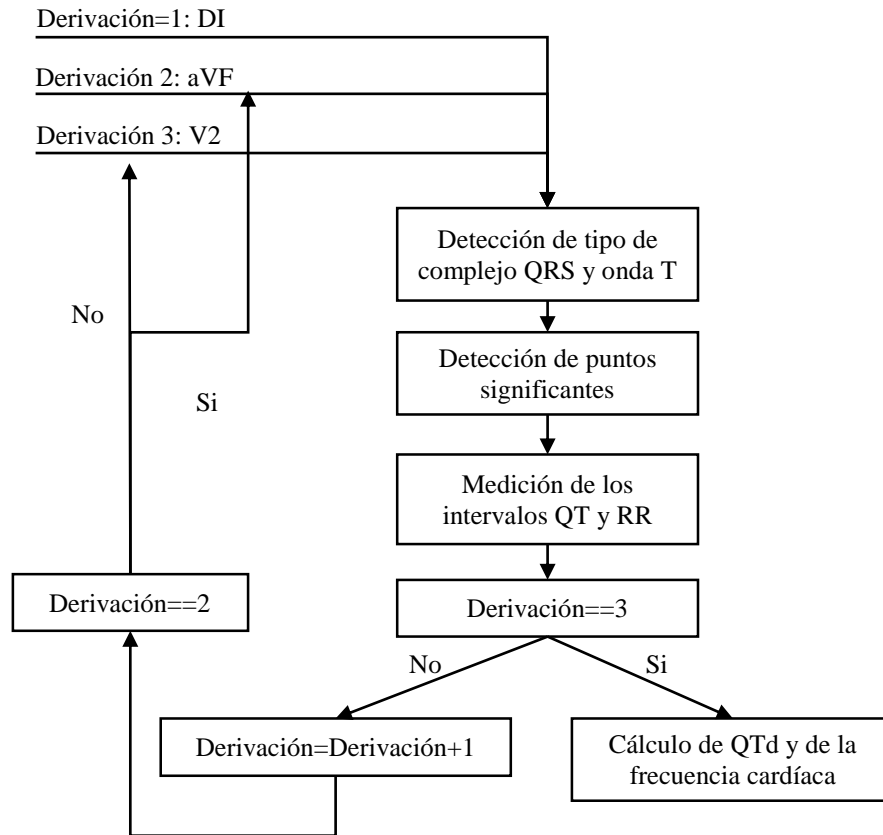
Para poder leer los archivos desde Matlab® ha sido necesario instalar un toolkit que se encuentra disponible en la página de *Physionet*, llamado *The WFDB Toolbox*

for Matlab® and Octave [47], que es un conjunto de funciones, mediante las cuales se tiene acceso a más de 50 bases de datos de *PhysioBank*. Las funciones permiten descargar directamente desde *Physiobank* los archivos de señales, realizar análisis estadísticos y lectura de las mismas. En esta tesis se ha usado específicamente la función *rdsamp* para leer los archivos de las señales de los registros *WFDB*.

### 3.4 Desarrollo

Como se mencionó anteriormente, el objetivo de esta tesis es realizar un algoritmo generalizado multi-derivaciones para cualquier tipo de señal ECG, y por lo tanto, es necesario considerar todos los posibles tipos de onda del ECG, en particular el complejo QRS y la onda T que representan la actividad ventricular del ECG. La aplicación principal del algoritmo es el análisis de la dispersión del intervalo QT, que se lleva a cabo mediante la medición de tres derivaciones quasiortogonales (DI, aVF, V2), por lo que el proceso general del algoritmo se debe realizar tres veces para cada derivación y después obtener los parámetros estadísticos de las tres derivaciones. En la Fig. 3.2, se observa el diagrama del algoritmo para la aplicación mencionada, que consta principalmente de cuatro módulos.

De acuerdo al diagrama presentado, en el primer bloque del algoritmo, se lleva a cabo la detección de diferentes tipos de complejos QRS, como qR, qRs, R, Rs, qrS, QS y rS, y tipos de onda T, las cuales incluyen positiva, negativa y bifásica. Una vez el algoritmo ha determinado el tipo de complejo QRS y de onda T de la señal, se ajusta automáticamente a cada tipo de complejo, usando un algoritmo de detección especial para cada tipo de onda. En el segundo bloque, el algoritmo detecta el inicio de la onda Q, el pico de R, y el final de la onda T de cada señal. Esta parte del algoritmo se basa en un algoritmo de detección de los puntos característicos del complejo QRS y onda T para una derivación [48].



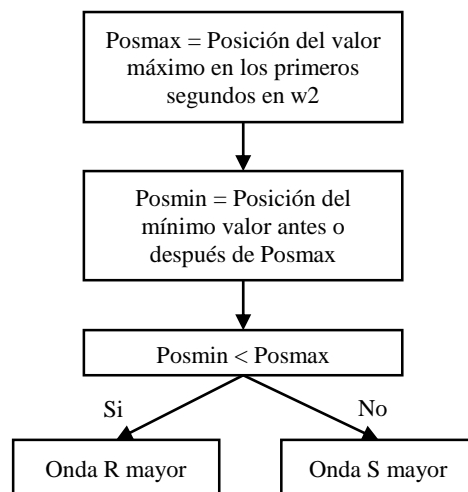
**Fig. 3.2** Diagrama del algoritmo propuesto para la medición automática de QTd en derivaciones quasiortogonales.

Después, en el tercer bloque, el algoritmo mide los intervalos QT y RR mediante las detecciones de los puntos significantes. Hasta este punto, el algoritmo realiza el proceso general para cada derivación (tres veces). Finalmente, en el cuarto bloque, una vez obtenidos los intervalos de las tres derivaciones, el algoritmo calcula la QTd como la diferencia en la duración entre el intervalo QT más largo y el más corto medidos en las tres derivaciones quasiortogonales, en las cuales cada intervalo QT es el promedio de tres intervalos QT consecutivos. La  $f_c$  es calculada a partir del promedio de los intervalos RR medidos en las mismas derivaciones, en donde cada intervalo RR es el promedio de dos consecutivos intervalos RR. A continuación, se presenta una descripción más detallada de los algoritmos desarrollados en los bloques 1 y 2.

### 3.4.1 Detección de tipos de complejo QRS y polaridad de la onda T

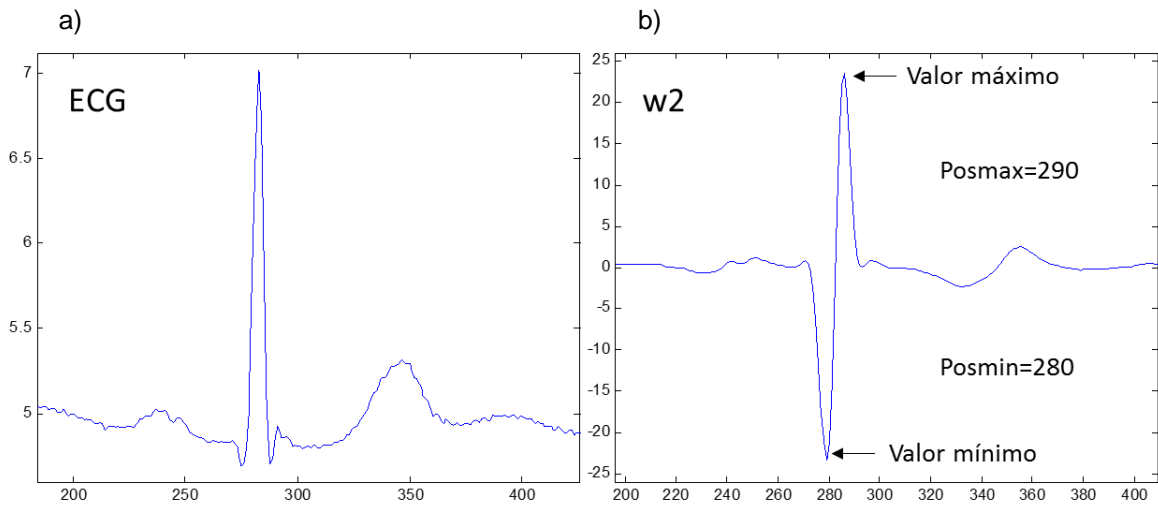
Para llevar a cabo la detección de la polaridad del complejo QRS, es decir, identificar si se trata de un complejo con la onda R positiva mayor, o si se trata de un complejo con la onda S negativa mayor, se sigue la estructura descrita en el diagrama de la Fig. 3.3. Esta detección se basa en una estructura definida que encuentra el signo de la pendiente entre los dos módulos de máximo valor absoluto (Pmm) entre cierto intervalo de tiempo. Dicha pendiente indicará la polaridad del complejo QRS como se explica a continuación.

La función wavelet utilizada (Fig. 3.1), genera en la CWT, un par de módulos correspondientes al complejo QRS en diferentes escalas, donde la pendiente de subida corresponde a un mínimo negativo y la pendiente de bajada corresponde a un máximo positivo. Para esta aplicación se ha usado la transformada  $w_2$ , por lo que la escala es escogida conforme a la  $f_m$  de la señal analizada, y además considerando que la energía del complejo QRS comprende la banda de frecuencias de 3 Hz a 40 Hz [17], se puede asociar a las escalas de la  $w_2$  para cada  $f_m$ : escala 2 para  $f_m$  menores y escala 5 para  $f_m$  mayores (Tabla I).

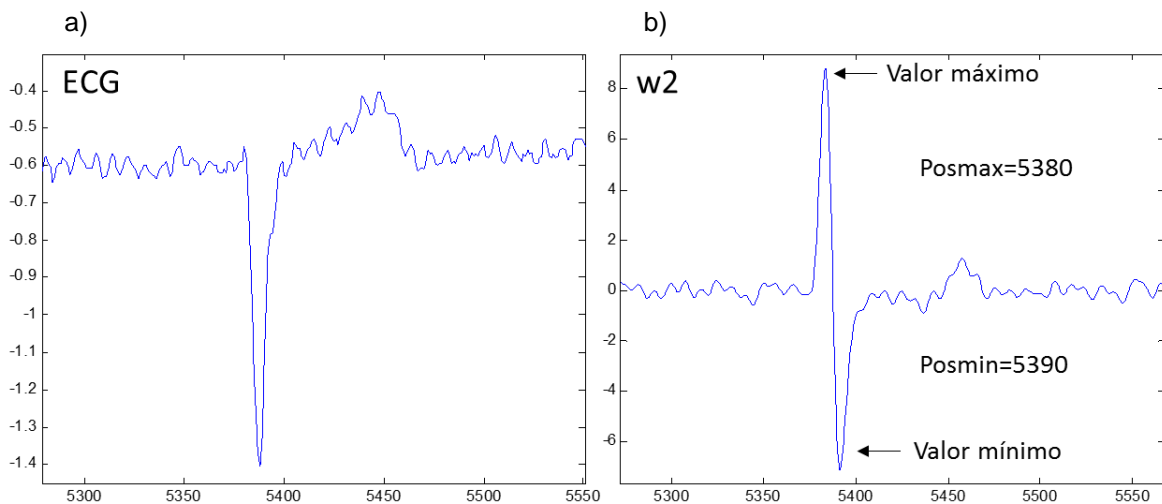


**Fig. 3.3** Diagrama del algoritmo propuesto para determinar la polaridad del complejo QRS.

En la Fig. 3.4 se observan los módulos para una onda con polaridad positiva del complejo QRS, y conforme al diagrama de la Fig. 3.3, Posmax, que es la posición del valor máximo, tiene un valor mayor que Posmin, por lo que según el diagrama, el complejo corresponde a una onda R mayor. En la Fig. 3.5 se puede observar que la pendiente entre los módulos cambia, y por lo tanto Posmax será menor que Posmin.



**Fig. 3.4** (a) ECG con QRS positivo y (b) módulos máximo y mínimo (Pmm) en su CWT en la escala 2 para una señal con  $f_m$  de 250 Hz. Se observa que la posición del valor máximo es mayor que la posición del valor mínimo, lo que significa una pendiente positiva.

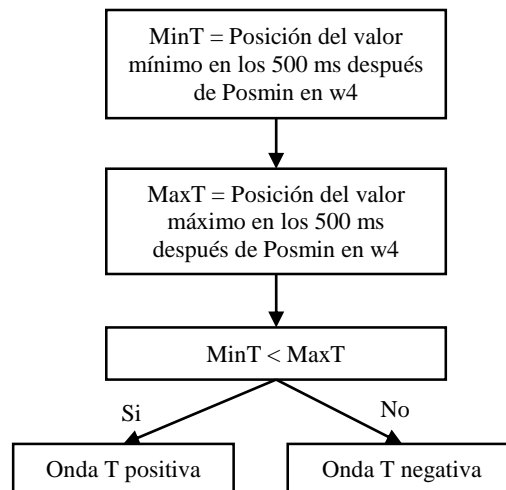


**Fig. 3.5** (a) ECG con QRS negativo y (b) módulos máximo y mínimo (Pmm) en su CWT en la escala 2 para una señal con  $f_m$  de 250 Hz. Se observa que la posición del valor máximo es menor que la posición del valor mínimo, lo que significa una pendiente negativa.

El algoritmo tiene definidas ciertas reglas y umbrales para los valores máximos y mínimos, y para la distancia entre estos puntos, por lo que se asegura de que se trate de los módulos buscados que formarán la pendiente, que en otros algoritmos, el cruce por cero significa un pico en la señal ECG.

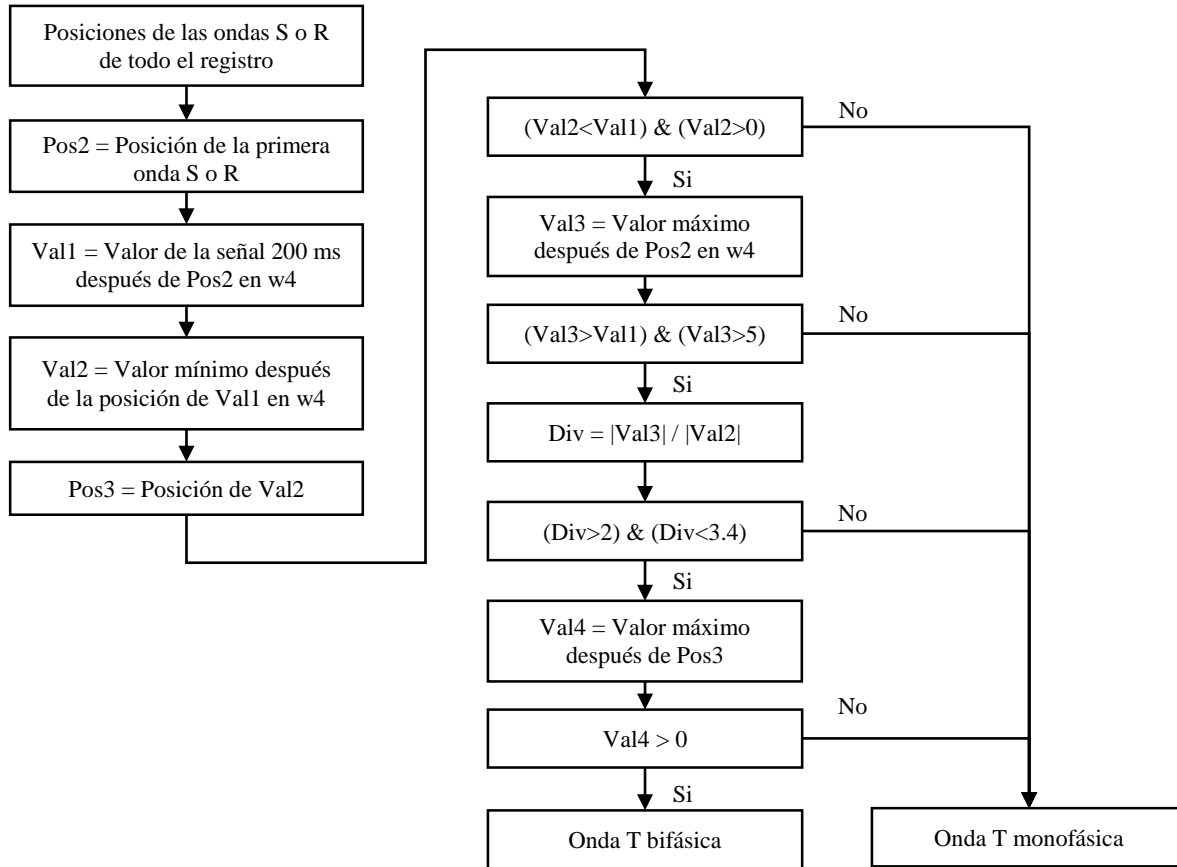
La etapa de detección de la polaridad de la onda T, en realidad se divide en dos algoritmos, en los que se han considerado tres tipos de onda: positiva, negativa y bifásica. El primer algoritmo (Fig. 3.6) clasifica la onda T en dos categorías únicamente, positiva o negativa. El segundo algoritmo (Fig. 3.7) se ejecuta un poco más adelante en el proceso, cuando ya se tienen las posiciones de R o S, antes de la detección de T, y se consideran cuatro criterios para determinar si la onda T es bifásica o no.

La polaridad de la onda T es detectada mediante la CWT en la  $w_4$ , dependiendo de la  $f_m$  se determina la escala (Tabla I). Debido a que en esta etapa únicamente se pretende encontrar la polaridad, y no sus puntos característicos, se usa una escala grande para que los módulos de interés resalten y sea más fácil y exacta la detección.



**Fig. 3.6** Diagrama de la detección de la polaridad de la onda T.





**Fig. 3.7** Diagrama de la detección de la onda T bifásica.

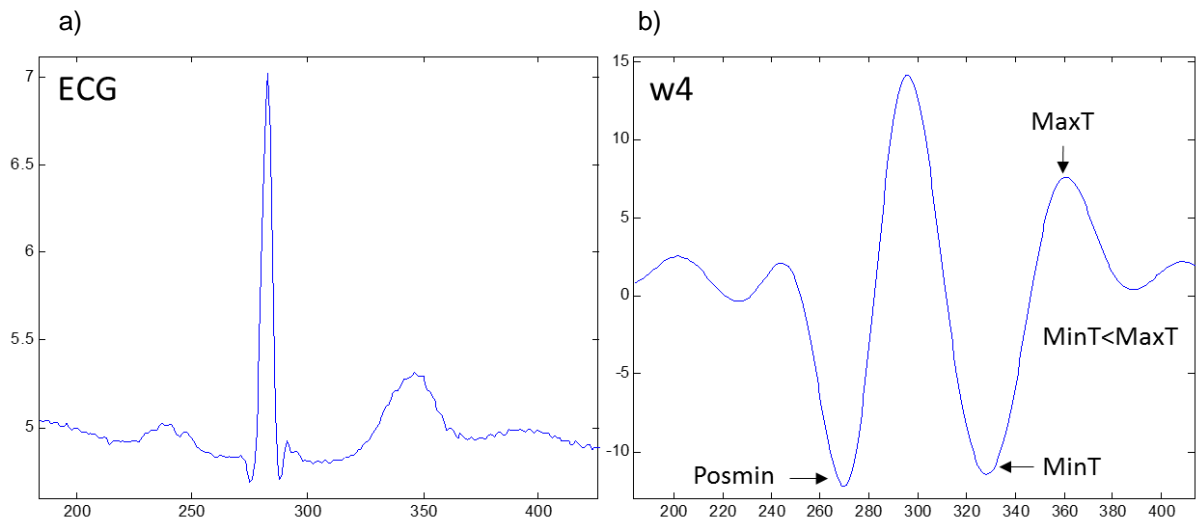
Para la detección de la polaridad de la onda T (Fig. 3.6), se busca nuevamente el signo de la pendiente entre los dos módulos correspondientes a la onda, para esto, se considera como referencia de partida el valor de Posmin calculado en la etapa anterior. Los dos módulos, MinT y MaxT, se buscan como la posición de los valores mínimo y máximo, respectivamente, durante los siguientes 500 ms después de Posmin. Una vez encontrados, se analiza cuál es menor y mayor, y de esta forma se sabrá cuál es la inclinación de la pendiente, y por lo tanto la polaridad de la onda T. En la Fig. 3.8 se observa un ejemplo de una onda T positiva y su respectiva CWT w4 con los módulos MinT y MaxT, para el caso de la onda T negativa, se tendría una pendiente negativa.

El algoritmo para la detección de la polaridad de la onda T tiende a clasificar todo tipo de onda T en las dos categorías, positiva o negativa, aunque ésta sea bifásica. Es por ésto que más adelante, en otro algoritmo (Fig. 3.7), se comprueba que la onda T sea monofásica. Si resulta onda bifásica, la polaridad que ya tenía asignada se cambia por bifásica y se ajusta el algoritmo de detección de puntos característicos, pero si resulta monofásica, se conserva el resultado obtenido en el algoritmo anterior.

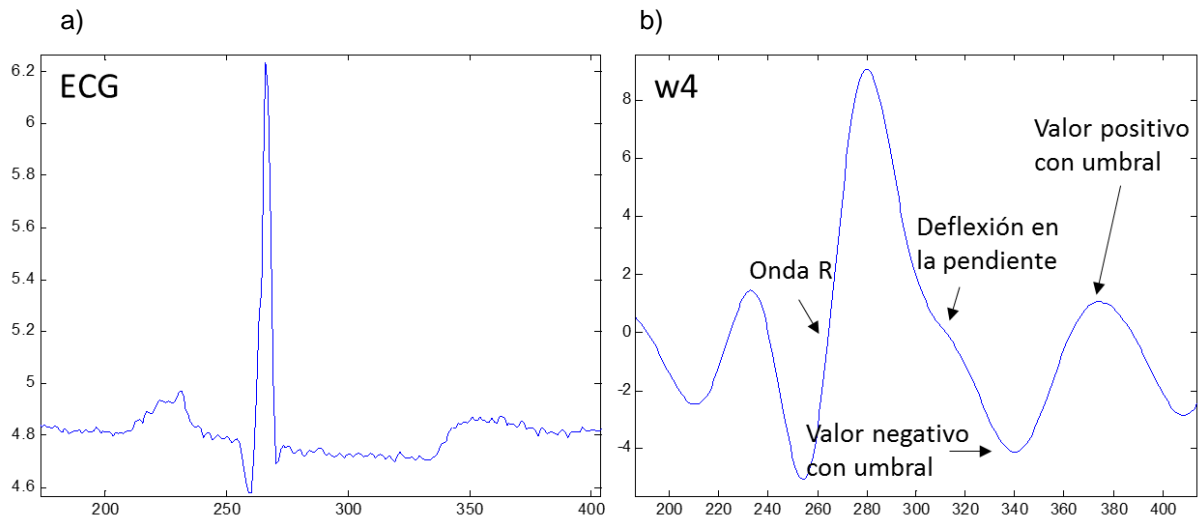
En la Fig. 3.7 se observa el diagrama del algoritmo para terminar si la onda T es bifásica o monofásica, donde los datos requeridos como entrada son las posiciones de S y R, por lo que este algoritmo se ejecuta después de la detección de los puntos característicos del complejo QRS. Este algoritmo cuenta con cuatro reglas específicas para la determinación, si una de éstas no se cumple se trata de una onda T monofásica. La CWT  $w_4$  de una onda T bifásica tiene una forma de onda específica, y como se observa en la Fig. 3.9, no se puede basar simplemente en una pendiente, también se deben considerar los umbrales establecidos en el diagrama de la Fig. 3.7.

Para llevar a cabo la detección del tipo de complejo QRS, es necesario primero conocer la polaridad del complejo, que se ha llevado a cabo mediante el algoritmo mencionado anteriormente (Fig. 3.3). Una vez determinada la polaridad de QRS, se aplica uno de los dos algoritmos para determinar los tipos del complejo, dependiendo si se trata de un QRS positivo o negativo.

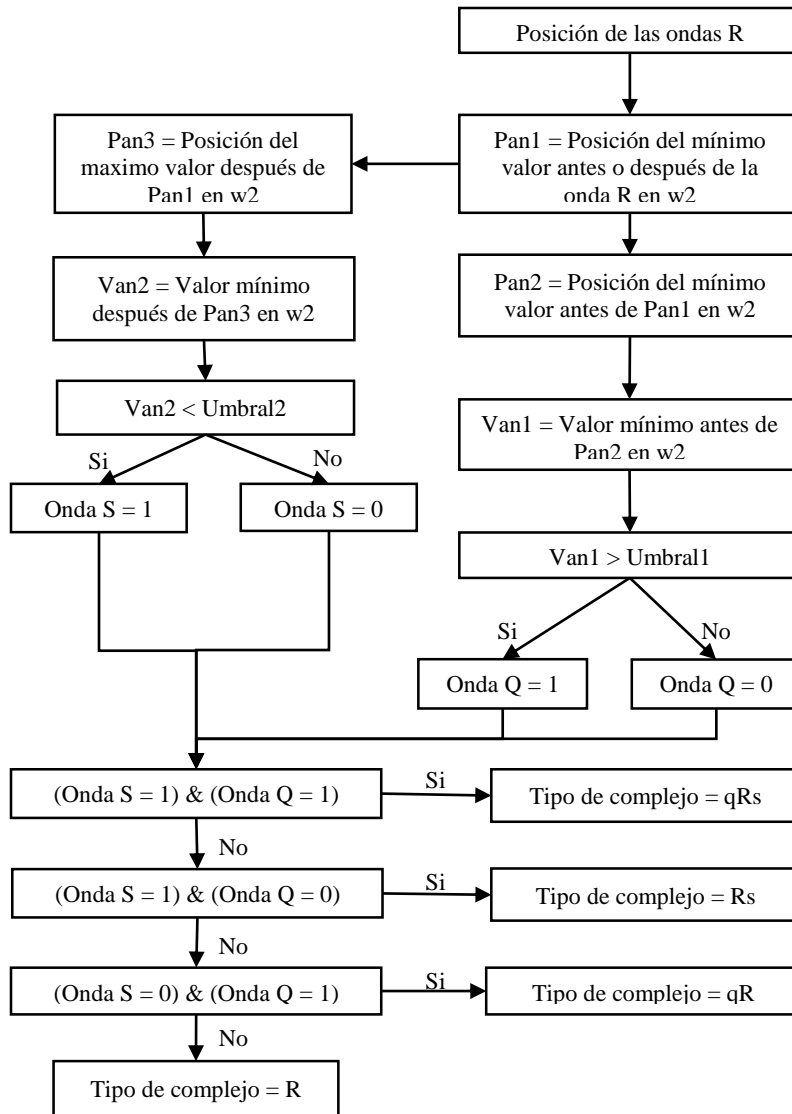
El algoritmo para determinar el tipo de complejo QRS con polaridad positiva se observa en la Fig. 3.10. La base del algoritmo es determinar si existen las ondas que conforman el complejo QRS. Si ya se sabe que la onda R es mayor, lo siguiente es determinar si existe la onda Q o la onda S. Con esas combinaciones se pueden formar cuatro tipos de complejo: cuando existe onda Q y onda S (qRs), cuando existe onda Q pero no existe onda S (qR), cuando existe onda S pero no existe onda Q (Rs) y cuando no existen ni onda Q ni onda S (R).



**Fig. 3.8** (a) ECG con onda T positiva y (b) módulos máximo y mínimo (Pmm) en su CWT en la escala 10 para una señal con  $f_m$  de 250 Hz. Se observa que la posición del valor mínimo es menor que la posición del valor máximo, lo que significa una pendiente positiva.

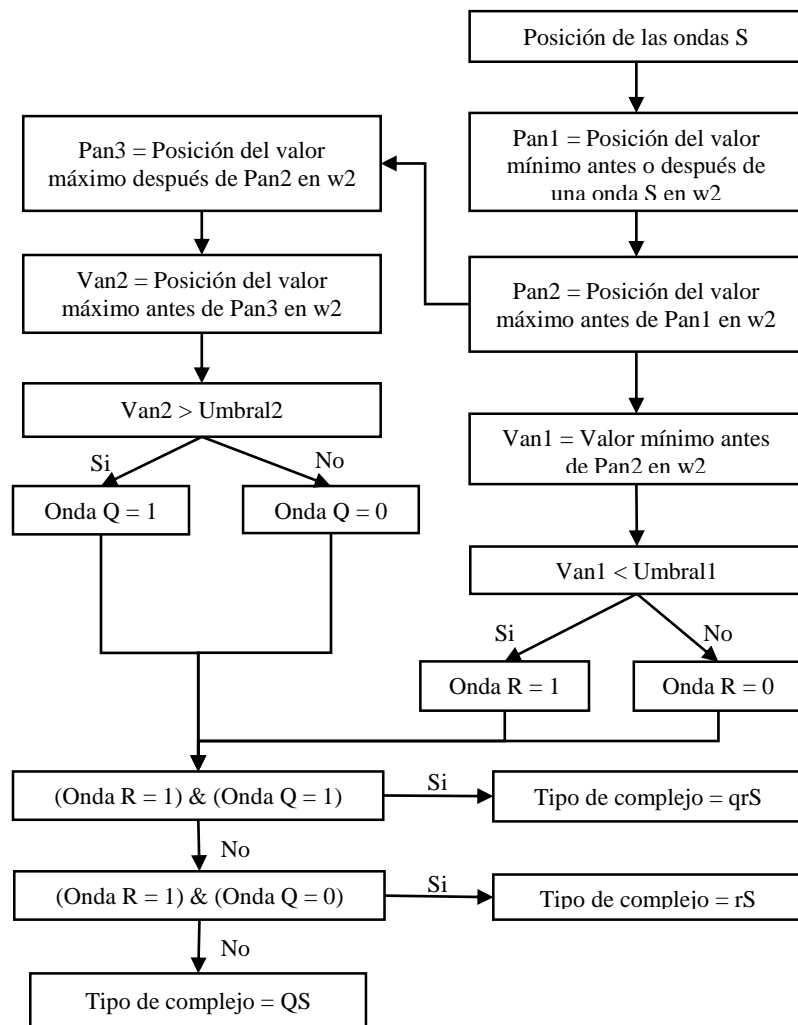


**Fig. 3.9** (a) ECG con onda T bifásica y (b) su CWT en la escala 10 para una señal con  $f_m$  de 250 Hz. Se observan algunas condiciones que definen las reglas del algoritmo.



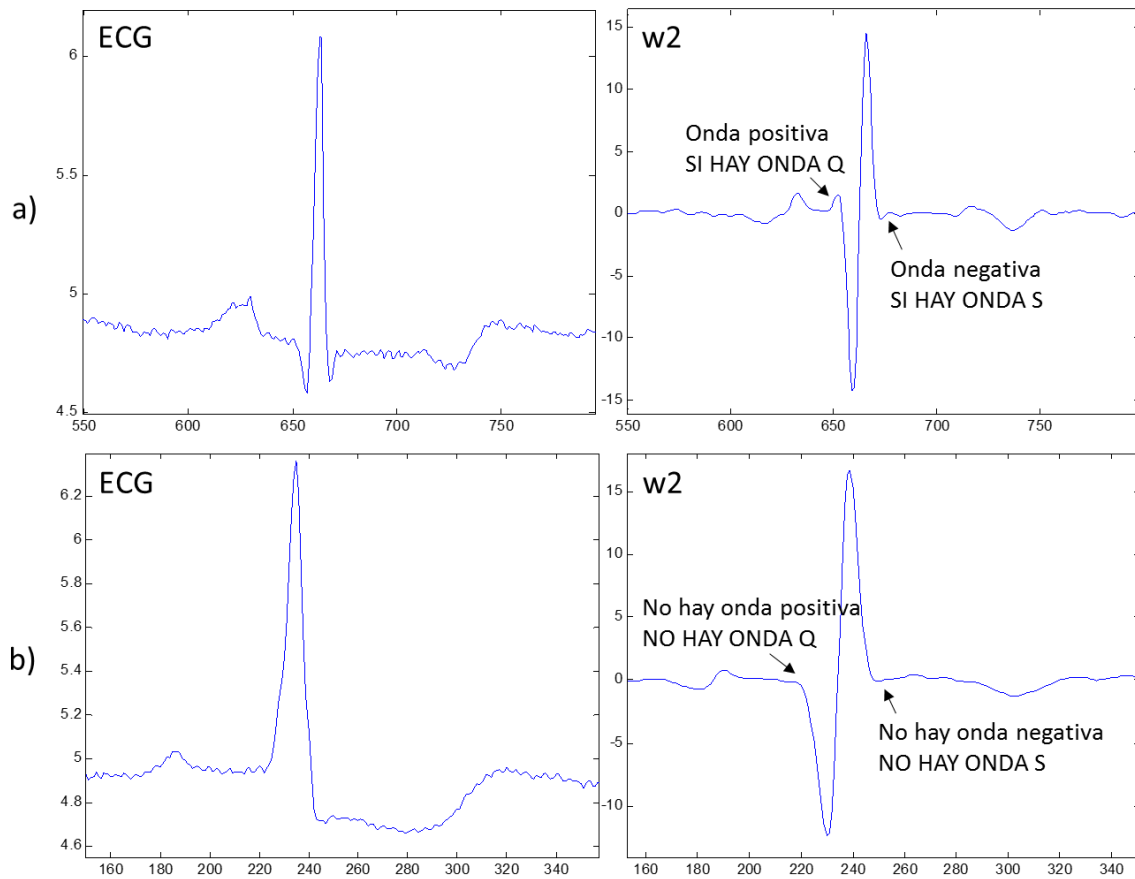
**Fig. 3.10** Diagrama del algoritmo de detección del tipo de complejo QRS cuando R es mayor (qRs, Rs, qR y R).

El algoritmo para determinar el tipo de complejo QRS con polaridad negativa se observa en la Fig. 3.11. Al igual que la detección explicada previamente, la base de este algoritmo es determinar si existen las ondas que conforman el complejo QRS. Si ya se sabe que la onda S es mayor, lo siguiente es determinar si existe la onda Q o la onda R. Con las combinaciones posibles de las ondas se pueden formar tres tipos de complejo: cuando existe onda Q y onda R (qrS), cuando existe onda R pero no existe onda Q (rS) y cuando existe onda Q pero no existe onda R o cuando no existe ninguna de las dos (QS).



**Fig. 3.11** Diagrama del algoritmo de detección del tipo de complejo QRS cuando S es mayor (qrS, rS y QS).

Las reglas de determinación de la existencia de las ondas Q y S para complejos positivos, se pueden observar en la Fig. 3.12. El algoritmo se basa en encontrar los módulos señalados, con ciertos umbrales de amplitud y de distancia entre ellos. En la Fig. 3.12 (a) se observa un ECG con tipo de complejo qRs y en su CWT en  $w_2$  los módulos positivo y negativo correspondientes a las ondas Q y S respectivamente. Dichos módulos cumplen con el criterio establecido en el algoritmo de la Fig. 3.10 por lo que se determina la existencia de dichas ondas y consecuentemente la combinación de ellas, el tipo de complejo qRs. El caso contrario se puede observar en la Fig. 3.12 (b) donde se observa un ECG con tipo de complejo R y en su CWT en

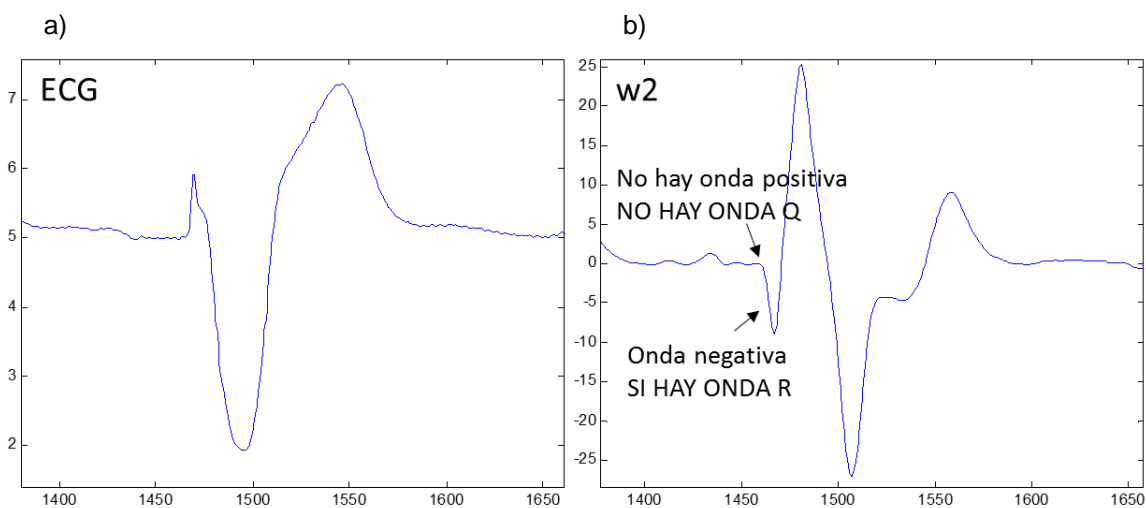


**Fig. 3.12** ECG y su respectiva CWT en  $w_2$ . (a) Tipo de complejo qRs. (b) Tipo de complejo R.

$w_2$  no existen los módulos mencionados anteriormente, correspondientes a las ondas Q y S, por lo que se determina el tipo de complejo R.

En el caso de polaridad negativa del complejo QRS, el algoritmo de la Fig. 3.11 determina la existencia de las ondas Q y R para complejos negativos mediante ciertas reglas. Al igual que en el algoritmo para detección de tipo de complejo QRS cuando su polaridad es positiva, explicado anteriormente, este algoritmo se basa en encontrar los módulos señalados correspondientes a las ondas Q y R, con ciertos umbrales de amplitud y de distancia entre ellos. El objetivo es analizar por partes la señal, en los intervalos cercanos a la onda S y comprobar mediante umbrales establecidos la existencia de las ondas del complejo QRS.

En la Fig. 3.13 se puede observar un ejemplo de la CWT en  $w2$  correspondiente a un ECG con tipo de complejo rS. En  $w2$  se marca la ubicación de los módulos positivo y negativo correspondientes a las ondas Q y R respectivamente. Se puede observar que el módulo positivo no existe, lo que indica que el complejo no tiene onda Q, y que la presencia del módulo negativo indica la existencia de la onda R. El módulo existente cumple con el criterio establecido en el algoritmo de la Fig. 3.11 por lo que se determina que el tipo de complejo es rS. En caso de que el módulo positivo existiera se tendría un complejo tipo qrS.



**Fig. 3.13** (a) ECG y (b) su respectiva CWT en  $w2$ . Tipo de complejo rS.

### 3.4.2 Detección de puntos característicos del complejo QRS y onda T

Como se ha mencionado anteriormente, una vez que el algoritmo ha determinado el tipo de complejo QRS y de onda T, éste se ajusta automáticamente a cada tipo de complejo, usando un algoritmo de detección especial para cada tipo de onda. Debido a la orientación de la aplicación, se busca principalmente detectar el inicio del complejo QRS y el final de la onda T. Si el complejo QRS tiene onda Q, se detecta el inicio de Q, y si no tiene onda Q se detecta el inicio de la onda R. Además de los puntos mencionados, el algoritmo también detecta el pico de R o de S, según la polaridad del complejo, final del complejo QRS (si existe la onda S, el final de S, y si no existe la onda S, el final de R), y el inicio y pico de T.

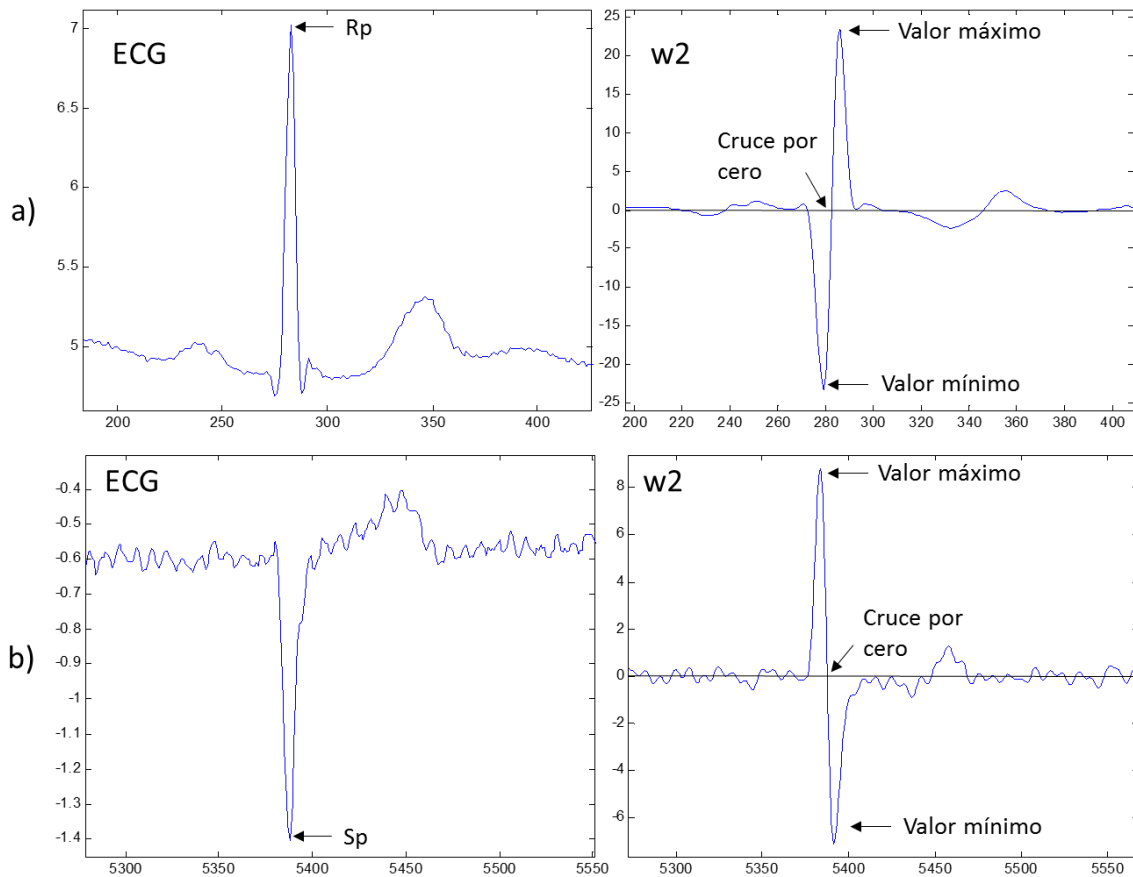
Los algoritmos de detección de puntos característicos del complejo QRS y de la onda T para derivaciones quasiortogonales propuestos en esta tesis, son una mejora de un algoritmo de detección previo basado en la transformada wavelet continua con splines para una derivación [48], ya que puede detectar más tipos de morfologías del complejo QRS y la onda T en tres derivaciones.

#### 3.4.2.1 Detección del complejo QRS

El algoritmo de detección del complejo QRS consiste en encontrar el cruce por cero, que corresponde al pico de la onda R ( $R_p$ ) o S ( $S_p$ ), según sea la polaridad del complejo, de un par de módulos de máximo valor absoluto (Pmm) de la CTW. En la  $w_2$  de la CWT se pueden observar unas pequeñas ondas antes y después de los módulos mencionados, a los cuales corresponden las ondas Q y S o Q y R del complejo, según su polaridad. La pendiente de subida corresponde a un mínimo negativo y la pendiente de bajada corresponde a un máximo positivo de acuerdo a la forma de la función wavelet usada, que es la primera derivada de un *B-spline* [17]. En la Fig. 3.14 se observa el cruce por cero entre el Pmm, que da la posición del pico de la onda R ( $R_p$ ) (Fig. 3.14 (a)), o del pico de la onda S ( $S_p$ ) (Fig. 3.14 (b)) con un retardo dependiente de la escala utilizada.

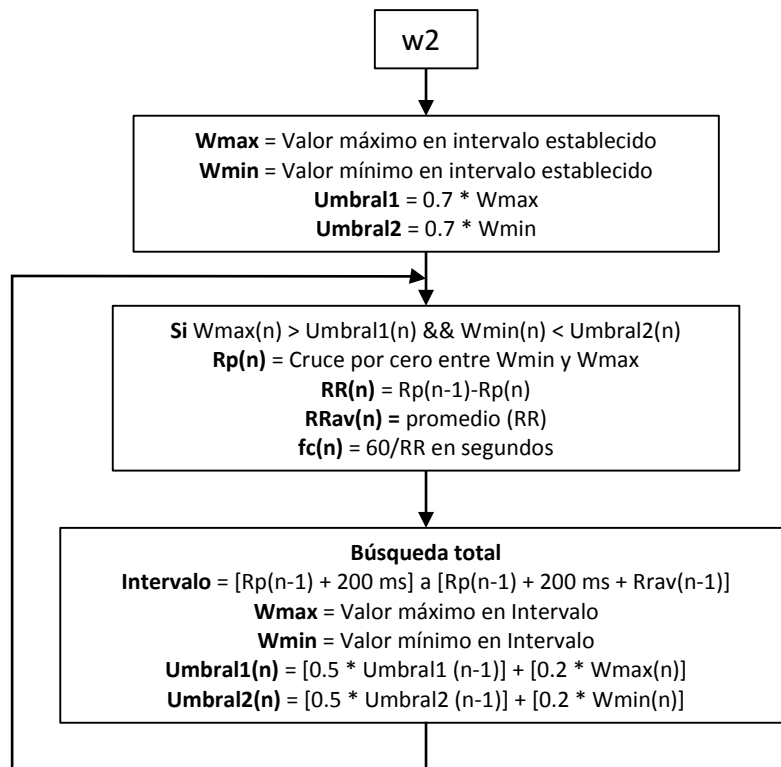
Para la detección de  $R_p$  o  $S_p$  se ha utilizado la  $w_2$  de la CWT, que para  $f_m$  bajas corresponde a una escala 2 (correspondiente a un ancho de banda de 16 Hz a 49 Hz) y para frecuencias mayores a la escala 5 (correspondiente a un ancho de banda de 25 Hz a 79 Hz). Estas escalas han sido elegidas debido a que aunque la energía del complejo QRS comprende la banda de frecuencias de 3 Hz a 40 Hz, los errores en la detección debido a artefactos de línea de base y movimiento comprenden una banda de frecuencias de 0.5 Hz a 7 Hz, y se pueden minimizar con dichas escalas. El algoritmo de detección de  $R_p$  o de  $S_p$  desarrollado se muestra en la Fig. 3.15, donde la detección de los Pmm producidos por la onda R o S, para complejos positivos o negativos respectivamente, se realiza mediante umbrales como se describe a continuación.





**Fig. 3.14** ECG y módulos máximo y mínimo (Pmm) y cruce por cero de la CWT en  $w_2$  (a) para QRS positivo (Rp) (b) y para QRS negativo (Sp).

En la explicación del algoritmo, el parámetro  $R_p$ , se refiere al pico de R o al pico de S, según la polaridad del complejo. Primero se busca el Pmm para definir los umbrales positivo y negativo (Umbral1 y Umbral2 respectivamente) en los primeros 2 s de la señal. Después se buscan los primeros dos Pmm mayores que los umbrales definidos y sus cruces por cero. Estos cruces por cero representan los dos primeros picos de R y con estos datos ya se pueden calcular RR y RRav. Posteriormente se detectan los Pmm restantes en la señal buscando cada  $R_p$  correspondiente en la ventana definida al inicio por un periodo refractario de 200 ms [49], y al final por un intervalo RR promedio (RRav) que está en función del intervalo RRav anterior y el último intervalo RR calculado. El Pmm debe cumplir con los umbrales establecidos, y si es mayor se detecta el siguiente  $R_p$ , con el que se calculan RR, RRav y  $f_c$ .



**Fig. 3.15** Algoritmo general de detección de Rp o Sp.

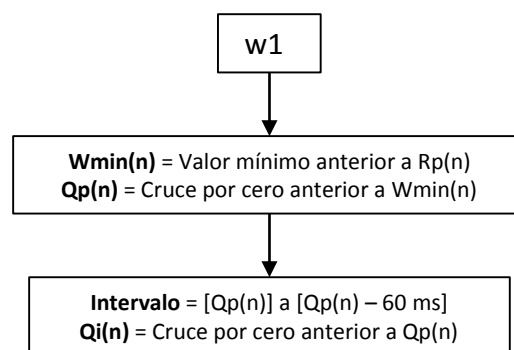
Finalmente se actualizan los umbrales considerando los umbrales anteriores y los últimos valores del Pmm [50].

### 3.4.2.2 Detección del inicio y final del complejo QRS

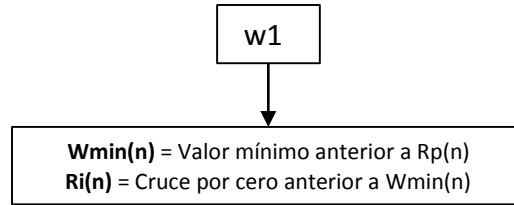
Como se mencionó anteriormente, el inicio del complejo QRS se define como el inicio de la onda Q (o la onda R cuando no hay onda Q). El final del complejo QRS se define como el final de la onda S (o la onda R cuando no hay onda S) [17]. Debido a que las ondas Q y S contienen componentes de alta frecuencia, se usan las escalas 1, 2 o 3; en esta tesis se usa la  $w1$  correspondiente a la escala 1 para  $f_m$  bajas y a la escala 2 para  $f_m$  altas. El algoritmo desarrollado para detectar el inicio del complejo QRS cuando si existe onda Q ( $Qi$ ) se muestra en la Fig. 3.16, y en la Fig. 3.17 se muestra el algoritmo para la detección de QRS cuando no existe onda Q y se detecta el inicio de R ( $Ri$ ).

Para detectar  $Q_i$  se realiza una búsqueda desde el pico negativo  $W_{min}$  (o desde el pico positivo  $W_{max}$  si el complejo QRS tiene polaridad negativa) del Pmm de la onda R para encontrar el cruce por cero  $Q_p$ . Desde  $Q_p$  se retrocede en una ventana de 60 ms para buscar un cruce por cero que será  $Q_i$ . En el caso de que no exista onda Q, se detecta el valor mínimo anterior a  $R_p$  que es  $W_{min}$  (o el valor máximo  $W_{max}$  si el complejo QRS tiene polaridad negativa) del Pmm de la onda R. El cruce por cero anterior a  $W_{min}$  o  $W_{max}$  corresponde a  $R_i$ .

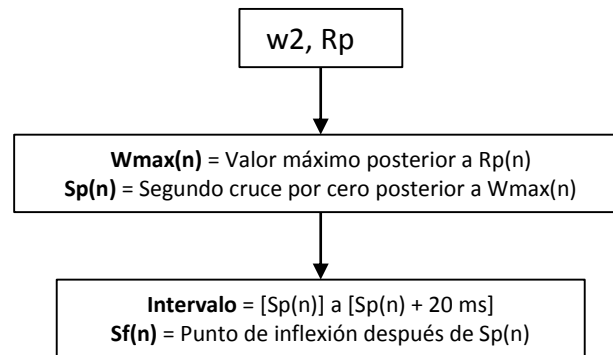
Aunque para llevar a cabo el análisis de QT sólo se necesita conocer  $Q_i$  y el final de la onda T ( $T_f$ ), el algoritmo también calcula el final de QRS ( $S_f$ ) entre otras ondas. En la Fig. 3.18 se observa el algoritmo de detección del final del complejo QRS, donde para detectar  $S_f$ , primero se busca el valor máximo  $W_{max}$  (o el valor mínimo  $W_{min}$  si el complejo QRS tiene polaridad negativa) del Pmm posterior a  $R_p$ . Después se realiza la detección del pico de S ( $S_p$ ) que es el segundo cruce por cero posterior a  $W_{max}$  o  $W_{min}$ . El punto J o  $S_f$  se define como el primer punto de inflexión después del punto  $S_p$ , y en algunos casos puede ser el mismo que el punto  $S_p$  [17]. Desde  $S_p$  se busca primero un pico positivo y después, a partir de este pico, un punto de máxima pendiente en una ventana de 20 ms que corresponde a  $S_f$ .



**Fig. 3.16** Algoritmo de detección del inicio del complejo QRS ( $Q_i$ ).



**Fig. 3.17** Algoritmo de detección del inicio del complejo QRS (Ri).

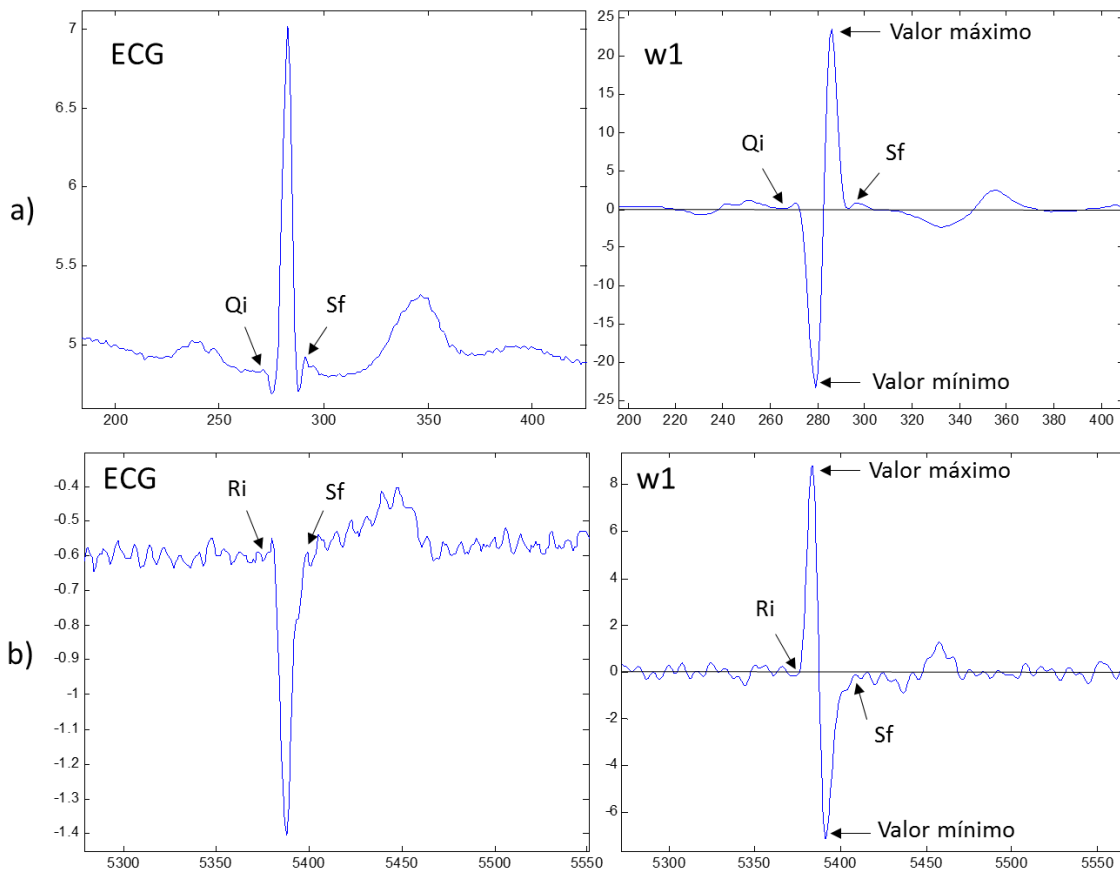


**Fig. 3.18** Algoritmo de detección del final del complejo QRS (Sf).

En la Fig. 3.19 se muestra el ECG y su respectiva CWT en la escala correspondiente a  $w1$  para la  $f_m$  de la señal, señalando los puntos característicos en ambas imágenes (ECG y CWT). En la fig. 3.19 (a) se observa un ejemplo de un complejo QRS positivo con las ondas Q y S, mientras que en la Fig. 3.19 (b) se muestra el ejemplo contrario, con un complejo QRS negativo y sin la onda Q (rS), por lo que la posición de los puntos en la CWT varía como se señala. Los puntos detectados en los algoritmos descritos anteriormente (Qi o Ri y Sf) presentan un retardo que depende de la escala utilizada. A mayor escala mayor retardo.

### 3.4.2.3 Detección del pico y final de la onda T

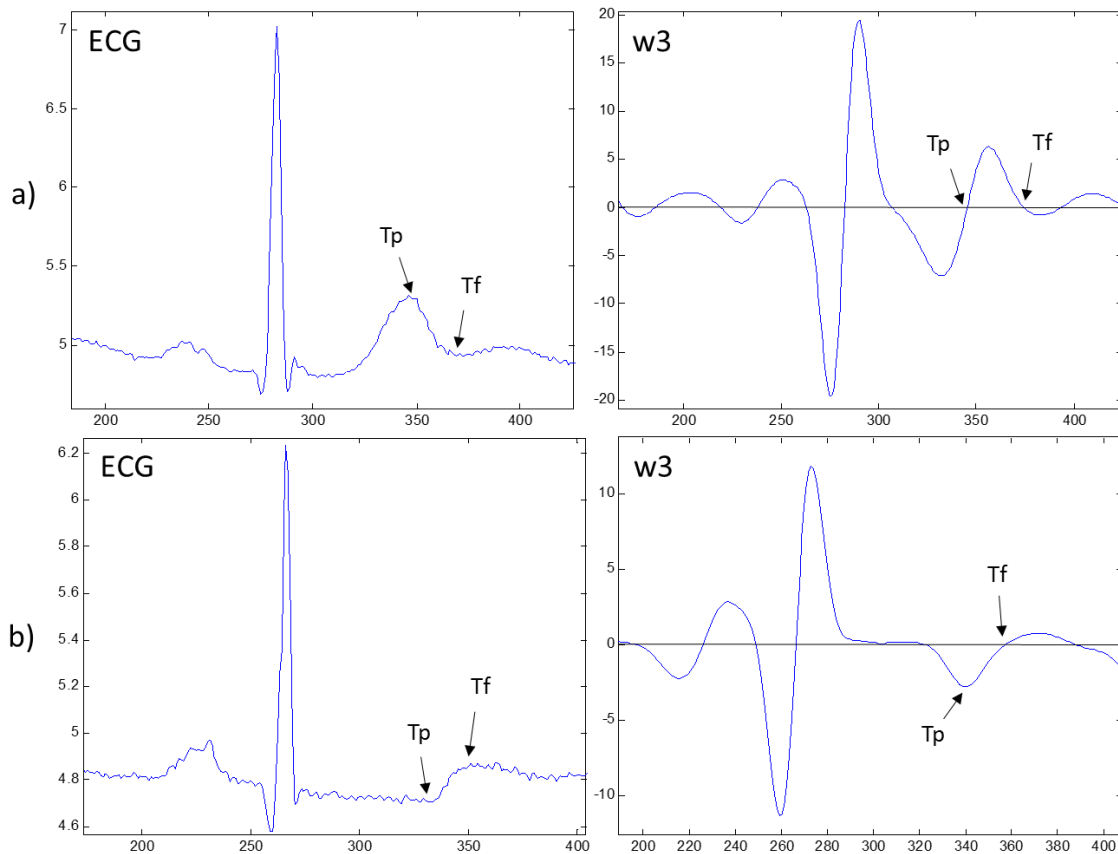
Debido a que en esta tesis se analizan las ondas T monofásicas y bifásicas, se ha realizado un algoritmo general con las dos posibilidades dependiendo el tipo de onda, ya que los puntos fiduciales de una onda T bifásica reflejados en la CWT son diferentes que los de la monofásica. La onda T monofásica, debido a que es de baja



**Fig. 3.19** ECG y puntos característicos de la CWT para la detección del inicio y final del complejo QRS (a) cuando la polaridad del complejo es positiva y de tipo qRs (Qi y Sf) (b) y cuando la polaridad del complejo es negativa y de tipo rS (Ri y Sf).

frecuencia, corresponde a un Pmm de la CWT en la escala 8 localizados después del final del complejo QRS con un cruce por cero entre ellos (Fig. 3.20 (a)). Mientras que la onda T bifásica corresponde a una onda negativa después del complejo QRS con un cruce por cero al final de dicha onda (Fig. 3.20 (b)).

El algoritmo para detectar el pico y el final de T se puede observar en la Fig. 3.21. El procedimiento de detección es el que se describe a continuación. Partiendo de Rp se define una ventana de búsqueda, que es una función de la  $f_c$ , para localizar el Pmm en ondas monofásicas y la onda negativa en ondas bifásicas, creados por la onda T, de forma que el tamaño de la ventana se ajuste a RR, es decir, que la

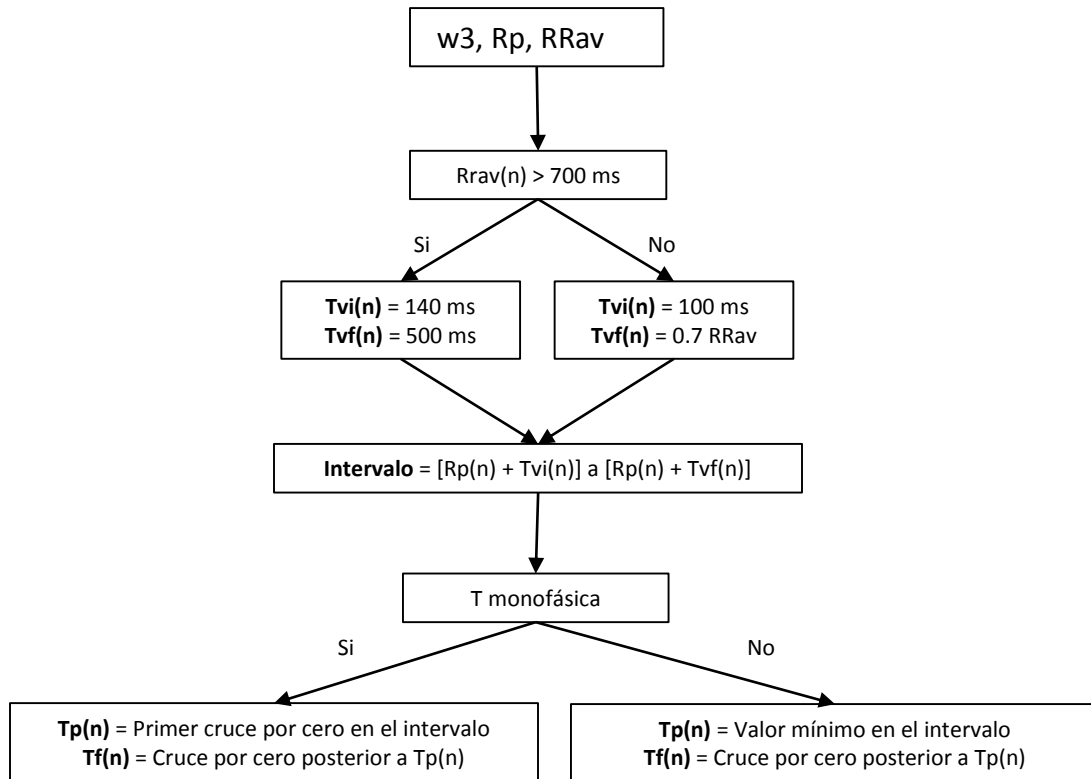


**Fig. 3.20** ECG y puntos característicos de la CWT para la detección del pico y final de la onda T (a) monofásica positiva (b) y bifásica.

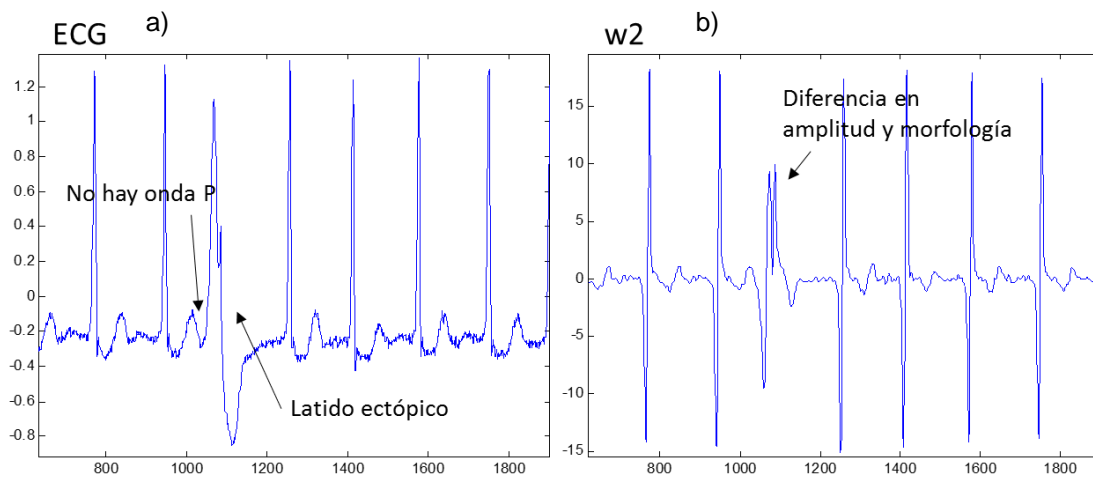
ventana se reduzca cuando RR disminuya [50]. Posteriormente se busca el primer cruce por cero en el intervalo, y el siguiente cruce por cero correspondientes al pico y final de T monofásica; o, se busca el valor mínimo en el intervalo y el siguiente cruce por cero, correspondientes al pico y final de T bifásica. El retardo de la onda T es mayor, debido a que las escalas usadas son mayores, escala 5 para  $f_m$  menores, y escala 8 para  $f_m$  mayores (Tabla I).

### 3.4.3 Eliminación de latidos ectópicos

Los latidos ectópicos se presentan en el ECG cuando la señal no se origina en el nodo sinusal como debería. En la Fig. 3.22 se presenta una imagen de un latido ectópico entre latidos normales. Como se puede observar en dicha imagen, la señal



**Fig. 3.21** Algoritmo para la detección del pico ( $T_p$ ) y final ( $T_f$ ) de la onda T monofásica o bifásica.



**Fig. 3.22** (a) Registro ECG y (b) su respectiva CWT en  $w_2$  con latido ectópico.

ECG no presenta onda P en el latido ectópico debido a lo mencionado anteriormente sobre el origen del impulso eléctrico, además no hay onda T, el segmento ST está hundido y el complejo QRS es más ancho.

Los algoritmos de detección del complejo QRS mencionados anteriormente que encuentran Rp o Sp incluyen al final de cada iteración, la detección de latidos ectópicos con el criterio principal de la existencia de la onda P, por lo que dicho análisis se lleva a cabo en la CWT w2. Si se detecta un latido ectópico, no se considera en el registro de Rp o Sp y se busca el siguiente latido. Para que no RRav no se vea afectado con un RR muy grande se consideran los RR y RRav anteriores.

### **3.5 Validación y resultados**

Para llevar a cabo la validación de los algoritmos presentados en la sección anterior, han sido analizados automáticamente un total de 405 ciclos cardiacos correspondientes a 15 pacientes de la base de datos de arritmia *MIT-BIH* incluida en la *QTDB*, muestreados a 250 Hz [44, 45] mencionada en la sección 3 de este capítulo. Dentro de cada registro, entre 30 y 100 latidos representativos fueron manualmente anotados por cardiólogos, quienes identificaron el principio, el pico y el final de la onda P, el principio y el final del complejo QRS (la marca fiducial de QRS, típicamente en el pico de la onda R, fue dada por un detector automático de QRS), el pico y el final de la onda T, y (si presenta) el pico y el final de la onda U. Únicamente los latidos “normales” fueron anotados o considerados por los cardiólogos descartando los ectópicos [45].

Cada registro tiene dos canales disponibles, en esta tesis se ha usado el canal 1 en la mayoría de los pacientes, pero debido a que las señales analizadas pertenecen a pacientes con arritmia, varias señales están muy distorsionadas y es difícil para el algoritmo detectar los puntos característicos, en estos casos se usa el canal 2. Las anotaciones manuales que han sido usadas en esta tesis son las realizadas por el experto cardiólogo 1, identificado en la base de datos como qt1.



### 3.5.1 Resultados

Los resultados obtenidos con el sistema automatizado han sido contrastados con las mediciones hechas por el experto cardiólogo C1, quien ha analizado los mismos latidos. Los parámetros usados para validar el algoritmo son la media o el promedio ( $m$ ) y la desviación estándar ( $sd$ ) de las diferencias entre las mediciones manuales (C1) y las mediciones automáticas (WT) de  $Q_i$  y  $T_f$  para cada registro, como se observa en la Tabla II.

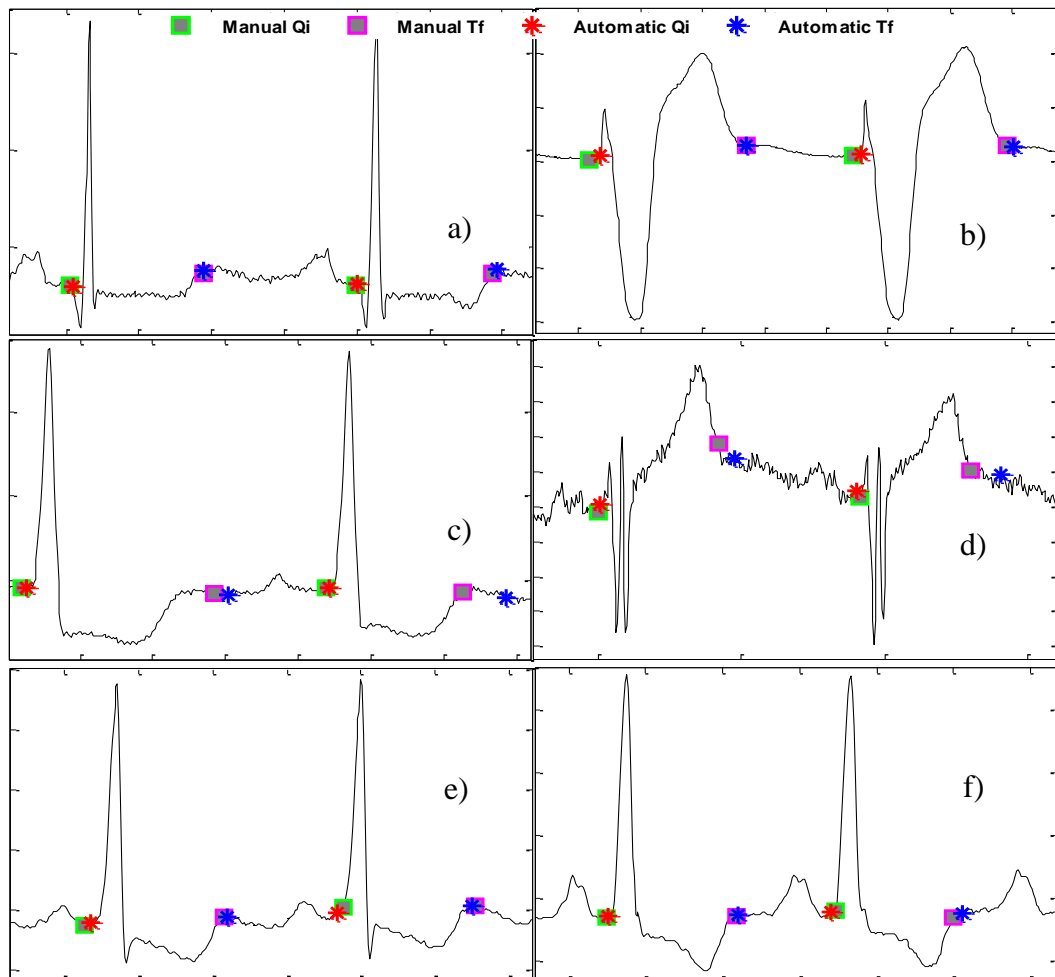
En las últimas dos filas de la Tabla II, han sido incluidos los resultados de la validación de un algoritmo de detección de puntos característicos del ECG basado en Wavelets [37] usando la QTDB, y las tolerancias aceptadas de las dos desviaciones estándar dadas de las mediciones hechas por diferentes expertos de la base de

**Tabla II.** Resultados de la validación del algoritmo de detección de los puntos característicos del complejo QRS y de la onda T para 15 registros de la base de datos QT en ms.

Base de datos QT	Puntos característicos	
	WT ( $Q_i$ ) - C1	WT ( $T_e$ ) - C1
sel100	15.4	-2.4
sel102	-5.3	22.8
sel103	11.9	20.5
sel104	4.1	-5.6
sel114	14.7	29.3
sel116	2.2	17.6
sel117	1.6	-13.8
sel123	2.9	-20.8
sel213	20.4	16.8
sel221	11.2	-16.3
sel223	-11.2	14.6
sel230	9.3	3.7
sel231	13.1	4.5
sel232	3.2	20.8
sel233	-5.8	13.2
<b>m <math>\pm</math> sd</b>	<b>5.8(8.6)</b>	<b>7(15.1)</b>
<b>Resultados de otro estudio de validación con QTDB [37]</b>		
m $\pm$ sd	4.6(7.7)	-1.6(18.1)
<b>Límites de tolerancia para desviaciones de acuerdo a expertos [51]</b>		
sd (CSE)	6.5	30.6

datos CSE [51]. Los resultados de las diferencias entre W1 y C1 son comparables con los resultados obtenidos en el estudio de validación mencionado anteriormente [37], y además, están dentro de las tolerancias para desviaciones de acuerdo a las mediciones hechas por expertos sd (CSE) [51].

En la Fig. 3.23, extractos de los registros sel100, sel102, sel104, sel114, sel223 y sel233 se muestran, con las anotaciones manuales y las detecciones automáticas. Se puede observar que el algoritmo detecta bien el inicio de la onda Q y el final de la onda T en señales con diferentes tipos de onda, como el experto cardiólogo lo hace.



**Fig. 3.23** Patrones de dos latidos por cada una de los seis registros usados en validación. Tipos de complejo QRS y polaridad de onda T de las señales: (a) qRs, onda T bifásica, (b) rS, onda T positiva, (c) R, onda T bifásica, (d) qrS, onda T positiva, (e) Rs, onda T bifásica, y (f) qR, onda T negativa.

## 4 ANÁLISIS DE LA DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT EN SUJETOS NORMALES Y PACIENTES RENALES DURANTE HEMODIÁLISIS

### 4.1 Introducción

La condición y el estatus del funcionamiento del corazón de un individuo son deducidos frecuentemente por un cardiólogo basado en las formas de onda del ECG. Debido a esto es importante establecer como son diferentes las características morfológicas del ECG cuando son medidas en una locación diferente de la superficie del cuerpo, o en otras palabras, en una derivación diferente [52]. Esta tesis se enfoca en las características morfológicas del ECG que definen la duración del proceso de repolarización ventricular, en particular, en la variabilidad de la duración de la repolarización cuando es medida en el mismo latido pero en diferentes conjuntos de derivaciones.

El intervalo QT medido en el ECG es una representación de la duración total de la repolarización en el miocardio ventricular [53] y representa, con algunas limitaciones, el periodo refractario ventricular total [17]. La repolarización es un proceso eléctrico complejo gobernado por una multitud de corrientes de iones de transmembrana que tienen diferentes tiempos, cinéticas distintas y que operan en diferentes capas del miocardio [53]. Hay tres tipos de anomalías en el intervalo QT: su prolongación en reposo, el incremento de su dispersión y anomalías en su comportamiento dependiente de la  $f_c$  [54].

Como se mencionó anteriormente, la prolongación anormal del intervalo QT está considerada como un marcador de arritmias ventriculares malignas [53], sin embargo, hasta ahora no se ha definido un límite de la prolongación que sea considerado como normal. Esto se debe a que en ciertas situaciones un incremento en la duración del potencial de acción ventricular representa un mecanismo antiarrítmico, por lo que las circunstancias bajo las cuales la prolongación de la repolarización es benéfica o peligrosa son desconocidas [55].

El intervalo QT es la suma de las duraciones de los potenciales de acción ventricular, por lo que su prolongación puede reflejar la dispersión de los potenciales de acción en diferentes áreas del corazón, largo en algunas y normal en otras, por lo que el fenómeno de reentrada y la aparición de arritmias ventriculares se facilita [56, 57]. Otra postulación es que la prolongación del intervalo QT refleja la prolongación del potencial de acción de los miocitos, que a su vez se asocia a posdespolarizaciones repetitivas durante el proceso de repolarización, que pueden ser causantes de arritmias ventriculares malignas [58, 59]. De las dos postulaciones mencionadas, se ha demostrado que la reentrada es el mecanismo más probable generador de arritmias ventriculares en pacientes con MI crónico, donde la dispersión en el tiempo de recuperación regional podría ser un sustrato electrofisiológico fundamental para la génesis de arritmias de reentrada [17, 60].

Algunas postulaciones sobre el origen de arritmias relacionadas con la dispersión del intervalo QT establecen que la heterogeneidad de los períodos de recuperaciones locales en el miocardio podría ser causa de la generación de arritmias. Ésto llevó a la hipótesis de que las diferencias en las duraciones del intervalo QT entre derivaciones electrocardiográficas (variabilidad espacial), podrían reflejar diferencias regionales en la repolarización [17, 61-63]. Como hay evidencia de que una heterogeneidad de la repolarización proporciona un sustrato para arritmias cardíacas malignas [57], se sugirió que la variabilidad espacial del intervalo QT refleja dichas diferencias, pudiendo ser considerado como marcador de aumento de la susceptibilidad a presentar arritmias ventriculares. De aquí se define la dispersión del intervalo QT (QTd) como la diferencia entre los intervalos máximo y mínimo medidos en las 12 derivaciones del ECG superficial [64], o como la desviación estándar del intervalo QT en las 12 derivaciones estándar.

Con respecto a las técnicas de medición de la variabilidad temporal del intervalo QT, ésta se puede analizar por su adaptación a cambios en la  $f_c$  y por los cambios en su duración latido a latido.

En la primera técnica, se sabe que el intervalo QT está influenciado por los cambios en la  $f_c$ , aunque otros factores, tales como la influencia directa de la actividad del ANS sobre el miocardio ventricular, también contribuyen a su determinación [65]. Con el fin de ser capaz de comparar las mediciones QT obtenidas a diversos rangos de  $f_c$ , una variedad de fórmulas de corrección de  $f_c$  se han propuesto en la literatura para obtener un intervalo QT corregido (QTc) [63].

El ANS modula la duración de la repolarización ventricular y se ha demostrado que un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático se relaciona con un incremento en la variabilidad del intervalo QT en sujetos sanos [66].

A pesar de que la  $f_c$  es un factor importante del intervalo QT, la contribución de otros factores, a la modulación QT ha sido sugerida, ya que también es importante el punto de vista clínico. Se sabe que el ANS actúa tanto en el nodo sinoauricular (SA) como en el miocardio ventricular. Su influencia en el nodo SA provoca cambios en la  $f_c$ , los cuales, a su vez, afectan el intervalo QT. Por otro lado, la acción del ANS directa sobre el miocardio ventricular altera la repolarización y, por tanto, el intervalo QT [63]. Para cuantificar la variabilidad del intervalo QT se miden los cambios en su duración latido a latido en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal. La excreción urinaria de albúmina es un marcador de riesgo tanto de enfermedad renal como de enfermedad cardiovascular en diabéticos y no diabéticos. Los pacientes con IRC muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica (CI) en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular (FA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica [5, 67, 68].

La enfermedad renal en estado terminal ha sido asociada a la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los paros cardiacos y las arritmias son la causa de la mayoría de las muertes cardiacas en pacientes en HD y podría ocurrir en el periodo post-HD inmediato [68], mientras que el proceso de diálisis puede tener potencial arritmogénico. En algunos estudios realizados se ha demostrado que el efecto de la HD en los parámetros electrocardiográficos convencionales, así como en índices de repolarización, como el incremento de la dispersión espacial de la repolarización, están relacionados con arritmias ventriculares. Además, el propio procedimiento de diálisis, principalmente a través de desplazamientos rápidos de electrolitos, puede aumentar el riesgo arrítmico, no sólo durante la sesión, sino también a largo plazo [14, 67, 68].

Un factor patogénico bien conocido para las arritmias ventriculares es el incremento de la dispersión de la repolarización que refleja la heterogeneidad más que la duración total de la repolarización. Se ha demostrado que el procedimiento de diálisis aumenta los parámetros electrocardiográficos convencionales de la repolarización ventricular. La repolarización terminal calculada como el intervalo desde el pico hasta el final de la onda T se ha relacionado con el riesgo de muerte súbita cardiaca (SCD). De hecho, el intervalo T pico-final (Tp<sub>f</sub>) y la relación Tp<sub>f</sub>/QT representan nuevos índices electrocardiográficos de riesgo arrítmico que posiblemente corresponden a la dispersión espacial de la repolarización ventricular [14].

La información sobre índices de la dispersión de la repolarización en la población con HD es escasa. Es por ésto, que en este capítulo de la tesis se realizan varios análisis. Un análisis comparativo de la QTd entre sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal. Otros análisis de los efectos de la sesión de HD (antes, durante y después), en la dinámica de QTd durante este proceso y su adaptación a la  $f_c$ , además de la variabilidad del intervalo QT en pacientes con insuficiencia renal.

## **4.2 QTd en sujetos sanos y en pacientes con IRC**

En este apartado de la tesis se ha llevado a cabo un análisis comparativo entre la dispersión de QT de sujetos normales y de pacientes con insuficiencia renal. A continuación se describe el proceso y los resultados obtenidos.

### **4.2.1 Sujetos y adquisición de datos**

En esta tesis se han utilizado las señales ECG digitalizadas correspondientes a las tres derivaciones quasiortogonales (para medir variabilidad espacial), muestreadas a 1000 Hz, pertenecientes a la base de datos diagnóstica de ECG PTB [44] mencionada en la sección 3 de este capítulo, la cual incluye personas normales y pacientes con diferentes patologías. Como se mencionó más a detalle anteriormente, para leer las señales en Matlab® fue necesario instalar un toolkit que contiene funciones para lectura y análisis de las señales [47].

El grupo de estudio fue de siete sujetos normales (dos hombres, cinco mujeres; edad:  $66 \pm 3.6$  años), y siete pacientes con insuficiencia renal (tres mujeres, cuatro hombres; edad  $70 \pm 4.5$  años).

### **4.2.2 Procesamiento y análisis de datos**

Las derivaciones seleccionadas para analizar la dispersión de QT fueron el conjunto de las derivaciones quasiortogonales D1, avF y V2, en los siete registros de pacientes con insuficiencia renal y en los siete registros de sujetos normales, de la base de datos diagnóstica de *ECG PTB* [44]. Las derivaciones con baja amplitud de la onda T o afectadas por artefactos fueron descartadas y reemplazadas por la derivación topográficamente adyacente. La QTd correspondiente a sujetos normales y a pacientes con insuficiencia renal, fueron comparadas utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (equivalente a la prueba U de Mann-Whitney para dos grupos independientes), donde  $p < 0.05$  es considerado estadísticamente significativo.

### 4.2.3 Resultados

Las tablas III y IV muestran la QTd y la  $f_c$  en individuos normales y en pacientes con insuficiencia renal respectivamente. La QTd fue mayor en los pacientes que en sujetos normales con un valor de  $p$  estadísticamente significativo ( $p=0.0041$ ). La diferencia en la  $f_c$  en ambos grupos no es significativa y por lo tanto la influencia de la  $f_c$  es similar en ambos. Los sujetos normales tienen una repolarización ventricular uniforme, y por lo tanto, valores pequeños de la dispersión de QT ( $21.4 \pm 11.7$ ) ms, (Tabla III). En pacientes con insuficiencia renal es común una repolarización de la actividad ventricular no homogénea, y esto se ve reflejado en la dispersión de QT, debido a que los valores de QT medidos en las tres derivaciones quasiortogonales serán diferentes. Por lo tanto, el valor de la QTd es mayor ( $67.7 \pm 28$ ) ms, (Tabla IV).

**Tabla III.** QTd y  $f_c$  en sujetos normales  
(QTd en ms,  $f_c$  en lpm).

<b>Normal</b>	<b>QTd</b>	<b><math>f_c</math></b>
patient121	2.66	84.90
patient122	17	63.69
patient239	40.66	69.09
patient248	17.66	63.94
patient255	27.66	67.23
patient266	25.66	72.69
patient267	18.66	52.81
<b>m <math>\pm</math> sd</b>	<b>21.42 (11.69)</b>	<b>67.76 (9.78)</b>

**Tabla IV.** QTd y  $f_c$  en pacientes con insuficiencia renal  
(QTd en ms,  $f_c$  en lpm,  $p$  = significado estadístico).

<b>Pacientes</b>	<b>QTd</b>	<b><math>f_c</math></b>
patient012	54.66	49.94
patient013	116	86.12
patient078	70	73.20
patient079	74.66	62.37
patient140	21.6	86.41
patient145	65	68.72
patient216	72	69.44
<b>m <math>\pm</math> sd</b>	<b>67.70 (28.01)</b>	<b>70.88 (12.88)</b>
<b><math>p</math></b>	<b>0.0041</b>	<b>0.5350</b>



### 4.3 QTd en pacientes durante hemodiálisis

#### 4.3.1 Lectura de registros ECG

La base de datos E-HOL-12-0051-016 utilizada para esta investigación fue proporcionada por la *Telemetric and Holter ECG Warehouse* de la Universidad de Rochester (THEW), NY.

Esta base de datos es un conjunto de registros ECG continuo de doce derivaciones con alta resolución durante 48 horas provenientes de pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) durante y después de la sesión de HD [69]. Cabe destacar que es necesario contar con permisos especiales para acceder a dicha base de datos. Debido a la extensa información de los registros, se han analizado únicamente las primeras 10 horas de los registros, que contienen información de la dinámica del ECG antes, durante y después de la HD. A continuación se presenta la descripción de dicha base de datos.

Cincuenta y un pacientes con ESRD con riesgo significativo de muerte arrítmica repentina fueron registrados en un centro de diálisis ambulatorio afiliado a la Universidad de Rochester. Se ofreció un incentivo financiero a los pacientes por su tiempo y esfuerzo. La información sobre la historia cardíaca del paciente y las terapias farmacológicas actuales se registró bajo la regulación *HIPPA*. Después de que los formularios de consentimiento fueron comunicados y firmados, los pacientes ingresaron al protocolo durante su siguiente sesión de diálisis. El diseño del estudio incluye 3 períodos: A, línea de base; B, período HD; C: post-HD. También se registran datos clínicos como edad, sexo, IMC y número de meses en diálisis [69].

La Fig. 4.1 que se muestra a continuación proporciona información relacionada con las características del estudio: en el panel superior se incluye la lista de parámetros clínicos medidos durante el estudio y que se encuentran disponibles, además de la edad, el sexo y la lista de medicamentos que toma el paciente.

Los criterios de inclusión son los siguientes: pacientes con ESRD con alto riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita cardíaca; edad mayor de 40 años; y antecedentes confirmados de hipertensión que requieren tratamiento; o antecedentes confirmados de diabetes que requieren tratamiento.

Los criterios de exclusión son los siguientes: sujeto con antiarrítmico clase I, según evaluación cardiológica; sujeto con marcapasos; sujeto con dispositivo desfibrilador cardioversor implantable (ICD); sujeto con dispositivo de terapia de resincronización cardíaca (CRT); el sujeto tiene antecedentes de fibrilación auricular crónica; persona femenina en edad fértil que no usa medidas anticonceptivas médicamente prescritas; sujeto participando en otros ensayos clínicos; sujeto incapaz de cooperar con el protocolo debido a demencia, psicológica u otra razón relacionada; y sujeto que se niega a firmar el consentimiento para la participación [69].

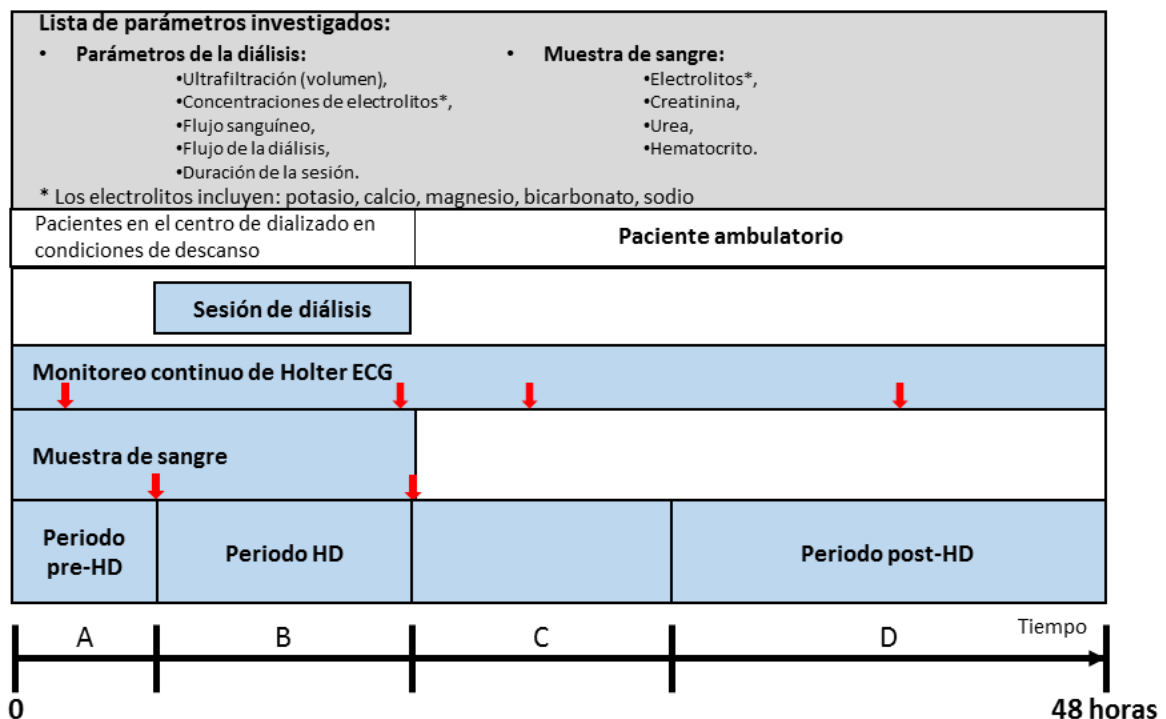


Fig. 4.1 Características de los registros de la base de datos E-HOL-12-0051-016 [69].

La población de estudio es la siguiente: número de pacientes inscritos:  $N = 51$ ; registro: 13/02/2009 a 18/06/2010; duración del estudio: 6 meses; seguimiento del paciente: 13 meses después de la finalización del registro; y número de defunciones: 11 pacientes (8 pacientes completaron el estudio, 4 tuvieron muerte cardíaca). Otros parámetros de la adquisición de las señales son: número de derivaciones ECG: 12 derivaciones de la configuración estándar;  $f_m$  ECG: 1000 Hz; resolución de amplitud del ECG:  $0.5 \mu\text{V}$ ; convención de nomenclatura de archivos: cada nombre de archivo está compuesto por un "ID" único; e información clínica: esta base de datos incluye cientos de factores clínicos relacionados con la configuración de HD. La información sobre la presión arterial de los pacientes, medicamentos, electrolitos y muchos más se proporcionan en esta base de datos [69].

#### 4.3.2 Procesamiento y análisis de datos

La lectura de los registros de la base de datos se realizó con el software Matlab®. Se han considerado 5 pacientes mayores de 40 años para realizar el análisis de QTd que se identifican con el ID 1013, 1019, 1030, 1050 y 1059. Para cada sujeto se han analizado las tres derivaciones cuasiortogonales DI, aVF y V2, y para cada derivación se midieron los siguientes intervalos: QT (para obtener QTd) y RR (para obtener  $f_c$ ). Para el análisis de las dispersiones del intervalo QT, las mediciones se efectuaron en los latidos correspondientes a 10 horas de registro. En la Tabla V se muestra el número de latidos analizados en el periodo de 10 horas en cada derivación por paciente.

**Tabla V.** Número de latidos analizados en el periodo de 10 horas en cada derivación por paciente.

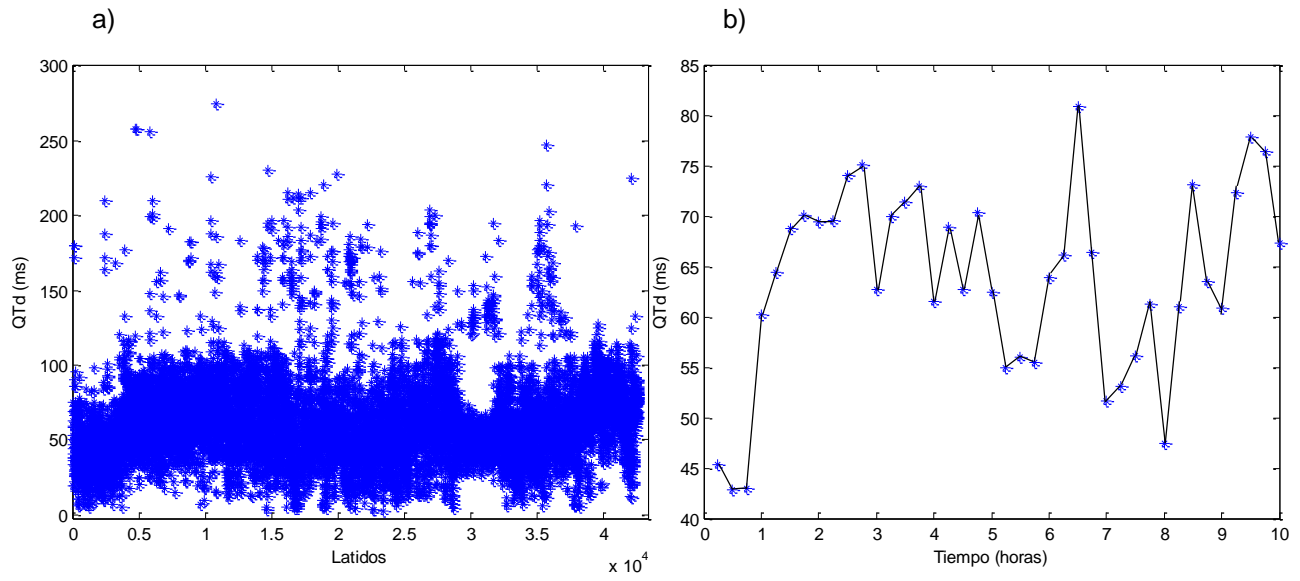
<b>Pacientes</b>	<b>Latidos</b>
1013	42,594
1019	36,319
1030	42,005
1050	50,520
1059	52,317

Los datos de los pacientes fueron clasificados en tres grupos: los datos antes de la HD fueron nombrados pre-HD, los datos durante la HD, y los datos al final de la HD post-HD. Para los resultados presentados, el periodo pre-HD corresponde a la primer hora del registro, el periodo de la sesión de HD corresponde a las horas 2 a 6, y finalmente el periodo post-HD corresponde a las horas 7 a 10.

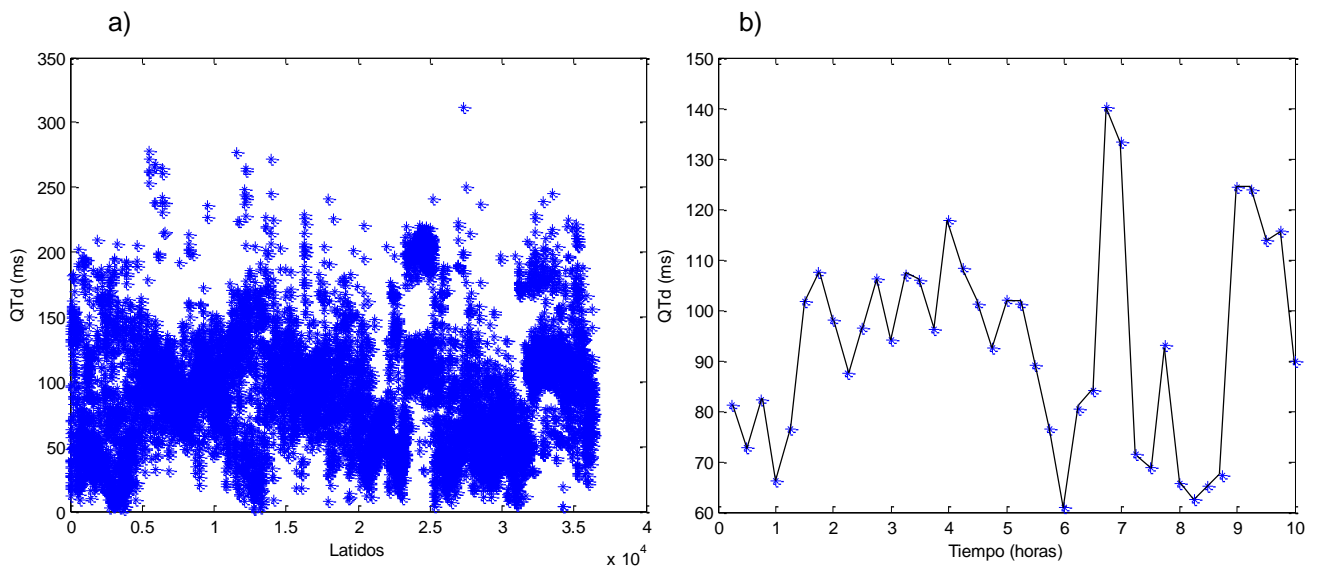
La dispersión se midió para cada sujeto como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo de las tres derivaciones en cada latido. Los datos de dispersión y del intervalo QT medido en la derivación V3 globales para cada paciente se han expresado como medias cada 15 min y por etapas, para evaluar las diferencias en el valor de QTd entre los periodos pre-HD, HD y post-HD para cada paciente se utiliza la prueba con signo de Wilcoxon para muestras pareadas. La relación de QTd con la  $f_c$  se evalúa con el coeficiente de correlación lineal de Pearson. En ambas pruebas estadísticas un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### **4.3.3 Resultados**

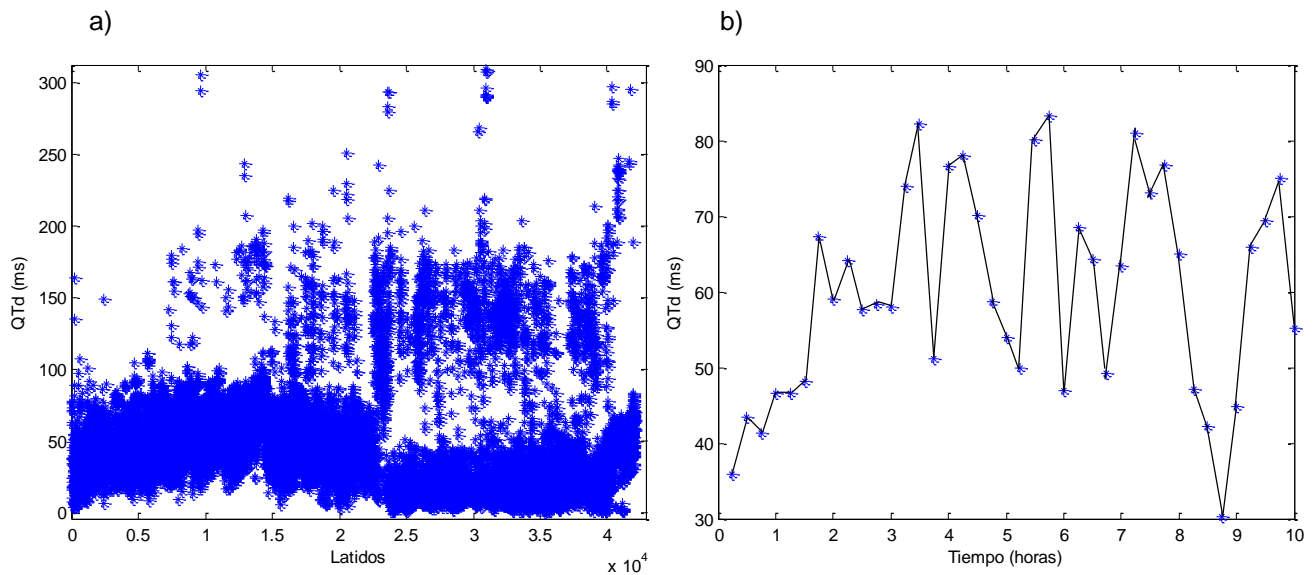
En las figuras 4.2 a 4.6 se muestra la dinámica de QTd con el número de latidos y su promedio cada 15 min durante el periodo de 10 horas para cada paciente. Es importante considerar que algunos pacientes presentan dispersiones muy grandes (mayores de 100 ms) que pueden ser observadas en la dinámica de QTd durante 10 horas, sin embargo al obtener el promedio cada 15 min la dispersión es menor.



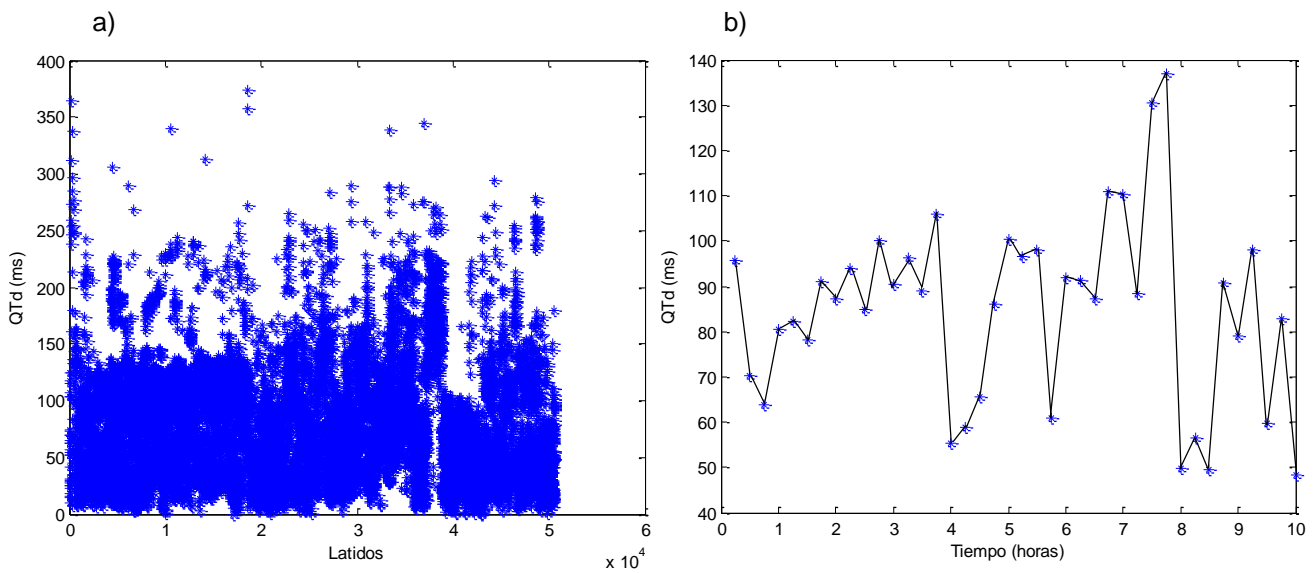
**Fig. 4.2** Dinámica de QTd para el paciente 1013 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



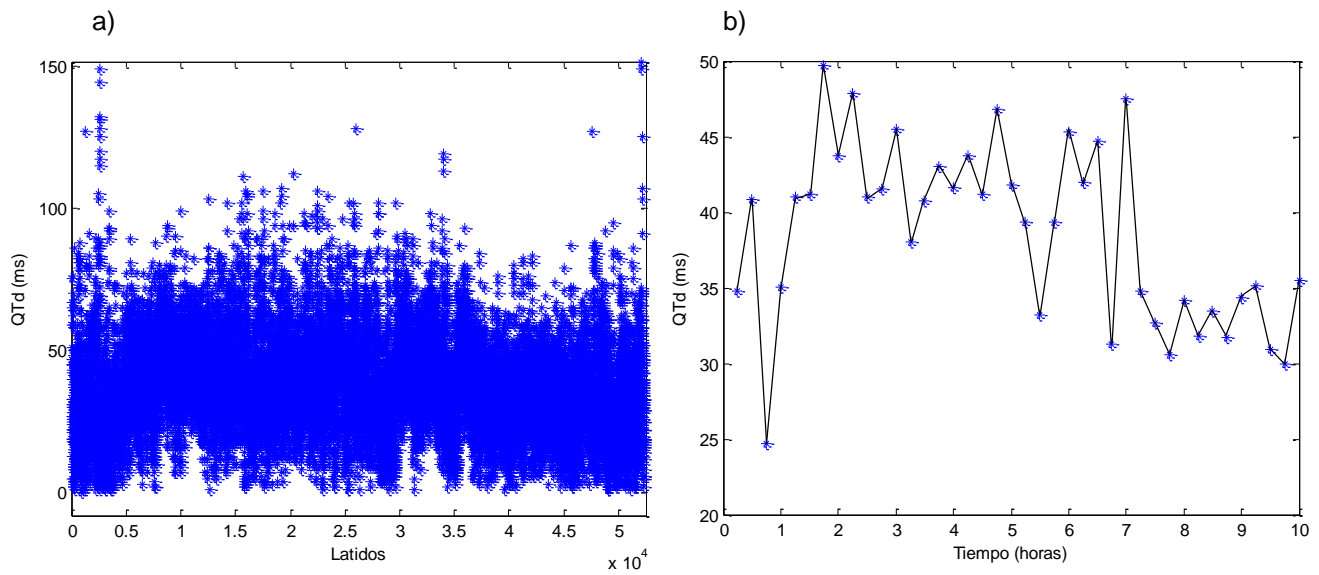
**Fig. 4.3** Dinámica de QTd para el paciente 1019 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.4** Dinámica de QTd para el paciente 1030 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.5** Dinámica de QTd para el paciente 1050 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.6** Dinámica de QTd para el paciente 1059 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.

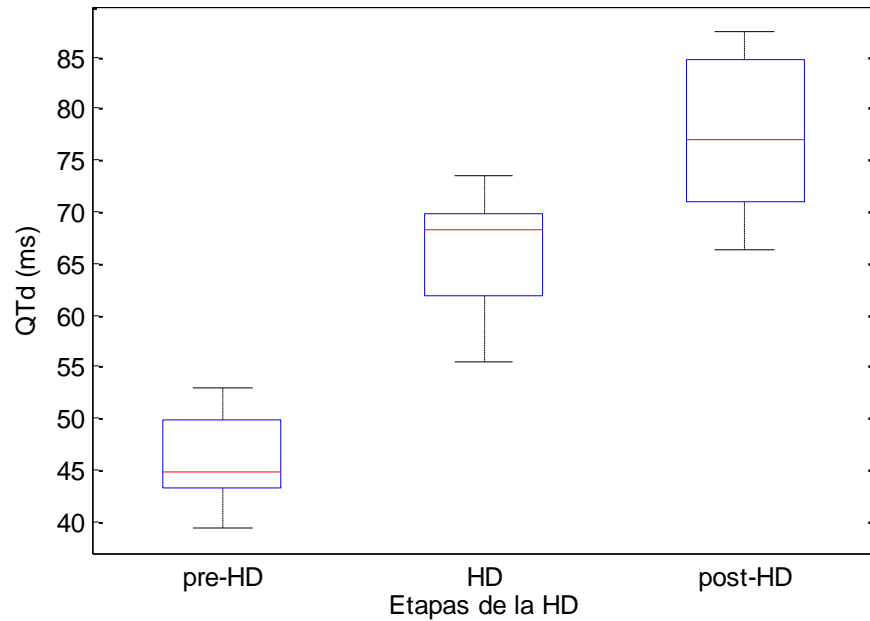
En la gráfica de QTd promediada cada 15 min se observa un incremento de la dispersión en el periodo de la sesión HD y post-HD. En la Tabla VI se muestra el promedio individual y global de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para los 5 pacientes.

**Tabla VI.** Promedio por etapas individual y global de QTd en pacientes durante el periodo de 10 horas (en ms).

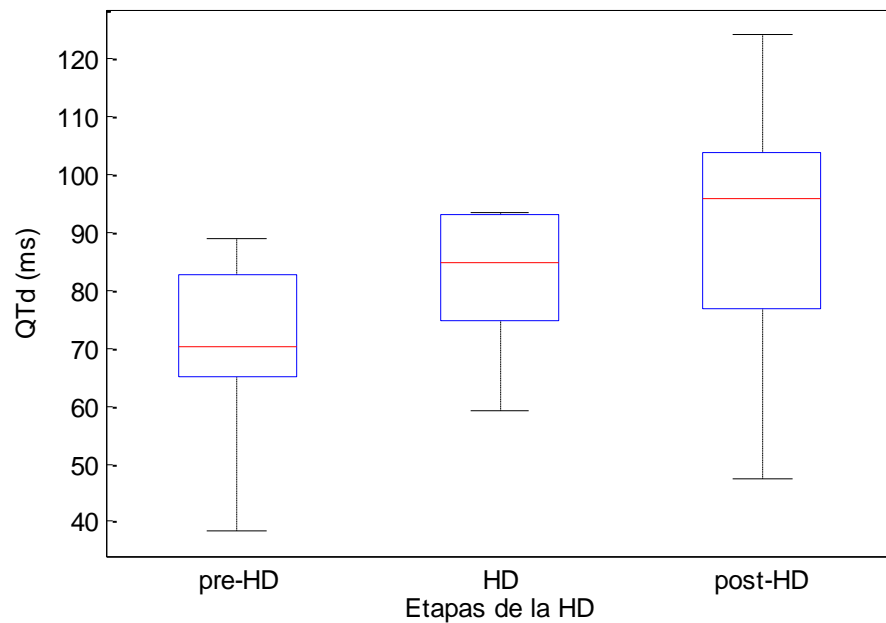
Etapas	QTd por paciente					$m \pm sd$
	1013	1019	1030	1050	1059	
<b>Pre-HD</b>	47.84	75.55	41.76	77.56	33.83	<b>55.31 (17.92)</b>
<b>HD</b>	66.22	86.53	63.17	85.63	35.86	<b>67.48 (18.51)</b>
<b>Post-HD</b>	64.68	95.72	60.69	85.66	42.28	<b>69.81 (18.92)</b>

Como resultado de la comparación de las diferentes etapas para todos los pacientes, la dispersión de QT en la etapa pre-HD es menor ( $55.31 \pm 20.03$  ms), durante la sesión de HD ésta aumenta gradualmente en el transcurso de las horas a lo largo del proceso de HD, y en el periodo post-HD aumenta un poco más ( $69.81 \pm 18.92$  ms) de manera abrupta aumentando así el riesgo de arritmias ventriculares.

Los resultados de las Tabla VI se encuentran resumidos en las figuras 4.7 a 4.11 para cada paciente, debido a que cada uno presenta una media diferente de cada parámetro medido.

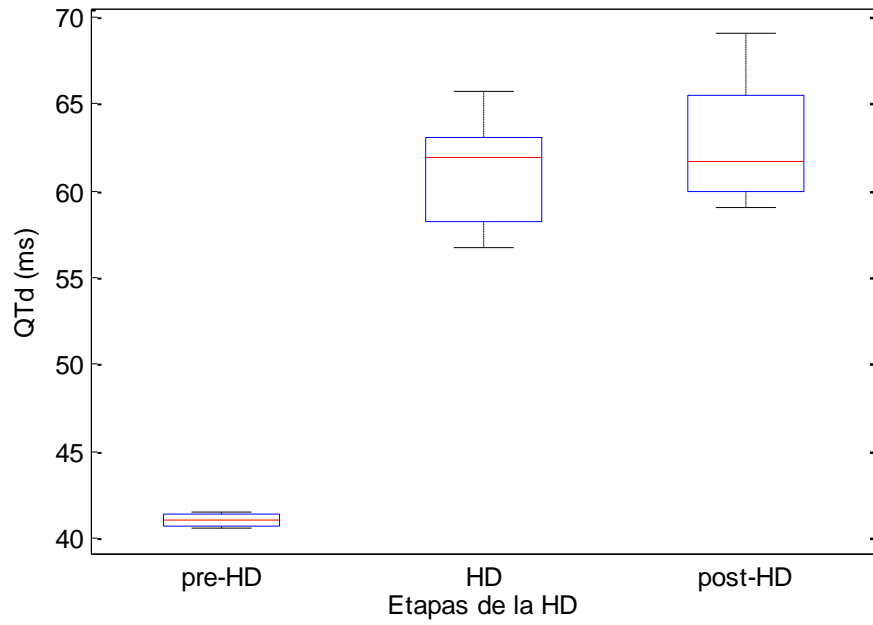


**Fig. 4.7** Diagrama de caja de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para el paciente 1013.

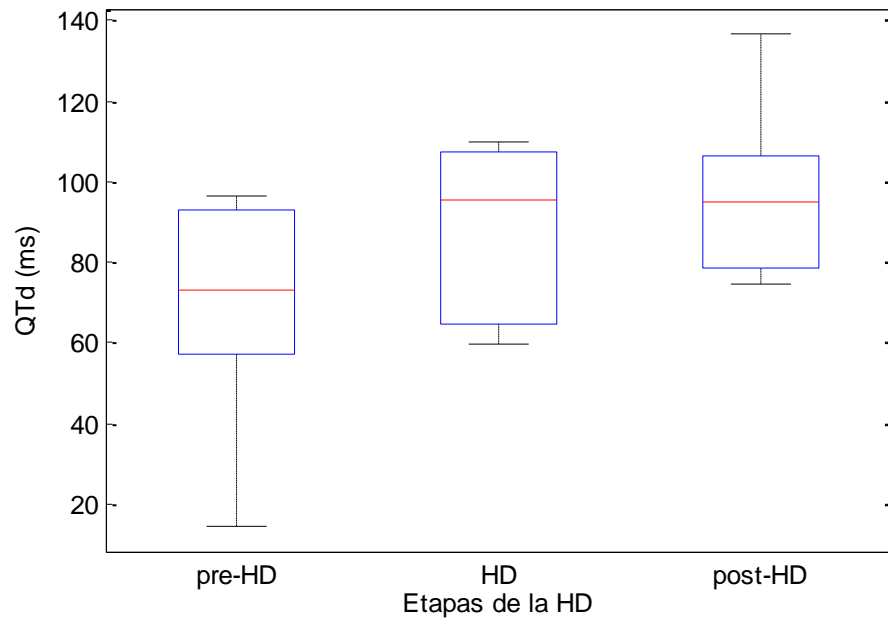


**Fig. 4.8** Diagrama de caja de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para el paciente 1019.

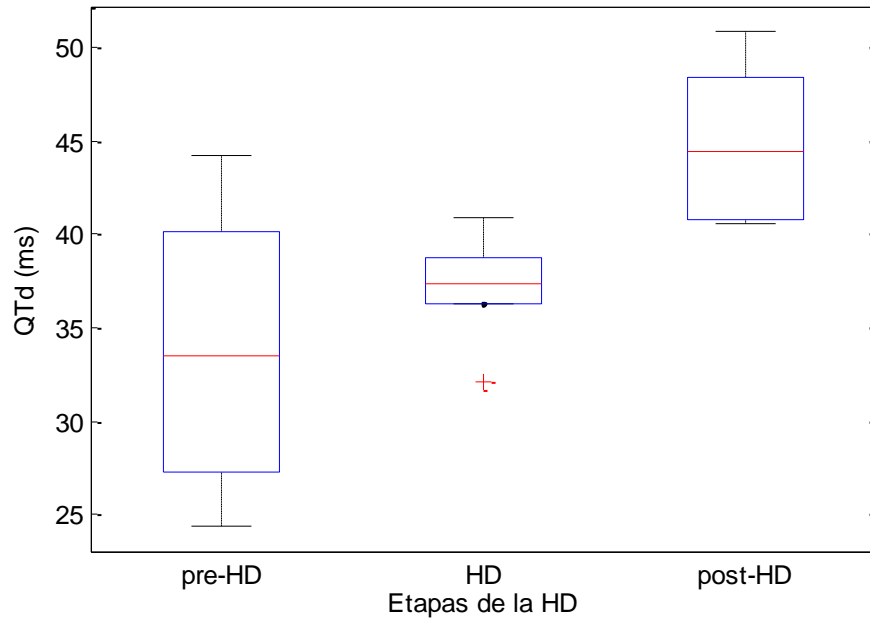




**Fig. 4.9** Diagrama de caja de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para el paciente 1030.



**Fig. 4.10** Diagrama de caja de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para el paciente 1050.



**Fig. 4.11** Diagrama de caja de QTd por etapas (pre-HD, HD y post-HD) para el paciente 1059.

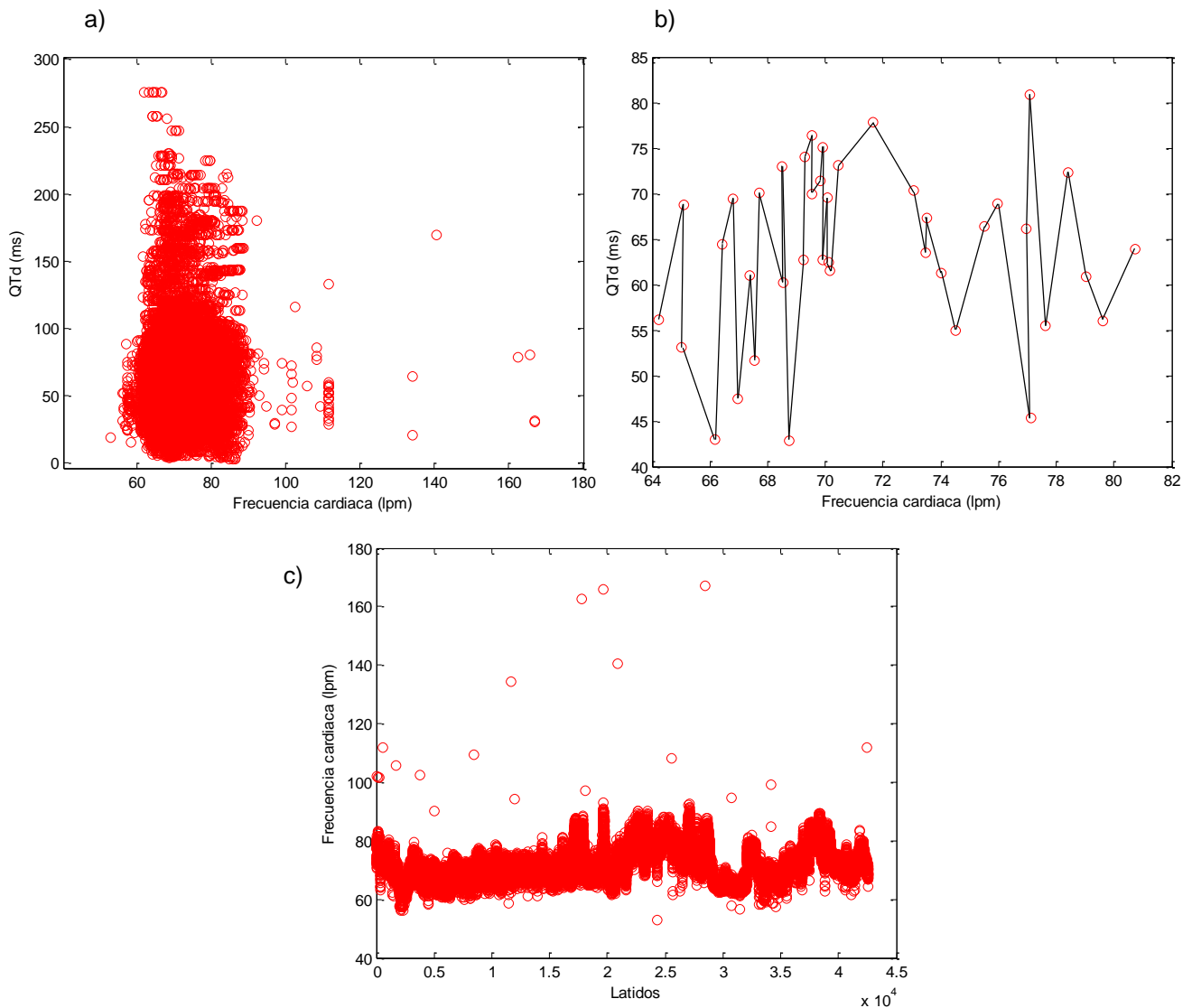
Las figuras anteriormente mencionadas muestran los valores de la media con la desviación estándar y los valores máximo y mínimo de las mediciones de la dispersión de QT de los grupos de datos pre-HD y post-HD. Todos los pacientes presentaron un incremento de las QTd durante el proceso de HD y un incremento mayor después de dicho proceso. El paciente 1030 (Fig. 4.9) presenta cambios significativos muy notorios. El análisis cuantitativo de la comparación de QTd entre las etapas pre-HD y post HD, y entre HD y post-HD evaluada con la prueba con signo de Wilcoxon para muestras pareadas se presenta en la Tabla VII.

**Tabla VII.** Análisis cuantitativo de QTd entre etapas por paciente ( $p$  = significado estadístico entre etapas).

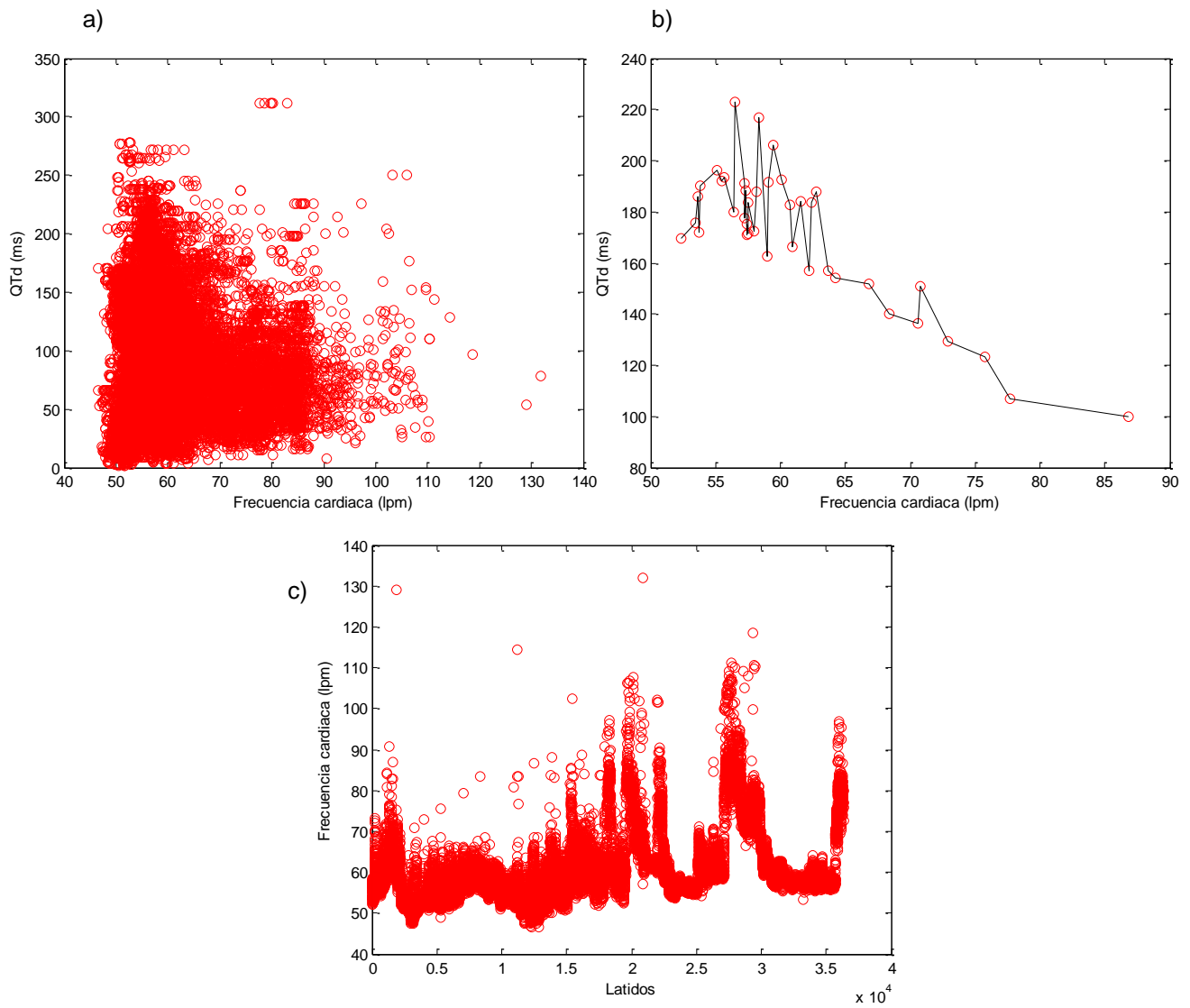
Paciente	Valor de $p$	
	<i>Pre-HD y post-HD</i>	<i>HD y post-HD</i>
<b>1013</b>	0.03	0.06
<b>1019</b>	0.03	0.56
<b>1030</b>	0.03	0.84
<b>1050</b>	0.15	0.56
<b>1059</b>	0.09	0.03

La diferencia entre las etapas pre-HD y post-HD es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) para los pacientes 1013, 1019 y 1030, y en las etapas HD y post-HD para el paciente 1059.

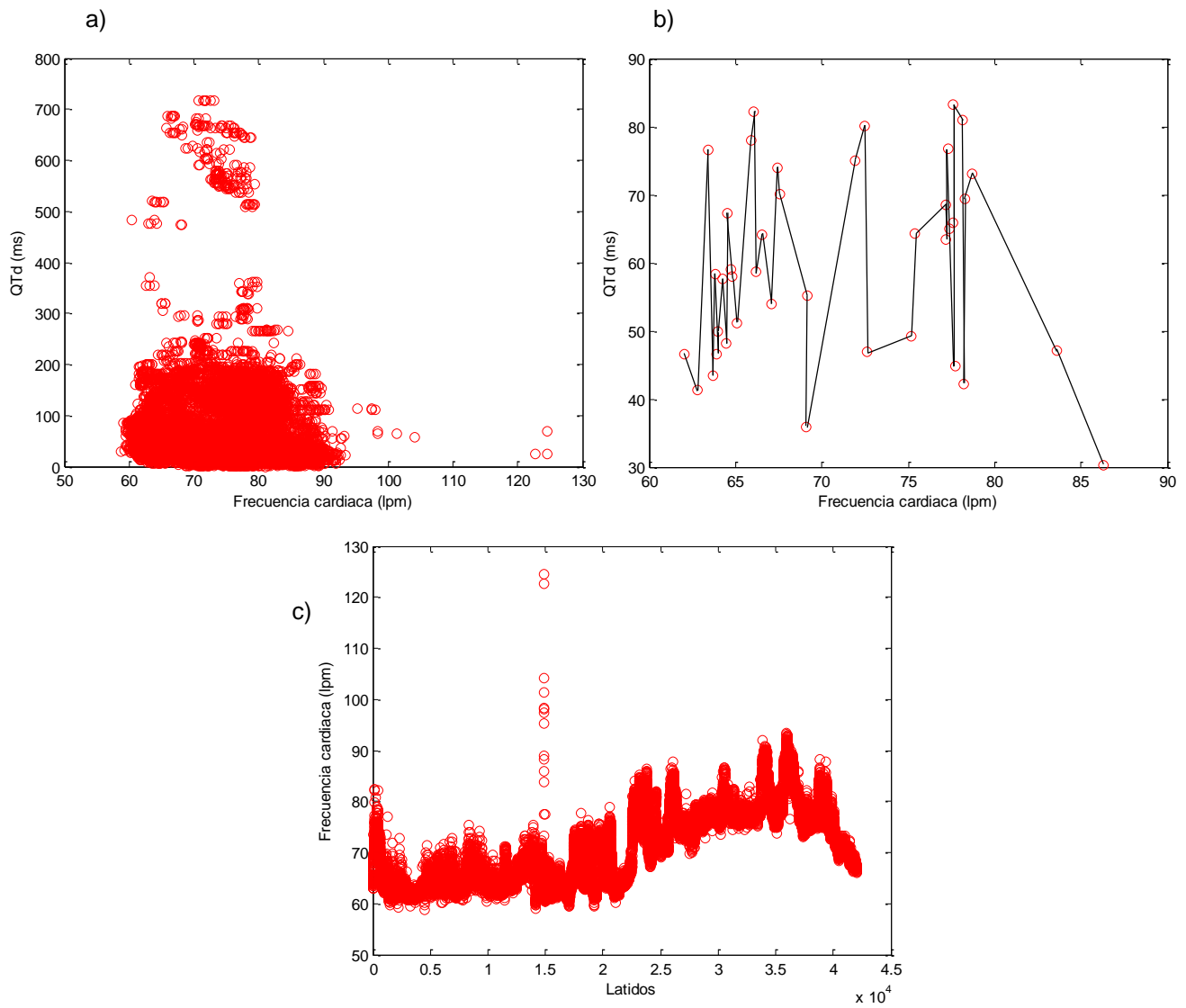
En las figuras 4.12 a 4.16 se observa la dinámica de la relación entre la QTd y la  $f_c$  latido a latido, el promedio de QTd cada 15 min durante el periodo de 10 horas para cada paciente y la dinámica de  $f_c$  latido a latido.



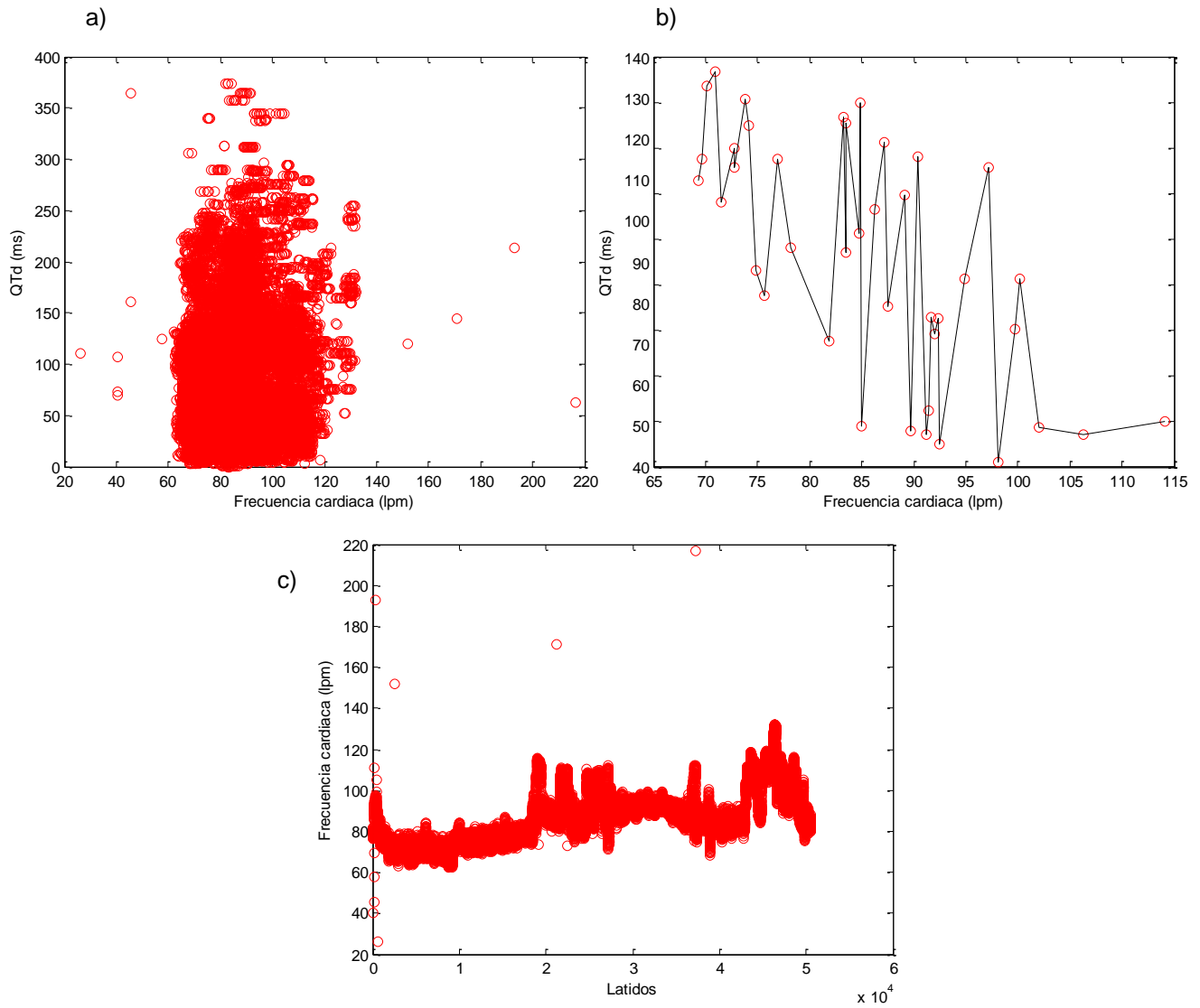
**Fig. 4.12** Dinámica de la relación entre QTd y  $f_c$  para el paciente 1013 durante 10 horas. (a) QTd latido a latido. (b) QTd promediada cada 15 min. c) Dinámica de  $f_c$  latido a latido.



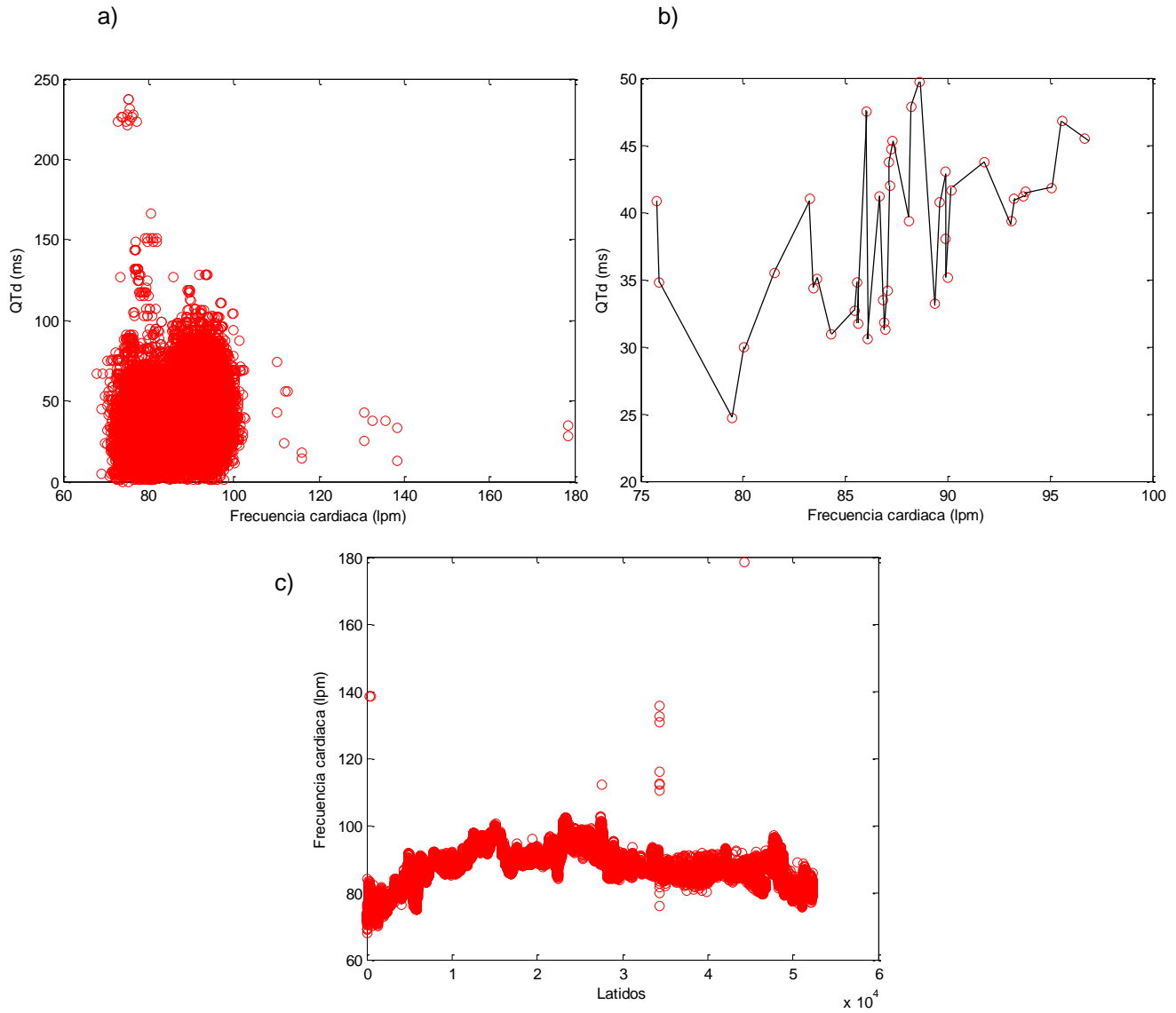
**Fig. 4.13** Dinámica de la relación entre QTd y  $f_c$  para el paciente 1019 durante 10 horas. (a) QTd latido a latido. (b) QTd promediada cada 15 min. c) Dinámica de  $f_c$  latido a latido.



**Fig. 4.14** Dinámica de la relación entre QTd y  $f_c$  para el paciente 1030 durante 10 horas. (a) QTd latido a latido. (b) QTd promediada cada 15 min. c) Dinámica de  $f_c$  latido a latido.



**Fig. 4.15** Dinámica de la relación entre QTd y  $f_c$  para el paciente 1050 durante 10 horas. (a) QTd latido a latido. (b) QTd promediada cada 15 min. c) Dinámica de  $f_c$  latido a latido.



**Fig. 4.16** Dinámica de la relación entre QTd y  $f_c$  para el paciente 1059 durante 10 horas. (a) QTd latido a latido. (b) QTd promediada cada 15 min. c) Dinámica de  $f_c$  latido a latido.

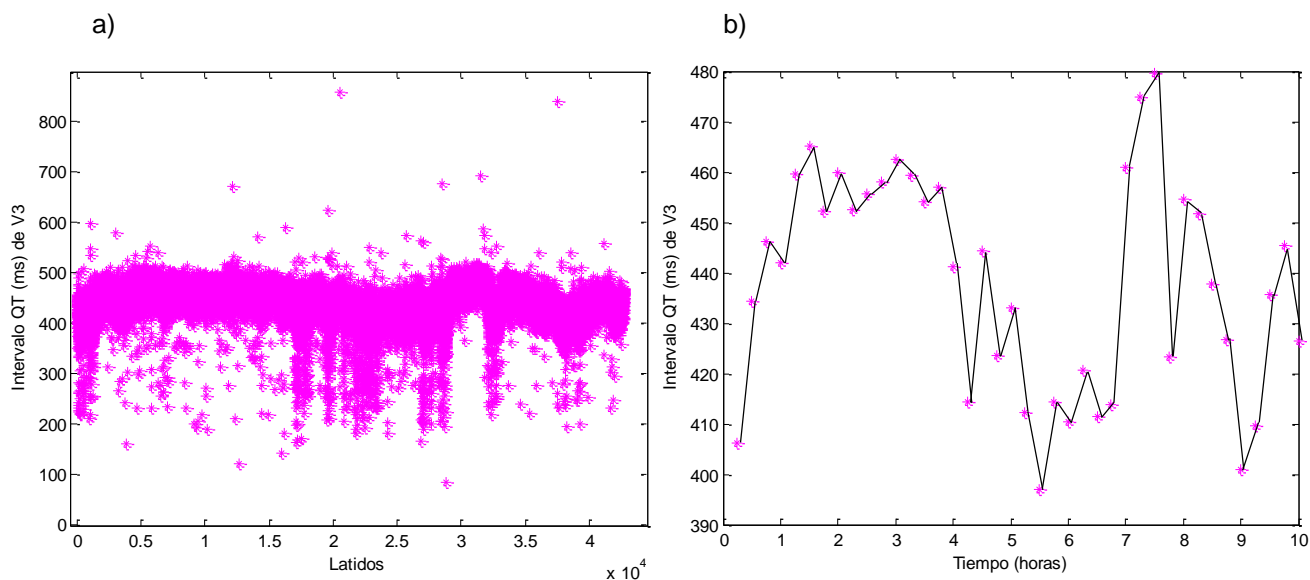
El análisis cuantitativo de la relación entre QTd y  $f_c$  se muestra en la Tabla VIII con los valores del coeficiente de correlación lineal de Pearson y su nivel de significación por paciente.

**Tabla VIII.** Análisis cuantitativo de la relación entre QTd y  $f_c$  por paciente ( $r$  = coeficiente de correlación lineal de Pearson,  $p$  = nivel de significación).

Paciente	$f_c$ y QTd	
	$r$	$p$
<b>1013</b>	-0.03	0.91
<b>1019</b>	-0.80	0.00008
<b>1030</b>	0.32	0.19
<b>1050</b>	-0.72	0.0007
<b>1059</b>	0.52	0.02

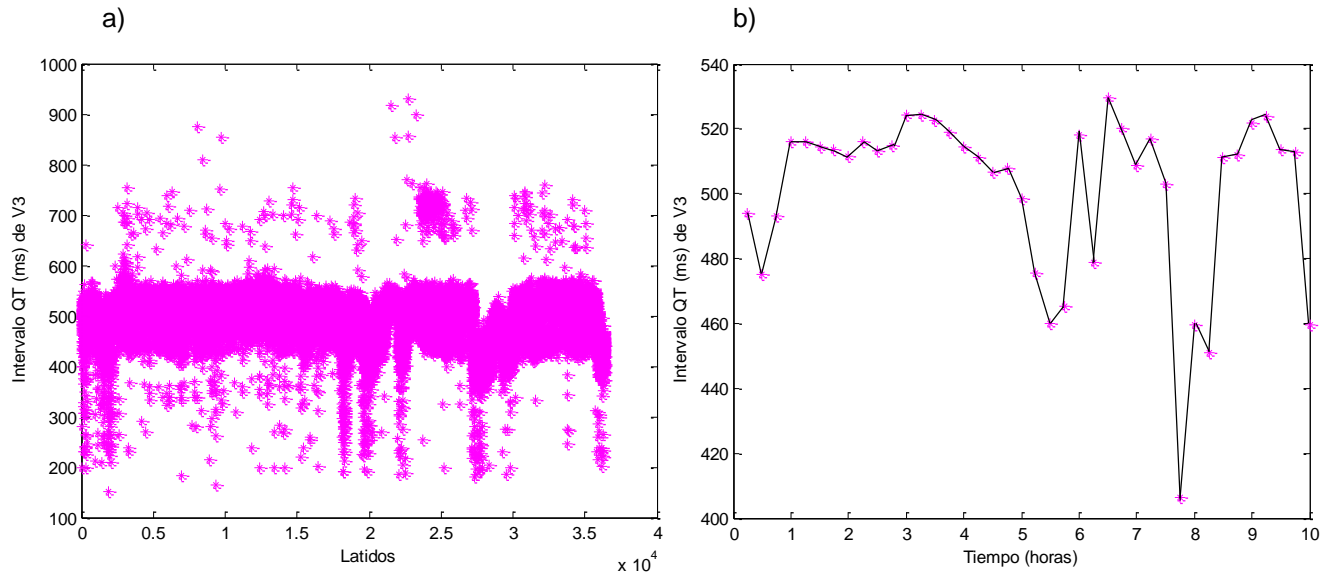
Como se observa en las gráficas b de las figuras 4.12 a 4.16, y la Tabla VIII, hay una relación lineal significativa entre QTd y  $f_c$  ( $p < 0.05$ ) en los pacientes: 1019, 1050 y 1059.

En las figuras 4.17 a 4.21 se observa la dinámica del intervalo QT medido en cada latido de la derivación V3 y su promedio cada 15 min durante el periodo de 10 horas para cada paciente.

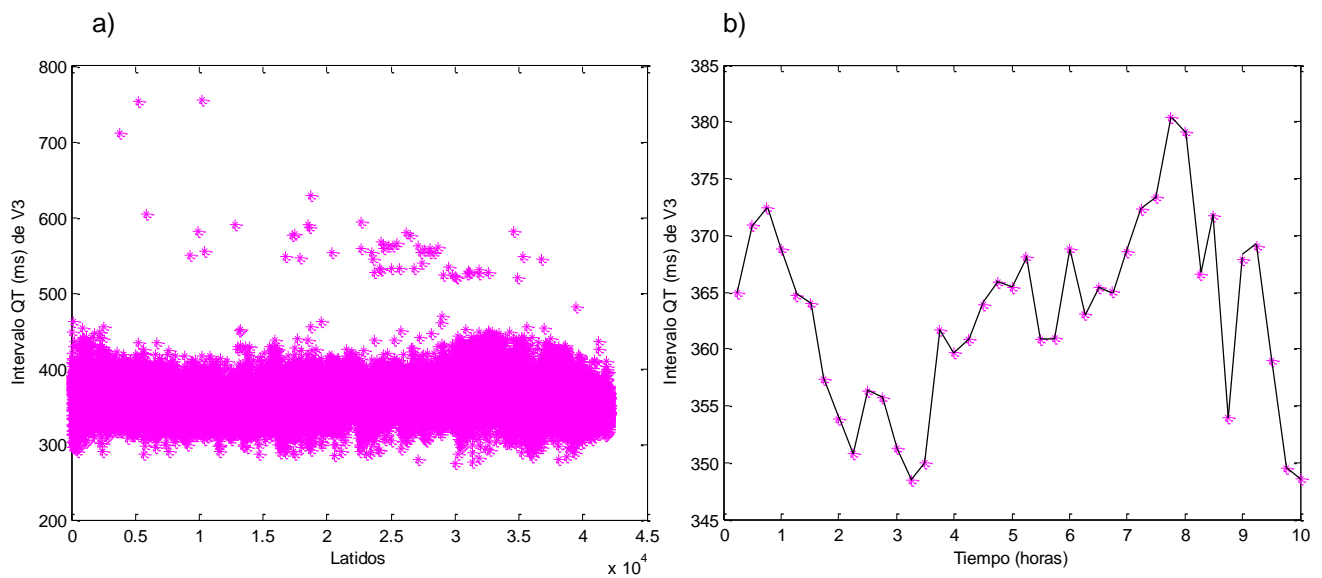


**Fig. 4.17** Dinámica del intervalo QT medido en la derivación V3 para el paciente 1013 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.

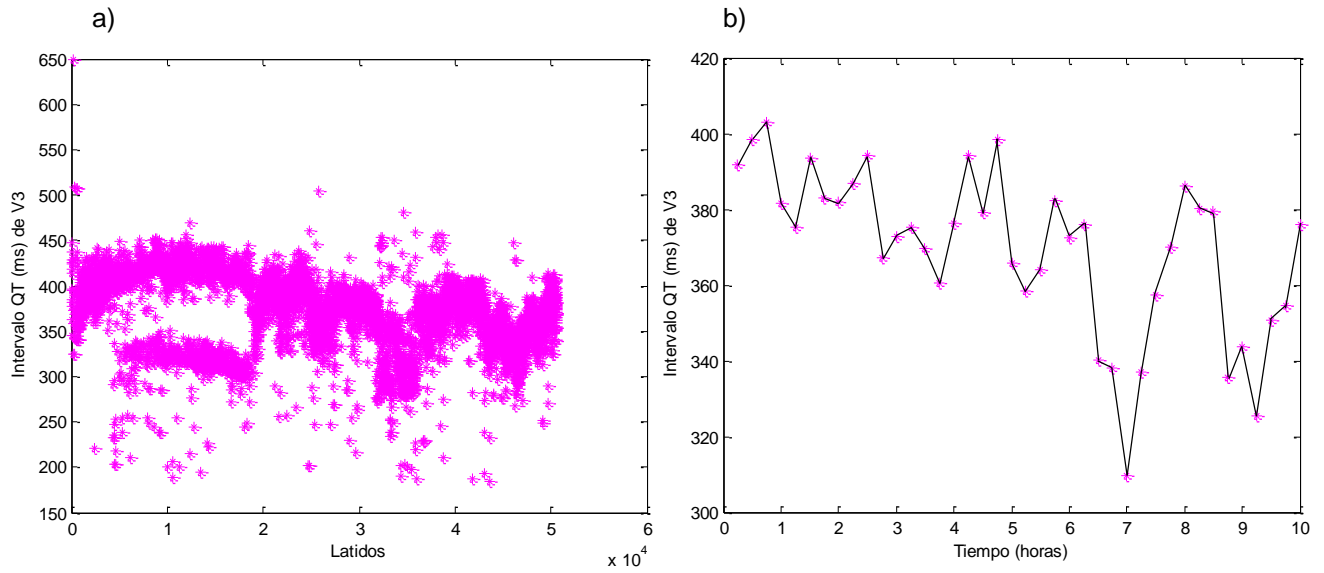




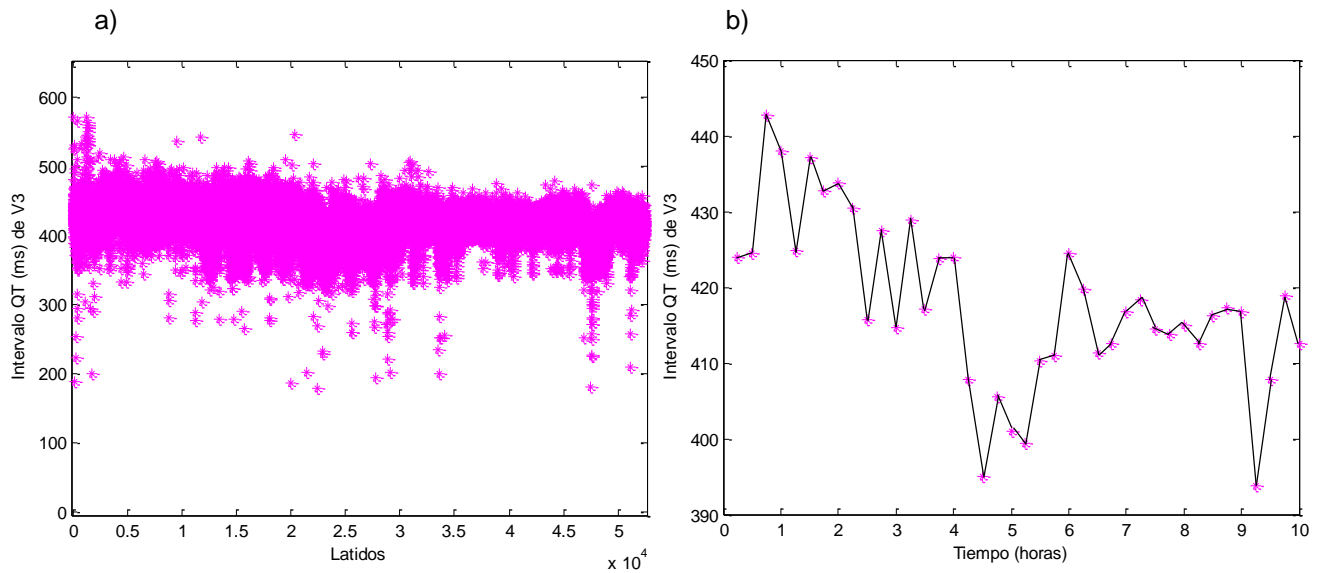
**Fig. 4.18** Dinámica del intervalo QT medido en la derivación V3 para el paciente 1019 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.19** Dinámica del intervalo QT medido en la derivación V3 para el paciente 1030 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.20** Dinámica del intervalo QT medido en la derivación V3 para el paciente 1050 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.



**Fig. 4.21** Dinámica del intervalo QT medido en la derivación V3 para el paciente 1059 durante 10 horas. (a) Número de latidos. (b) Promediado cada 15 min.

En el análisis del intervalo QT se observa una pequeña variación que puede ser mejor apreciada en las imágenes del QT promediado. Aunque para cada paciente la dinámica del intervalo QT es diferente, en general, ésta disminuye durante la HD principalmente. En la Tabla IX se muestran, el promedio individual y global por etapas del intervalo QT medido en la derivación V3 en las 3 etapas (pre-HD, HD y post-HD) para los 5 pacientes.

**Tabla IX.** Promedio por etapas individual y global del intervalo QT en la derivación V3 en pacientes durante el periodo de 10 horas (en ms).

Etapas	QT por paciente					<i>m ± sd</i>
	1013	1019	1030	1050	1059	
<b>Pre-HD</b>	441.34	495.53	365.85	353.75	413.64	<b>414.02 (51.66)</b>
<b>HD</b>	432.11	494.48	359.43	377.58	418.23	<b>416.37 (47.12)</b>
<b>Post-HD</b>	443.34	507.32	369.27	393.8	432.24	<b>429.19 (47.23)</b>

En los resultados de la Tabla IX se observa que no hay diferencias significativas en la dinámica de QT entre etapas, ya que son valores similares y se traslapan. En el periodo pre-HD el intervalo QT inicia con un valor inferior ( $414.02 \pm 51.66$  ms) en comparación con las demás etapas, durante la sesión de HD el intervalo QT aumenta un poco, y en el periodo post-HD el intervalo QT aumenta ligeramente ( $429.19 \pm 47.23$  ms).

Debido a que los pacientes que forman el grupo de estudio de esta tesis padecen enfermedad renal en etapa terminal, presentan una QTd mayor que los sujetos normales en estado de reposo únicamente, y durante el proceso de HD, especialmente después de finalizar la HD, incrementa mucho más.

## 5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El algoritmo de detección de puntos característicos del complejo QRS y de la onda T del ECG para la medición automática de la QTd en derivaciones quasiortogonales desarrollado en esta tesis, es una mejora de un algoritmo de detección previo basado en la transformada wavelet para una derivación [17], ya que puede detectar más tipos de morfologías del complejo QRS y la onda T que son comunes en el análisis de diferentes derivaciones del ECG.

El algoritmo ha sido validado usando una base de datos estándar con anotaciones, con una amplia diversidad de morfologías en las señales de sus registros. Los resultados obtenidos en esta tesis han sido comparados con los resultados de otros trabajos publicados [37] y han mostrado que el algoritmo desarrollado provee confiabilidad y exactitud, con errores dentro de los límites de tolerancia para variaciones con respecto a las mediciones hechas por los expertos [51].

El desarrollo de un algoritmo que identifica diferentes tipos de complejos QRS y ondas T en tres derivaciones, permite aplicar una metodología específica para cada tipo de morfología de la señal ECG y llevar a cabo la detección de los puntos de interés de forma más exacta. Adicionalmente, este algoritmo puede ser aplicado al análisis de QTd, sin importar la morfología de la señal, que varía con ciertas enfermedades del corazón.

Los resultados del estudio realizado de QTd como comparativa entre pacientes con insuficiencia renal y sujetos normales son consistentes con la hipótesis mencionada anteriormente, que dice que los pacientes con insuficiencia renal presentan una repolarización ventricular no homogénea mayor. Los valores de las mediciones del intervalo QT en las tres derivaciones quasiortogonales son diferentes y por lo tanto el valor de la media de QTd es mayor en estos pacientes. Estos resultados son comparables con los obtenidos en estudios similares de QTd [15, 16].

El estudio realizado sobre el análisis de la dispersión del intervalo QT antes, durante y después de la HD ha dado como resultado un incremento en la QTd en los pacientes en el periodo post-HD. Aunque anteriormente se mencionó que no existe una medida específica de un QT normal, de acuerdo a varias publicaciones, el rango normal para la dispersión de QT es de 40 a 50 ms con un máximo de 65 ms, y si el valor de QTd es mayor que 65 ms, los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir arritmias ventriculares severas y muerte súbita [67]. En los pacientes analizados en esta tesis durante HD, el valor promedio por hora de QTd fue de hasta 75 ms y teniendo valores individuales mayores de 100 ms. Los resultados obtenidos en este estudio indican que la heterogeneidad de la repolarización ventricular incrementa durante la HD, lo cual se refleja en QTd. El mecanismo de prolongación de la QTd en este tipo de pacientes durante la HD es una cuestión de especulación. En general, la arritmogeneidad depende en parte del tono autonómico y, en parte, de la estructura ventricular anormal y del metabolismo [67].

Por lo que se concluye para este estudio que la heterogeneidad de la repolarización ventricular regional en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal recibiendo HD puede propiciar el incremento de QTd. La prolongación de este parámetro puede ser otro marcador no invasivo de la susceptibilidad a las arritmias ventriculares. Son necesarios estudios adicionales para aclarar si el aumento de la dispersión en la etapa post-HD ocasionan un aumento en la aparición de arritmias. La medición de QTd es un método de estratificación de riesgo fácilmente obtenible, no invasivo, simple, barato y ampliamente disponible en pacientes urémicos que reciben HD. Con respecto al análisis de la relación entre QTd y  $f_c$  solamente en 3 de los 5 pacientes se tuvo una relación lineal significativa, lo cual contrasta con el hecho de que en pacientes con enfermedad coronaria no hay esta relación [70], por lo que es necesario analizar a un mayor número de pacientes. Para el análisis de la dinámica de QT se concluye que no existen variaciones significativas de dicho parámetro entre etapas, por lo que no puede ser considerado un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares.

## REFERENCIAS

- [1] N. K. Foundation, *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*: National Kidney Foundation, 2002.
- [2] M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth, J. Coresh, B. Culleton, L. L. Hamm, *et al.*, "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention," *Circulation*, vol. 108, pp. 2154-2169, 2003.
- [3] Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2015). *Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido* Available: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
- [4] E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, and J. F. Mann, "Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system," *Circulation*, vol. 116, pp. 85-97, 2007.
- [5] I. G. Maqueda, C. C. Rodríguez, C. E. Cervantes, A. G. Garcia, J. R. P. Moral, E. P. Moriche, *et al.*, "Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos," *Revista española de cardiología suplementos*, vol. 8, pp. 10E-21E, 2008.
- [6] R. Astan, I. Akpinar, A. Karan, F. Kacmaz, E. Sokmen, E. Baysal, *et al.*, "The effect of hemodialysis on electrocardiographic parameters," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 20, pp. 253-257, 2015.
- [7] P. Schwartz and S. Wolf, "QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction," *Circulation*, vol. 57, pp. 1074-1077, 1978.
- [8] R. W. Peters, R. P. Byington, A. Barker, S. Yusuf, and B. S. Group11a, "Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: the BHAT experience," *Journal of clinical epidemiology*, vol. 43, pp. 167-172, 1990.
- [9] J. S. Perkiömaki, M. J. Koistinen, S. Yli-Mayry, and H. V. Huikuri, "Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 26, pp. 174-179, 1995.
- [10] L. Oikarinen, M. Viitasalo, and L. Toivonen, "Dispersions of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation," *The American journal of cardiology*, vol. 81, pp. 694-697, 1998.
- [11] G. Kudaiberdieva, B. Gorenek, O. Goktekin, Y. Cavusoglu, A. Birdane, A. Unalir, *et al.*, "Combination of QT variability and signal-averaged electrocardiography in association with ventricular tachycardia in postinfarction patients," *Journal of electrocardiology*, vol. 36, pp. 17-24, 2003.
- [12] J.-P. Couderc, W. Zareba, S. McNitt, P. Maison-Blanche, and A. J. Moss, "Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients," *Europace*, vol. 9, pp. 717-723, 2007.

- [13] A. Jaroszyński, W. Zaluska, and A. Książek, "Effect of hemodialysis on regional and transmural inhomogeneities of the ventricular repolarization phase," *Nephron Clinical Practice*, vol. 99, pp. c24-c30, 2005.
- [14] K. Kalantzi, C. Gouva, K. P. Letsas, A. Vlachopanou, V. Foulidis, A. Bechlioulis, *et al.*, "The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 36, pp. 322-327, 2013.
- [15] A. Drighil, J. E. Madias, M. Benjelloun, H. Kamoum, A. Bennis, L. Azzouzi, *et al.*, "Changes in the QT intervals, QT dispersion, and amplitude of T waves after hemodialysis," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 12, pp. 137-144, 2007.
- [16] K. A. Sherif, E. Abo-Salem, R. Panikkath, M. Nusrat, and M. Tuncel, "Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease," *Clinical cardiology*, vol. 37, pp. 417-421, 2014.
- [17] C. Alvarado Serrano, *Análisis de la variabilidad de intervalos de tiempo del ECG*. Tesis doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, 2001.
- [18] J. Chee and S. Seow, "Advances in cardiac signal processing—the electrocardiogram," ed: Springer, Berlin, 2010, pp. 1-53.
- [19] H. V. Pipberger, R. C. Arzbaecher, A. S. Berson, S. A. Briller, D. A. Brody, N. C. Flowers, *et al.*, "Recommendations for standardization of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography," *Circulation*, vol. 52, pp. 11–31, 1975.
- [20] M. Latarjet and A. R. Liard, *Anatomía humana* vol. 2: Ed. Médica Panamericana, 2006.
- [21] C. Martín. (2016, 31 de Mayo). *Anatomía del corazón*. Disponible en: [http://www.onmeda.es/anatomia/anatomia\\_corazon.html](http://www.onmeda.es/anatomia/anatomia_corazon.html)
- [22] I. G. Bolao, *Introducción a la electrocardiografía clínica*: Ariel, 2002.
- [23] W. Zareba, A. J. Moss, and S. le Cessie, "Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease," *The American journal of cardiology*, vol. 74, pp. 550-553, 1994.
- [24] L. F. H. Guerra. (2011, Noviembre). *Bases electrofisiológicas del electrocardiograma*. Disponible en: <http://www.anestesia.com.mx/test8.html>
- [25] W. F. Ganong, *Fisiología médica: El manual moderno*, 1990.
- [26] G. F. Salazar and L. R. Zuaznábar, *Manual de electrocardiografía y electroencefalografía: Manual Moderno*, 2007.
- [27] P. W. Macfarlane and T. D. V. Lawrie, *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease; Editors Peter W. Macfarlane, TD Veitch Lawrie* vol. 1: Pergamon Press, 1989.
- [28] H. H. Friedman and M. P. Guinovart, *Diagnóstico electrocardiográfico y vectocardiográfico*: Salvat Editores, 1989.
- [29] S. Wong, J. Cruz, H. Gauvrit, A. Hernández, and A. La Cruz, "Evaluación de tres algoritmos de segmentación del intervalo RT," *Universidad Ciencia y Tecnología*, vol. 12, 2013.
- [30] R. Plonsey, "Bioelectric sources arising in excitable fibers (ALZA lecture)," *Annals of biomedical engineering*, vol. 16, pp. 519-546, 1988.

- [31] J. M. Glancy, C. J. Garratt, K. L. Woods, and D. P. BONO, "Three-Lead Measurement of QTc Dispersion," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 6, pp. 987-992, 1995.
- [32] A. C. Guyton, J. E. Hall, *Tratado de fisiología médica*: Elsevier, 2011.
- [33] M. Á. García González, "Estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas estadísticas, espectrales y no lineales," Tesis doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, 1998.
- [34] A. B. de Luna and J. G. Soldevila, *Muerte súbita cardíaca*: Doyma, 1989.
- [35] G. Tortora and S. R. Grabowski, "Anatomía y fisiología humana," *Buenos aires, Argentina. Editorial Medica Panamericana*. 2004.
- [36] G. Baura, *Medical Device Technologies: A Systems Based Overview Using Engineering Standards*: Academic Press, 2011.
- [37] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 51, pp. 570-581, 2004.
- [38] E. Pietka, "Feature extraction in computerized approach to the ECG analysis," *Pattern Recognition*, vol. 24, pp. 139-146, 1991.
- [39] A. Grossmann and J. Morlet, "Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape," *SIAM journal on mathematical analysis*, vol. 15, pp. 723-736, 1984.
- [40] S. G. Mallat, "A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation," *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 11, pp. 674-693, 1989.
- [41] S. Mallat and S. Zhong, "Characterization of signals from multiscale edges," *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 14, pp. 710-732, 1992.
- [42] M. Unser, A. Aldroubi, and S. J. Schiff, "Fast implementation of the continuous wavelet transform with integer scales," *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 42, pp. 3519-3523, 1994.
- [43] J. Arregui, "Estudio de métodos espectrotemporales y aplicación al ECG," Proyecto final de carrera, ETSETB, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, 1996.
- [44] A. L. Goldberger, L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, *et al.*, "Physiobank, physiokit, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation*, vol. 101, pp. e215-e220, 2000.
- [45] P. Laguna, R. G. Mark, A. Goldberg, and G. B. Moody, "A database for evaluation of algorithms for measurement of QT and other waveform intervals in the ECG," in *Computers in Cardiology 1997*, 1997, pp. 673-676.
- [46] R. Bousseljot, D. Kreiseler, and A. Schnabel, "Nutzung der EKG-Signaldatenbank CARDIODAT der PTB über das Internet," *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, vol. 40, pp. 317-318, 1995.
- [47] I. Silva and G. B. Moody, "An open-source toolbox for analysing and processing physionet databases in matlab and octave," *Journal of open research software*, vol. 2, 2014.
- [48] C. Alvarado, J. Arregui, J. Ramos, and R. Pallàs-Areny, "Automatic detection of ECG ventricular activity waves using continuous spline wavelet transform,"



- in *2005 2nd International Conference on Electrical and Electronics Engineering*, 2005, pp. 189-192.
- [49] P. S. Hamilton and W. J. Tompkins, "Quantitative investigation of QRS detection rules using the MIT/BIH arrhythmia database," *IEEE transactions on biomedical engineering*, pp. 1157-1165, 1986.
- [50] P. Laguna, N. V. Thakor, P. Caminal, R. Jane, H.-R. Yoon, A. Bayés de Luna, *et al.*, "New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 28, pp. 67-73, 1990.
- [51] J. Willems, "Recommendations for measurement standards in quantitative electrocardiography," *European Heart Journal*, vol. 6, pp. 815-825, 1985.
- [52] A. J. Moss and S. Stern, "Noninvasive electrocardiography: clinical aspects of Holter monitoring," *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 19, p. 2160, 1996.
- [53] W. Zareba and A. B. De Luna, "QT dynamics and variability," *Annals of noninvasive electrocardiology*, vol. 10, pp. 256-262, 2005.
- [54] P. Davey, "QT interval and mortality from coronary artery disease," *Progress in cardiovascular diseases*, vol. 42, pp. 359-384, 2000.
- [55] B. N. Singh, "When is QT prolongation antiarrhythmic and when is it proarrhythmic?," *The American journal of cardiology*, vol. 63, pp. 867-869, 1989.
- [56] J. Han and G. K. Moe, "Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle," *Circulation Research*, vol. 14, pp. 44-60, 1964.
- [57] C.-S. Kuo, K. Munakata, C. P. Reddy, and B. Surawicz, "Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations," *Circulation*, vol. 67, pp. 1356-1367, 1983.
- [58] C. T. January and J. M. Riddle, "Early afterdepolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca<sup>2+</sup> current," *Circulation research*, vol. 64, pp. 977-990, 1989.
- [59] C. T. January and J. C. Makielski, "Triggered arrhythmias: new insights into basic mechanisms," *Current Opinion in Cardiology*, vol. 5, pp. 65-68, 1990.
- [60] M. Josephson and C. Gottlieb, "Ventricular tachycardias associated with coronary artery disease," *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, pp. 571-580, 1990.
- [61] J. C. Sylven, B. M. Horacek, C. A. Spencer, G. A. Klassen, and T. J. Montague, "QT interval variability on the body surface," *Journal of electrocardiology*, vol. 17, pp. 179-188, 1984.
- [62] D. M. Mirvis, "Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, 1985.
- [63] E. Pueyo, J. P. Martínez, and P. Laguna, "Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, pp. 213-233, 2009.
- [64] C. P. Day, J. M. McComb, and R. Campbell, "QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals," *British Heart Journal*, vol. 63, pp. 342-344, 1990.

- [65] S. Ahnve and H. Vallin, "Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval," *Circulation*, vol. 65, pp. 435-439, 1982.
- [66] R. G. García-Gómez, P. López-Jaramillo, and C. Tomaz, "Papel del sistema nervioso autónomo en la relación entre depresión y enfermedad cardiovascular," *Revista de neurología*, vol. 44, pp. 225-233, 2007.
- [67] I. Lőorincz, J. Matyus, Z. Zilahi, C. Kun, Z. Karányi, and G. Kakuk, "QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 10, pp. 1297-1302, 1999.
- [68] S. T. Morris, E. Galiatsou, G. A. Stewart, R. S. C. Rodger, and A. G. Jardine, "QT dispersion before and after hemodialysis," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 10, pp. 160-163, 1999.
- [69] Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW). (2012). High -resolution 12-lead 48-hours continuous ECG from end-stage renal disease patients: during and after hemodialysis session. In Databases, 28.11.2016 Available from: <http://thew-project.org/Database/E-HOL-12-0051-016.html>
- [70] M. Zabel, M. R. Franz, T. Klingenheben, B. Mansion, H.-P. Schultheiss, and S. H. Hohnloser, "Rate-dependence of QT dispersion and the QT interval: comparison of atrial pacing and exercise testing," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 36, pp. 1654-1658, 2000.

## **ANEXO**

Artículo publicado en la *13th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE 2016)*.

# An Algorithm for QT Dispersion Analysis: Validation and Application in Chronic Kidney Disease

María de Lourdes Corzo-Cuesta and Carlos Alvarado-Serrano  
Bioelectronics Section, Electrical Engineering Department, CINVESTAV-IPN  
Ciudad de México, México  
mlcorzo@cinvestav.mx, calvarad@cinvestav.mx

**Abstract**— This work presents an algorithm for automatic analysis of QT dispersion (QTd) on 3 quasi-orthogonal leads (DI, aVF and V2) of ECG, based on the wavelet transform (WT). In a first step, QRS complexes and T waves of different morphologies are detected in each one of the three leads. Next, each QT interval is delineated by detecting and identifying the characteristic points as QRS onset (Qi) and T wave end (Te). Finally, mean of three consecutive QT intervals of the same beats in each lead is calculated to measure QTd. The accuracy of the algorithm developed has been validated with recordings of the manually annotated QT database, by comparing its results with manual annotations of an expert cardiologist, showing that the error obtained is within the tolerance range defined by each characteristic point, Qi and Te. The algorithm has been applied in a study to evaluate QTd in recordings of 7 normal subjects and 7 renal insufficiency patients from the PTB diagnostic ECG database. The results show that the QTd algorithm is effective in differentiating both groups. ( $p=0.004$ ).

**Keywords**— ECG, Algorithm, QT dispersion, chronic kidney disease, wavelet transform

## I. INTRODUCTION

QT dispersion (QTd) defined as the difference in duration between the longest and shortest QT intervals on the standard 12 lead ECG, has been proposed to reflect regional differences in ventricular repolarization and thereby provide information on the risk for ventricular tachyarrhythmias [1]. Increased QTd has been associated with an increased risk for ventricular arrhythmias and sudden death in the general population and in various clinical states among them the chronic kidney disease (CKD) where it is common [2,3].

CKD is considered a risk factor for development of cardiovascular disease [4,5], in fact, patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring maintenance hemodialysis (HD) have a high mortality rate, which is primarily attributable to cardiovascular disease, including ventricular arrhythmias and sudden death [3].

Automatic detection of characteristic points of the QRS and T waves for measurement of QT interval on 3 orthogonal leads is important for the analysis of long-term recordings [6]. A suitable technique for this analysis is the wavelet transform (WT) which is commonly used to identify ECG waves because of its ability to detect transients and also because of its robustness in front of noise and artifacts [7-9].

In this work, an algorithm for QT dispersion analysis is presented, which it allows delineation of different QRS complex and T wave morphologies, and it detects QRS complex onset and T wave end on the 3 quasi-orthogonal leads (DI, aVF and V2) of ECG records. This algorithm is based on the multi-lead generalization of a previous algorithm for single-lead detection of characteristic points of the QRS and T wave using the continuous wavelet transform (CWT) with splines [9]. The accuracy of the algorithm developed has been validated with recordings of the QT database (QTDB) [10,11], and applied in recordings of normal subjects and renal insufficiency patients of the PTB Diagnostic ECG Database. Both databases are available in PhysioNet [11].

## II. MATERIALS AND METHODS

### A. Wavelet Transform

The continuous wavelet transform (CWT) of a continuous-time signal  $x(t)$  is defined by the convolution integral [12]

$$\text{CWT}x(b, a) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} X(t) \psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) dt \quad (1)$$

where  $\psi(t)$  is the analyzing wavelet function, and  $a$  and  $b$  are the scale and varying shift parameters, respectively.

Because of the CWT allows to extract the low and high-frequency components of  $x(t)$  this representation provides an attractive tool for the analysis of signals with nonstationary characteristics. For implementation purposes,  $a$  and  $b$  are usually discretized, and then, the analysis is restricted to scales that are powers of two:  $a=2^i$  ( $i=1,2,\dots$ ) [13].

The B-splines (where the B is *basis* or *basic*) allow the evaluation of the CWT in any integer scale. The input signal and the analyzing wavelet are both represented by polynomial splines of different degree, and the resulting CWT is a polynomial function [9,12,14].

$$\text{CWT}(x(t), m, k) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} ([p] \uparrow_m * u_m^{n_2} * b^{n_1 + n_2 + 1} * c)(k) \quad (2)$$

Where the notation  $([p] \uparrow_m * u_m^{n_2})(k)$  represents the  $k$  (*th*) term of the convolution of the sequences  $p$  upsampled by a factor  $m$  and of sequence  $u_m^{n_2}$ , the filter  $u_m^{n_2}$  is a cascade of  $(n_2 + 1)$  moving sum filters of order  $(m - 1)$  with an offset  $k_0$  that ensures its symmetry,  $b^{n_1 + n_2 + 1}$  is the B-spline

representation of a spline of order  $(n_1 + n_2 + 1)$ , and  $c(k)$ 's are the B-splines coefficients.

The program developed is based in the fast algorithm proposed by Unser et al. [12], and calculates the CWT of the discrete signal  $x(t)$  at the integers scales  $m$  with expansion coefficients spline  $p$  [9]. The selected wavelet function  $\psi(t)$  is the first derivative of a cubic B-spline of 4<sup>th</sup> order expanded by two, which is similar to the first derivative of a Gaussian function, and it yields good time and frequency resolution.

The -3 dB bandwidths of the Fourier transform of the wavelet at four scales used are listed in Table I, for the sampling frequencies of 250 Hz and 1000 Hz, which correspond to the databases used in this study.

TABLE I. FREQUENCY RESPONSE OF EQUIVALENT FILTERS FOR TWO SAMPLING FREQUENCIES AT FOUR SCALES

Name	Sampling frequency			
	250 Hz		1000 Hz	
	Scale	-3dB bandwidth (Hz)	Scale	-3dB bandwidth (Hz)
w1	1	29-95	2	59-194
w2	2	16-49	5	25-79
w3	5	7-20	8	16-49
w4	10	4-11	20	7-20

### B. Algorithm development

The algorithm proposed to measure QTd on the 3 quasi-orthogonal leads is a multi-lead generalized algorithm for any type of ECG signal, and it is organized according to the diagram of Fig. 1, in four modules.

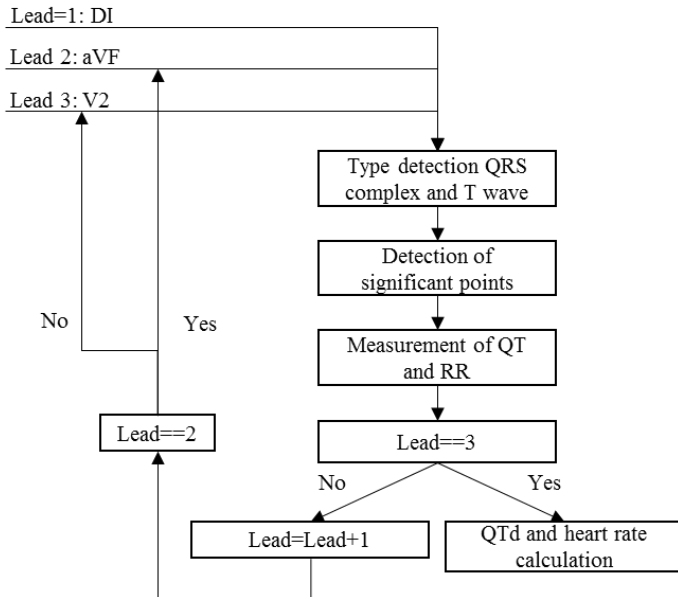


Fig. 1 Diagram of the proposed algorithm.

First, detection of different QRS complexes, as qR, qRs, R, Rs, qrS, QS and rS, and kinds of T-waves, which includes positive, negative and biphasic (Figs. 2, 3, 4, 5 and 6). Once the algorithm has determined the type of QRS complex and T wave, it automatically adjusts to each type of complex, using a special detection algorithm for each type of wave. This algorithm detects the Q wave onset, R wave peak, and T wave end. This part of the algorithm is based on a detection algorithm for single-lead detection of characteristic points of the QRS complex and T wave, previously mentioned [9].

Next, the algorithm measures the QT and RR intervals from detections of significant points. Finally, the algorithm calculates QTd as the difference in duration between the longest and shortest QT intervals measured on the 3 quasi-orthogonal leads, in where each QT interval is the average of three consecutive QT intervals. Heart rate (HR) is calculated from the average of RR intervals measured on the same leads, in where each RR interval is the average of two consecutive RR intervals.

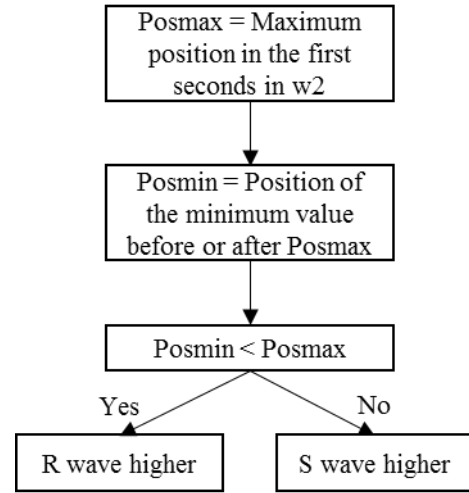


Fig. 2 Diagram of the polarity detection of the QRS complex.

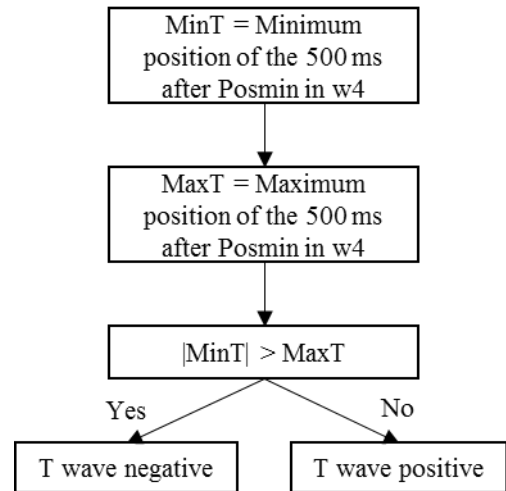


Fig. 3 Diagram of the polarity detection of the T wave.

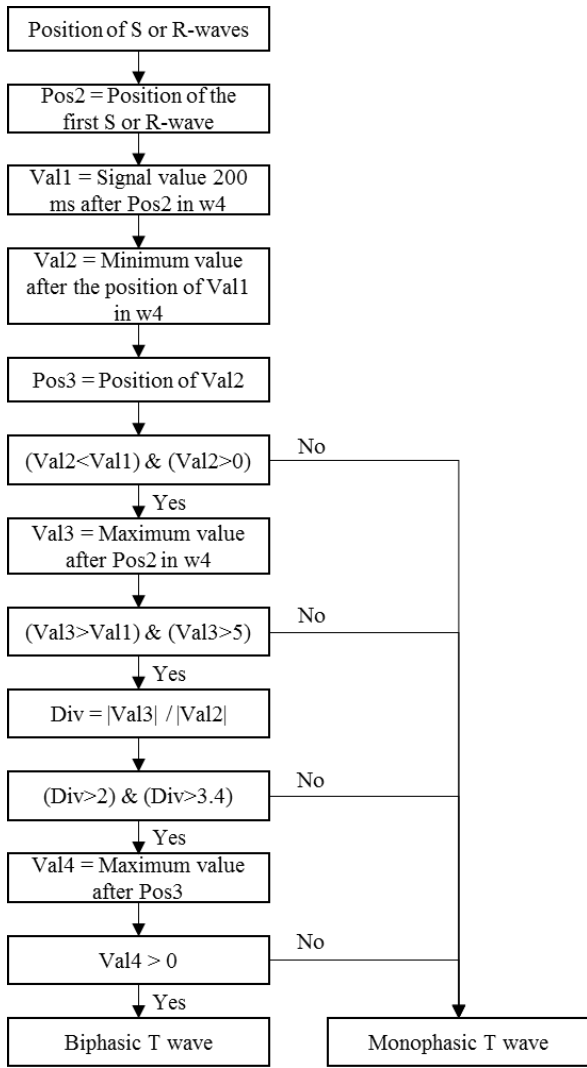


Fig. 4 Diagram of the biphasic T wave detection.

### C. Validation

It has been analyzed automatically a total of 405 cardiac cycles corresponding to 15 patients from MIT-BIH Arrhythmia Database included in the QTDB, sampled at 250 Hz [10,11]. Within each record, between 30 and 100 representative beats were manually annotated by cardiologists, who identified the beginning, peak and end of the P-wave, the beginning and end of the QRS-complex (the QRS fiducial mark, typically at the R-wave peak, was given by an automated QRS detector), the peak and end of the T-wave, and (if present) the peak and end of the U-wave. Only “normal” beats were annotated [10].

Each signal used has two channels available, this paper has been used channel 1 in most patients, but because the signals analyzed belong to patients with arrhythmia, several signals are very distorted and it is difficult for the algorithm to detect characteristic points, so the analysis of channel 2 is performed. Manual annotations that have been used in this work are those made by the expert cardiologist 1 identified in the database with the suffix qt1.

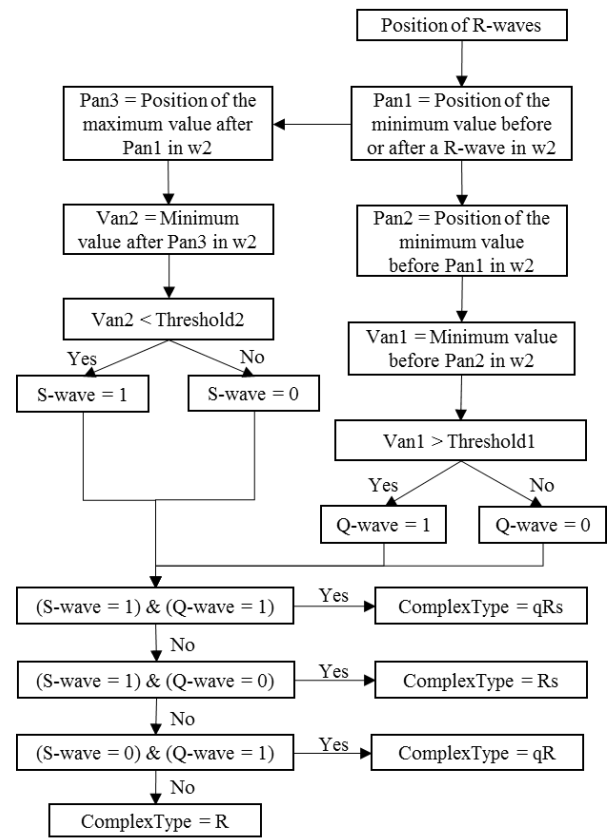


Fig. 5 Diagram of the QRS complex type detection when R is higher (qRs, Rs, qR and R).

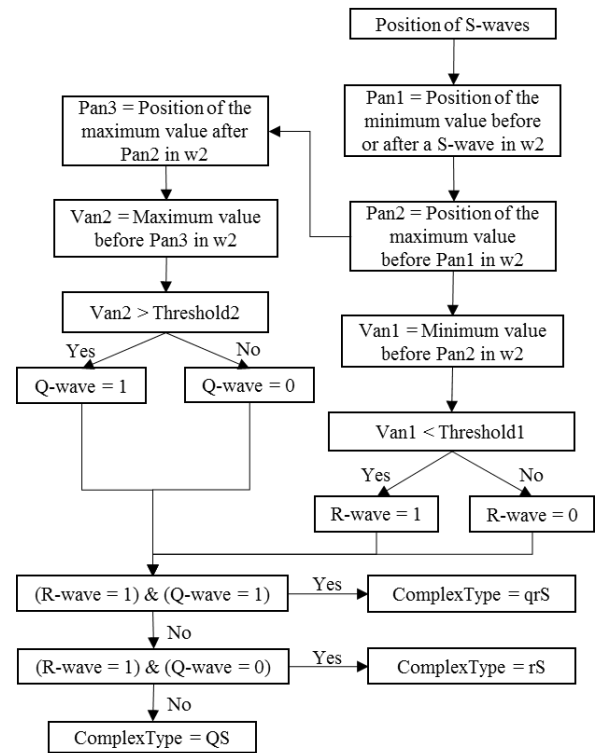


Fig. 6 Diagram of the QRS complex type detection when S is higher (qrS, rS and QS).

### III. RESULTS AND APPLICATION

#### A. Algorithm

The results obtained with the automated system have been contrasted with the measurements obtained from an expert cardiologist C1, who analyzed the same beats. The parameters used to validate the algorithm are the mean (m) and standard deviation (sd) of the differences between the manual measurements (C1) and automatic measurements (WT) of Qi and Te for each record, as in Table II.

TABLE II. RESULTS OF VALIDATION OF THE DETECTION ALGORITHM OF CHARACTERISTIC POINTS OF THE QRS COMPLEX AND T WAVE FOR 15 RECORDS FROM THE QT DATABASE IN MS

QT database	Characteristic points	
	WT (Qi) - CI	WT (Te) - CI
sel100	15.4	-2.4
sel102	-5.3	22.8
sel103	11.9	20.5
sel104	4.1	-5.6
sel114	14.7	29.3
sel116	2.2	17.6
sel117	1.6	-13.8
sel123	2.9	-20.8
sel213	20.4	16.8
sel221	11.2	-16.3
sel223	-11.2	14.6
sel230	9.3	3.7
sel231	13.1	4.5
sel232	3.2	20.8
sel233	-5.8	13.2
<b>m ± sd</b>	<b>5.8(8.6)</b>	<b>7(15.1)</b>
<b>Results of another study validation with QTDB [8]</b>		
m ± sd	4.6(7.7)	-1.6(18.1)
<b>Tolerance limits for deviations according to experts [15]</b>		
sd (CSE)	6.5	30.6

In the last two rows of Table II, have been included the results of the validation of a wavelet-based ECG delineator [8] using the QTDB, and the accepted two-standard-deviation tolerances given by the CSE working party from measurements made by different experts [15]. The results for the differences between WT and C1 are comparable with the results obtained in the validation study mentioned above [8], and also, they are within the tolerances for deviations according to the measurements made by experts SDcse [15].

In Fig. 7, excerpts of the sel100, sel102, sel104, sel114, sel223 and sel233 records are shown, with the manual annotations and the automatic detections. It can be seen that the algorithm detects well the Q wave onset and T wave end on signals with different wave type, as the expert cardiologist does.

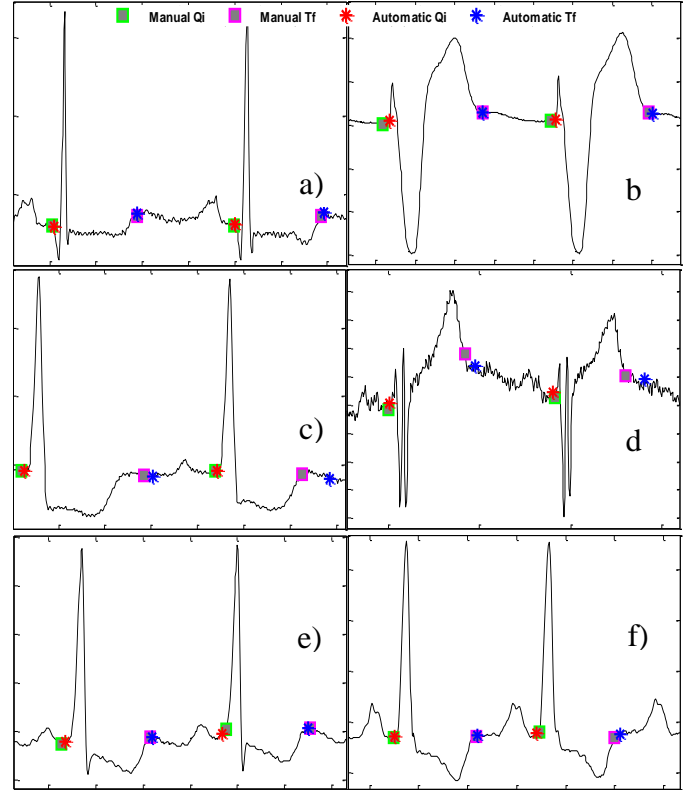


Fig. 7 Patterns of two beats for each of the six records used in validation. Types of the QRS complex and T wave polarity of the signals: a) qRs, biphasic T wave, b) rS, positive T wave, c) R, biphasic T wave, d) qrS, positive T wave, e) Rs, biphasic T wave, and f) qR, negative T wave.

#### B. Application

##### 1) Subjects and data acquisition

In this work has been used ECG digitized signals corresponding to three quasi-orthogonal leads (to measure spatial variability), sampled at 1000 Hz, belonging to the PTB diagnostic ECG database [11], which includes healthy people and patients with different pathologies. To read all the signals in Matlab was necessary to install a toolkit that contains functions for reading and analysis of the signals [16].

The study group was seven normal subjects (two women, five men; age  $66 \pm 3.6$  years), and seven renal insufficiency patients (three women, four men;  $70 \pm 4.5$  years).

##### 2) Data processing and analysis

The leads selected to analyze the QT dispersion were the set of quasi-orthogonal leads D1, aVF, and V2, in the seven records of renal insufficiency patients and in the seven records of normal subjects, from the PTB diagnostic ECG database [11]. The leads with low T-wave amplitude or affected by the artifacts were discarded and replaced by the topographically adjacent lead. QTd corresponding to normal subjects and renal insufficiency patients, were compared by the Wilcoxon rank sum test (equivalent to a Mann-Whitney U-test for two independent groups), where  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### 3) Results

Tables III and IV show QTd and HR in normal individuals and in renal insufficiency patients. QTd was larger in patients than in normal subjects with a statistically significant  $p$  value ( $p = 0.0041$ ). Difference in HR in both groups is not significant and therefore HR influence is similar in both.

Normal subjects have uniform ventricular repolarization, therefore, small values of QT dispersion ( $21.4 \pm 11.7$ ) ms, (Table III). An inhomogeneous repolarization of ventricular activity is common in renal insufficiency patients, and it can be reflected in the QT dispersion, due to the QT values measured in three orthogonal leads will be different. Therefore, the value of QTd is higher ( $67.7 \pm 28$ ) ms, (Table IV).

TABLE III. QTd AND HR IN NORMAL SUBJECTS

Normal	QT dispersion (ms)	HR
patient121	2.66	84.90
patient122	17	63.69
patient239	40.66	69.09
patient248	17.66	63.94
patient255	27.66	67.23
patient266	25.66	72.69
patient267	18.66	52.81
<b>m ± sd</b>	<b>21.42(11.69)</b>	<b>67.76(9.78)</b>

TABLE IV. QTd AND HR IN RENAL INSUFFICIENCY PATIENTS

Patients	QT dispersion (ms)	HR
patient012	54.66	49.94
patient013	116	86.12
patient078	70	73.20
patient079	74.66	62.37
patient140	21.6	86.41
patient145	65	68.72
patient216	72	69.44
<b>m ± sd</b>	<b>67.70(28.01)</b>	<b>70.88(12.88)</b>
<b>p</b>	<b>0.0041</b>	<b>0.5350</b>

Intervals are in ms; m, mean; sd, standard deviation;  $p$  values are from Wilcoxon rank sum test.

### IV. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The previous algorithm for single-lead detection [9] detects only the typical morphologies qRs and qrS complex, and the positive and negative T wave, and does not recognize different types of waves, only it is assumed that the signal is of such waveform and the algorithm is applied. The algorithm

proposed recognizes more types of QRS complexes and T waves, because it first detects the type of wave, and then, automatically, applies the appropriate algorithm according to the morphology signal, so, its detections are more accurate.

It has been presented and validated in this work an algorithm for QT dispersion analysis which performs QT detection on the 3 quasi-orthogonal leads. The algorithm has been validated using a standard annotated database, with a wide diversity of morphologies. The results have been compared with those of other published approaches [8] and have shown that the developed algorithm provides a reliable and accurate, with errors well within the tolerance limits for variations with respect to the measurements by experts [15].

The results of the study of QTd made in this work are consistent with the hypothesis mentioned above, about renal insufficiency patients presenting an inhomogeneous ventricular repolarization, the values of QT measured in three leads will be different and therefore the medium value of QTd is higher. These results are comparable with those obtained in similar studies of QTd [2,3].

The development of an algorithm that identifies different types of QRS complexes and T waves in 3 leads, allows to apply a specific methodology for each type of morphology of the ECG signal and perform the detection points of interest more accurately. In addition, it can be applied to the analysis of QTd, regardless of the morphology signal which varies with certain heart diseases.

### ACKNOWLEDGMENT

This work has been funded by a scholarship from the CONACYT (México) to María de Lourdes Corzo-Cuesta.

### REFERENCES

- [1] C.P. Day, J.M. McComb, R.W. Campbell, "QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals," *Br. Heart J.*, vol. 63, pp. 342-344, 1990.
- [2] K.A. Sherif, E. Abo-Salem, R. Panikkath, M. Nusrat and, M. Tuncel, "Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease," *Clin. Cardiol.* vol. 37, no. 7, pp. 417-421, 2014.
- [3] A. Drighil, J.E. Madias, M. Benjelloun, H. Kamoum, A. Bennis, L. Azzouzi, A. Yazidi, and B. Ramdani, "Changes in the QT intervals, QT dispersion, and amplitude of T waves after hemodialysis," *A.N.E.*, vol. 12, pp. 137-144, 2007.
- [4] M.J. Samak, A.S. Levey, A.C. Schoolwerth, J. Coresh, B. Culleton, L.L. Hamm, P.A. McCullough, B.L. Kasiske, E. Kelepouris, M.J. Klag, P. Parfrey, M. Pfeffer, L. Raij, D.J. Spinoso, P.W. Wilson, "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention," *Circulation*, vol. 108, pp. 2154-2169, 2003.
- [5] E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, and J.F.E. Mann, "Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system," *Circulation*, vol. 116, pp. 85-97, 2007.
- [6] A. Blasi, P. Caminal, M. Vallverdú, X. Viñolas, R. Jané, P. Laguna, and A. Bayés, "Algoritmo para el análisis de la dispersión de QT en ECG holter de 3 canales: validación y aplicaciones," *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Valencia, España, 1998, pp. 139-142.



- [7] C. Li, C. Zheng, C. Tai, "Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 1, pp. 21-28, 1995.
- [8] J.P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A.P. Rocha and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, no. 4, pp. 570-581, 2004.
- [9] C. Alvarado, J. Arregui, J. Ramos, and R. Pallàs-Areny, "Automatic detection of ECG ventricular activity waves using continuous spline wavelet transform," 2nd. International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ICEEE) and XI Conference on Electrical Engineering (CIE), 2005, pp. 189-192.
- [10] P. Laguna, R.G. Mark, A. Goldberger, and G. B. Moody, "A database for evaluation of algorithms for measurement of QT and other waveform intervals in the ECG," *Computers in Cardiology*, vol. 24, pp. 673-676, 1997.
- [11] A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, L. Glass, J.M. Hausdorff, P.Ch. Ivanov, R.G. Mark, J.E. Mietus, G.B. Moody, C-K Peng, H.E. Stanley, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation*, 101(23): e215-e220, 2000, [Online]. Available: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>
- [12] M. Unser, A. Aldroubi, and S.J. Schiff, "Fast implementation of the continuous wavelet transform with integer scales," *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 42, No. 12, pp. 3519-3523, 1994.
- [13] S. Mallat, "A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation," *IEEE Trans. Patt. Anal. Mach. Intell.*, vol. 11, no. 7, pp. 674-693, 1989.
- [14] M. Unser, "Splines: a perfect fit for signal and image processing," *IEEE Signal Processing Magazine*, pp. 22-38, 1999.
- [15] The CSE working party, "Recommendations for measurement standards in quantitative electrocardiography," *Eur. Heart J.*, vol. 6, pp. 815-825, 1985.
- [16] I. Silva, G. Moody, "An open-source toolbox for analysing and processing PhysioNet databases in Matlab and Octave," *Journal of open research software*, 2014. 2(1):e27 [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.5334/jors.bi>