

NUEVAS TÉCNICAS DE PROCESADO
PARA LA PREDICCIÓN DEL ÉXITO
DE LA DESFIBRILACIÓN EN LA
PARADA CARDIORRESPIRATORIA
EXTRAHOSPITALARIA

AUTORA:

BEATRIZ CHICOTE GUTIÉRREZ

DIRECCIÓN:

UNAI IRUSTA ZARANDONA

ELISABETE ARAMENDI ECENARRO

PRESENTADO EN CUMPLIMIENTO PARCIAL DE LOS
REQUISITOS PARA EL TÍTULO DE DOCTOR EN CIENCIAS

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA DE COMUNICACIONES

Bilbao, Junio 2019

*Dedicado a mis padres,
que me lo han dado todo.*

A Eneko, mi apoyo incondicional.

RESUMEN

La muerte súbita cardíaca es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, con una incidencia de alrededor de 40-50 casos por cada 100.000 habitantes. La causa fundamental de la muerte súbita cardíaca es la parada cardiorrespiratoria, que se produce mayoritariamente en entorno extrahospitalario y presenta un índice de supervivencia del 10%. Se trata, por tanto, de un serio problema de salud.

Dos son los elementos clave en el tratamiento de la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria (PCREH): la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la desfibrilación temprana. La desfibrilación se aplica en pacientes con arritmias ventriculares letales como la fibrilación ventricular (FV), y consiste en suministrar una descarga eléctrica para recuperar un ritmo normal del corazón. Para ello se emplean los desfibriladores externos. Sin embargo, solo el 30-40% de las desfibrilaciones son exitosas. Las descargas no exitosas reducen la probabilidad de supervivencia del paciente por dos motivos: pueden causar daño en el miocardio, y es necesario interrumpir la terapia RCP para suministrarlas.

En este contexto, es fundamental disponer de herramientas para la predicción del éxito de la desfibrilación, guiando al rescatador en el tratamiento más adecuado: continuar con la RCP o desfibrilar al paciente. De esta manera, se evitarían interrupciones innecesarias durante la RCP y el paciente únicamente sería desfibrilado cuando la probabilidad de éxito fuese alta, aumentando así sus probabilidades de supervivencia. En la última década se han propuesto numerosos parámetros predictores del éxito de la desfibrilación (PED) basados en métodos no invasivos. El abordaje habitual se basa en el análisis de la forma de onda del electrocardiograma (ECG) durante la FV.

Este trabajo de tesis se centra en el desarrollo de nuevos métodos para la predicción del éxito de la desfibrilación. Se han desarrollado nuevos métodos no invasivos basados en el análisis de la forma de onda de la FV del ECG, y métodos multiparamétricos que incluyen información del capnograma. Se han introducido nuevos parámetros PED basados en medidas de entropía de la señal FV, y se ha demostrado que superan la precisión de los métodos propuestos hasta el momento. Además se ha comprobado su validez tanto para la predicción de la recuperación de ritmo cardíaco normal, como para la supervivencia del paciente. Por otro lado se han combinado parámetros PED basados en la forma de onda de la FV con medidas subrogadas del estado hemodinámico del paciente derivadas del capnograma. Se concluye que la capnografía añade información adicional relevante y mejora la capacidad predictiva de los parámetros PED basados en la FV.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de más de cuatro años de trabajo, que me han aportado tanto formación profesional como personal. Por ello me gustaría aprovechar estas líneas para dar las gracias a los que me han ayudado y acompañado en este proceso.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Universidad del País vasco (UPV/EHU), y en especial al Departamento de Ingeniería de Comunicaciones, su apoyo durante estos 4 años. Así mismo, agradecer al Gobierno Vasco, al Ministerio de Economía y Competitividad, y a la UPV/EHU la financiación que ha hecho posible este trabajo de tesis.

A mis directores de tesis, Unai Irusta y Elisabete Aramendi, mi más profundo agradecimiento por la oportunidad que me dieron. Gracias a ambos por vuestra implicación, apoyo, ideas y duro trabajo durante todo este tiempo. Gracias también al resto de los miembros de BioRes, a Erik por su apoyo y a mis compañeros de laboratorio, Iraia, Andoni y Xabi, por todos esos momentos compartidos.

Mi agradecimiento para todos los investigadores que participaron en los estudios realizados en esta tesis: Raúl Alcaraz, José Joaquín Rieta, Mohamud Daya y Ahamed Idris por su colaboración. También a los miembros de Emergentziak-Osakidetza, especialmente a Daniel Alonso por su magnífico trabajo en la ardua tarea de recopilar datos.

A mis padres y a mi hermana, por su apoyo incondicional y cariño, permitiéndome llegar hasta aquí. A mis sestaoarras, por su disposición en todo momento. Y finalmente, gracias por estar siempre ahí Eneko, gracias por haberte cruzado en mi camino.

— *Beatriz Chicote*

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Parada cardiorrespiratoria	1
1.2. El tratamiento temprano	5
1.3. La desfibrilación	11
1.4. Predicción del éxito de la desfibrilación	17
2. ESTADO DEL ARTE	19
2.1. Contextualización clínica	19
2.1.1. Definición de desfibrilación exitosa	20
2.1.2. Evaluación de los parámetros PED	24
2.2. Análisis de la forma de onda de la FV	26
2.2.1. Evolución de la FV en el tiempo	26
2.2.2. Caracterización de la forma de onda de la FV .	28
2.2.3. Parámetros PED en el dominio del Tiempo . . .	28
2.2.4. Parámetros PED en el dominio de la frecuencia	32
2.2.5. Parámetros PED en el dominio tiempo-frecuencia	36
2.2.6. Parámetros PED de complejidad y no lineales .	37
2.3. Alternativas combinadas para la predicción del éxito de la desfibrilación	41
2.3.1. Combinación de parámetros de la FV	43
2.3.2. Modelos combinados con parámetros de medida subrogada de la perfusión: Capnografía	44
2.3.3. Modelo combinado con parámetros del contex- to de la desfibrilación	50
2.4. Resumen de los parámetros predictores	51
2.5. Discusión y limitaciones	54
2.6. Objetivos	54
3. MATERIALES	57
3.1. Base de datos de Emergentziak-Osakidetza (BDEO) . .	58
3.1.1. El servicio de Emergentziak-Osakidetza	58
3.1.2. Recogida de datos para la base BDEO	60

3.1.3.	Características y conversión de los registros DEA	61
3.1.4.	Definición de la base de estudio	64
3.1.5.	Características epidemiológicas de la base de estudio	67
3.2.	Base de datos del ROC (BDROC)	68
3.2.1.	El servicio ROC	68
3.2.2.	Recogida de datos para la base BDRoc	70
3.2.3.	Características y conversión de los registros	71
3.2.4.	Definición de la base de estudio	72
3.2.5.	Características epidemiológicas de la base de estudio	76
4.	PARÁMETROS PED BASADOS EN MEDIDAS DE ENTROPÍA	77
4.1.	Parámetros PED clásicos	78
4.2.	Medidas de entropía	79
4.2.1.	Entropías basadas en la regularidad	81
4.2.2.	Entropías basadas en la predictibilidad	85
4.2.3.	Análisis de los parámetros óptimos de entropía	87
4.3.	Medidas de entropía para la predicción del éxito de la desfibrilación de acuerdo a diferentes criterios	92
4.3.1.	Optimización de los parámetros de entropía para los diferentes criterios de éxito	92
4.3.2.	Evaluación de la predicción del éxito de la desfibrilación	94
4.3.3.	Análisis de la predictibilidad en función del intervalo de análisis	95
4.3.4.	Evolución de la entropía durante la pausa previa a la desfibrilación	97
4.4.	Modelos multiparamétricos	101
4.4.1.	Análisis de la correlación	101
4.4.2.	Clasificador multiparamétrico para PED	103
4.5.	Conclusiones	105
5.	MODELOS PED BASADOS EN LA COMBINACIÓN ECG Y CAPNOGRAMA	109
5.1.	Capnografía	110
5.2.	Aplicación del capnograma en la predicción del éxito de la desfibrilación	110

5.3. Materiales	112
5.4. Modelos PED basados en parámetros VF y EtCO ₂ . . .	114
5.4.1. Parámetros PED	115
5.4.2. Análisis estadístico	115
5.5. Análisis de los resultados	117
5.6. Conclusiones	121
6. CONCLUSIONES	123
BIBLIOGRAFÍA	131

LISTA DE FIGURAS

1.1.	Ritmos durante la PCR	4
1.2.	Cadena de supervivencia	5
1.3.	Maniobra de RCP durante la PCREH	7
1.4.	Terapia de reanimación	8
1.5.	Algoritmo de uso del DEA	9
1.6.	Señales disponibles en monitores	10
1.7.	Algoritmo SVA	11
1.8.	Modelos de DEA	13
1.9.	Parches en posición antero-lateral	13
1.10.	Modelos de monitor-desfibrilador	14
1.11.	FV recurrente o refractaria	15
1.12.	Pausa peri-shock	16
1.13.	Relación entre la pausa previa a la desfibrilación y el éxito de la desfibrilación	17
2.1.	Desfibrilación exitosa y no exitosa	22
2.2.	Ejemplo de un episodio de un paciente en PCREH durante su proceso de reanimación.	23
2.3.	Evolución de la amplitud de la FV en PCREH	27
2.4.	Evolución de la frecuencia media dominante en PCREH	27
2.5.	Parámetros PED en el dominio del tiempo	31
2.6.	Parámetros PED espectrales	36
2.7.	Parámetros PED análisis no-lineal	42
2.8.	Fisiología del ciclo respiratorio	45
2.9.	Ciclo de una ventilación y capnograma.	46
2.10.	EtCO ₂ y fases de la resucitación	47
2.11.	EtCO ₂ y supervivencia en PCREH	48
3.1.	Distribución poblacional de la CAPV	58
3.2.	Recursos SVB/SVA en la CAPV	59
3.3.	PCREH en la ría de Portugalete.	60
3.4.	DEAs utilizados en la CAPV	61

3.5.	Señales de PCREH en CodeStat	63
3.6.	Señales de ECG e IT	63
3.7.	Ejemplos de resultado de la desfibrilación . . .	66
3.8.	Entorno gráfico en Matlab para el proceso de anotación de la base BDEO.	66
3.9.	Centros del estudio ROC.	68
3.10.	Monitor Philips MRx	71
3.11.	Software Event Review Pro	72
3.12.	Señales del MRx	73
3.13.	Ejemplos de desfibrilación con ECG y capnograma	75
3.14.	Entorno Matlab para la BDROC.	75
4.1.	Entropías para un modelo IID	83
4.2.	Entropías para el modelo MIX	83
4.3.	Entropías para un mapa logístico	85
4.4.	Optimización den entropías como PED	89
4.5.	Curva ROC para MSI y FuzzyEn	91
4.6.	Optimización de SampEn y FuzzyEn	93
4.7.	Curvas ROC para recuperación de ritmo y supervivencia	95
4.8.	Entropías y duración del segmento FV	98
4.9.	Entropías durante la pausa	100
4.10.	Matriz de correlación de parámetros PED . . .	102
4.11.	Combinación de parámetros PED	105
5.1.	Anotación métricas RCP	114
5.2.	Ejemplos de desfibrilación BDROC	116
5.3.	Distribuciones de los parámetros PED	118
5.4.	Primera desfibrilación y MEtCO ₂	118
5.5.	Modelos combinados PED/MEtCO ₂ para primera desfibrilación	121

LISTA DE TABLAS

2.1.	Tabla de contingencia	24
2.2.	Parámetros PED	52
2.3.	Abordajes multiparamétricos	53
3.1.	Base de datos BDEO	65
3.2.	Demografía de la BDEO	67
3.3.	Características de población de los RCC	69
3.4.	Base de datos BDROC	74
3.5.	Demografía de la BDROC	76
4.1.	Parámetros PED en BDEO	80
4.2.	Parámetros óptimos para las entropías.	90
4.3.	Análisis ROC de las medidas de entropía.	90
4.4.	Análisis monoparamétrico para las medidas de entropía para la base BDEO	91
4.5.	Parámetros óptimos para entropías para recuperación de ritmo y supervivencia	94
4.6.	Valores de curva ROC para entropías	96
4.7.	Análisis de tendencia de entropías en la pausa	99
4.8.	Análisis ROC para parámetros PED indepen- dientes de la amplitud	104
5.1.	Resumen de la BDROC	113
5.2.	Calidad RCP en BDROC	114
5.3.	Valores de curva ROC para modelos combi- nados PED, MEtCO ₂ y PC	119

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACEP	American College of Emergency Physicians
AESP	Actividad eléctrica sin pulso
AHA	American Heart Association
AMSA	Amplitude Spectrum Area
ApEn	Approximate Entropy
AR	Amplitude Range
AS	Asístolia
AUC	Área bajo la curva
BAC	Exactitud balanceada
BER	Error balanceado
BDEO	Base de datos de Emergentziak-Osakidetza
BDROC	Base de datos del ROC (Resuscitation Outcomes Consortium)
CAPV	Comunidad autónoma del País Vasco
CF	Centroid Frequency
CO ₂	Dióxido de carbono
ConEn	Conditional Entropy
CP	Centroid Power
CPC	Cerebral Performance Categories
cpm	Compresiones por minuto
Curva ROC	Característica Operativa del Receptor
DCC	Centro de Datos y Coordinación
DEA	Desfibrilador externo automático

DF	Dominat Frequency
DFA	Detrended fluctuation analysis
ECG	Electrocardiograma
ENRG	Energy
ERC	European Resuscitation Council
EtCO ₂	CO ₂ teleespiratorio (end-tidal CO ₂)
FCT	Fracción de compresión torácica
FuzzyEn	Fuzzy Entropy
FV	Fibrilación ventricular
Hu	Hurst exponent
IT	Impedancia torácica
LAC	Logarithm of Absolute Correlation
MA	Mean Amplitude
MConEn	Modified Conditional Entropy
MEtCO ₂	Median end-tidal CO ₂
MP	Maximum Power
MdS	Median Slope
MS	Mean Slope
MSC	Muerte súbita cardíaca
MSI	Median Stepping increment
O ₂	Oxígeno
PC	Profundidad de compresiones
PCO ₂	Presión parcial de CO ₂
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PCREH	Parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria
PED	Predictores del éxito de la desfibrilación
PerEn	Permutation Entropy
PEtCO ₂	Presión parcial de CO ₂ al final de la expiración
PF	Peak Frequency
PPA	Peak to Peak Amplitude

PSA	Power Spectrum analysis
PSD	Power Spectral Density
RC	Ratio de compresiones
RCCs	Centros Clínicos Regionales
RCE	Retorno de la circulación espontánea
RCP	Reanimación cardiopulmonar
RIC	Rango intercuartil
RMS	Root Mean Square
ROC	Resuscitation Outcomes Consortium
RP	Ritmo con pulso
RV	Ratio de ventilaciones
SampEn	Sample Entropy
ScE	Scaling Exponent
Se	Sensibilidad
SEM	Servicios de emergencias médicas
SFM	Spectral Flatness Measure
SignInt	Signal Integral
Sp	Especificidad
SpecEnt	Spectral Entropy
SpO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SPS	Servicio público sanitario
SVA	Soporte vital avanzado
SVB	Soporte vital básico
TET	Tubo endotraqueal
TFA	Trifosfato de adenosina
TV	Taquicardia ventricular
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WE	Wavelet Entropy

1 | INTRODUCCIÓN

En este capítulo se hace una descripción del contexto en el que se ha desarrollado este trabajo de tesis. En la Sección 1.1 se presenta el concepto de parada cardiorrespiratoria (PCR), la imposibilidad de poder predecirla de forma general, así como sus principales ritmos cardíacos. Los pasos a seguir en el tratamiento de la PCR, la cadena de supervivencia y la organización de los servicios médicos de emergencias se exponen en la Sección 1.2. La desfibrilación, como terapia de tratamiento de la PCR, se trata en la Sección 1.3, donde se describen los sistemas de desfibrilación y la problemática de la desfibrilación no exitosa, es decir, aquella que no consigue revertir la PCR. Finalmente, la predictibilidad del éxito de la desfibrilación se aborda en la Sección 1.4. En ese contexto se entenderán las hipótesis y soluciones planteadas en este trabajo.

1.1 PARADA CARDIORRESPIRATORIA

El cese repentino, inesperado y potencialmente reversible de la circulación espontánea y de la respiración se denomina parada cardiorrespiratoria [1, 2]. Ésto puede ser debido a diferentes causas, entre ellas problemas cardiovasculares, respiratorios, metabólicos, traumáticos, perturbaciones eléctricas que a su vez repercuten en la actividad mecánica del corazón impidiendo que pueda contraerse

de manera efectiva, hipotermia o sobredosificación de agentes anestésicos.

Si el corazón deja de funcionar, el flujo sanguíneo por el cual se transporta oxígeno a todos los órganos del cuerpo se detiene. La isquemia generalizada produce un deterioro de los órganos, y en cuestión de minutos la muerte de la persona, denominada muerte súbita cardíaca (MSC).

El corazón es un músculo que se contrae de manera regular y continua para bombear sangre a través de los vasos sanguíneos al resto del organismo. El corazón se compone de cuatro cámaras, dos superiores denominadas aurículas que recogen la sangre y dos inferiores denominadas ventrículos, que al contraerse bombean la sangre. A su vez, estas cuatro cámaras están divididas por una pared, el lado derecho recibe la sangre del sistema circulatorio con bajo nivel de oxígeno y la bombea a los pulmones para su oxigenación. Seguidamente el lado izquierdo recoge esa sangre oxigenada y la bombea al sistema circulatorio, realizándose así el ciclo completo cuerpo-corazón-pulmón-corazón-cuerpo.

El corazón debe contraerse de manera organizada para que el bombeo de sangre sea efectivo. Esta contracción se logra mediante un impulso eléctrico generado automáticamente por el corazón y propagado a través de un complejo sistema de conducción. La actividad eléctrica del corazón puede ser registrada mediante la utilización de electrodos colocados estratégicamente en la superficie del cuerpo, siendo el electrocardiograma (ECG) la señal adquirida.

La etiología de la parada cardíaca es confusa y a menudo imposible de predecir de forma general, dándose la mayoría en entornos extrahospitalarios sin testigos en muchas ocasiones [3]. La parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria (PCREH) constituye, por su alta mortalidad e incidencia, un problema de salud importante en los países desarrollados [4]. En función de los criterios de inclusión y a la definición utilizada [5], las estimaciones de la incidencia anual de PCREH varían entre 150.000 y 450.000 casos en Estados Unidos [6, 7], y 275.000 en Europa [8], con una incidencia de 55 y 38 casos por cada 100.00 personas al año respectivamente [9, 10]. Esta incidencia puede variar al contrastar países o regiones de un mismo país [11].

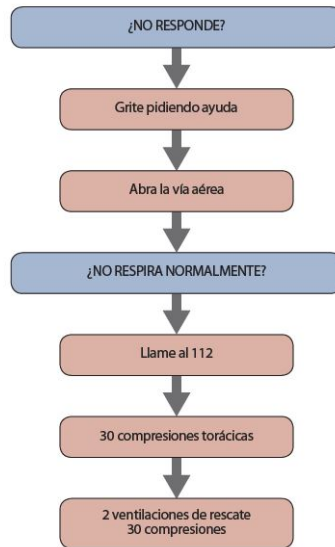


Figura 1.4. Terapia de reanimación (Fuente: ERC 2010 [35]).

la víctima empiece a recuperar la consciencia o hasta la llegada de la ambulancia de SVA.

Durante el SVB, el DEA únicamente dispone de las señales de ECG e impedancia torácica (IT), que se corresponden con las dos primeras señales de la Figura 1.6, adquiridas a través de los parches de desfibrilación. La señal de ECG sirve para analizar el ritmo y decidir si se debe desfibrilar al paciente o no, y mediante la IT se confirma que los parches de desfibrilación estén correctamente conectados.

El SVA es un recurso que se pone en funcionamiento simultáneamente o con posterioridad al SVB, según sea el protocolo de emergencias local. El SVB incluye personal médico y un equipo monitor/desfibrilador para atender al paciente. Se muestra en la Figura 1.7 el protocolo a aplicar según las guías de ERC 2010 [35].

Tanto para comprobar la correcta colocación del tubo traqueal como para medir la calidad de la RCP, los desfibriladores/monitores incorporan la monitorización de señales biomédicas adicionales al ECG e IT, como el capnograma, la pulsioximetría o señales relacionadas con las compresiones torácicas. El capnograma es

Desfibrilación Externa Automática

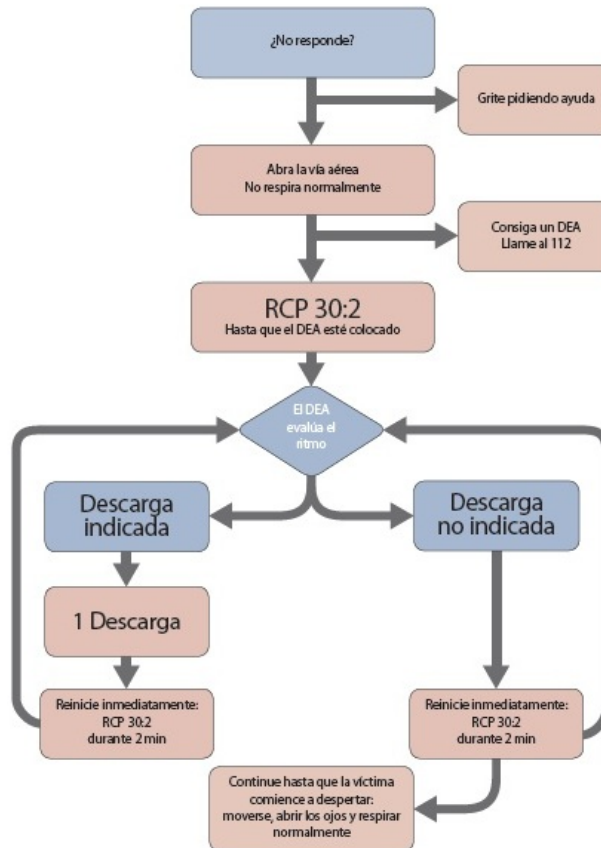


Figura 1.5. Algoritmo para el uso de un desfibrilador externo automatizado (Fuente: ERC 2010 [35]).

una medida continua no invasiva de la concentración de CO_2 en los gases respiratorios. Esta señal es recomendada para confirmar la correcta colocación del tubo traqueal, la calidad de la RCP y para detectar el retorno a un ritmo cardíaco organizado [30]. El capnograma puede ser medido mediante dos tipos de capnógrafos: los de flujo principal (mainstream) y los de flujo lateral (sidestream). Los capnógrafos de flujo principal miden el CO_2 directamente en la vía aérea mediante un sensor de infrarrojos. En los capnógrafos de flujo lateral, sin embargo, se extraen pequeñas muestras de gas desde

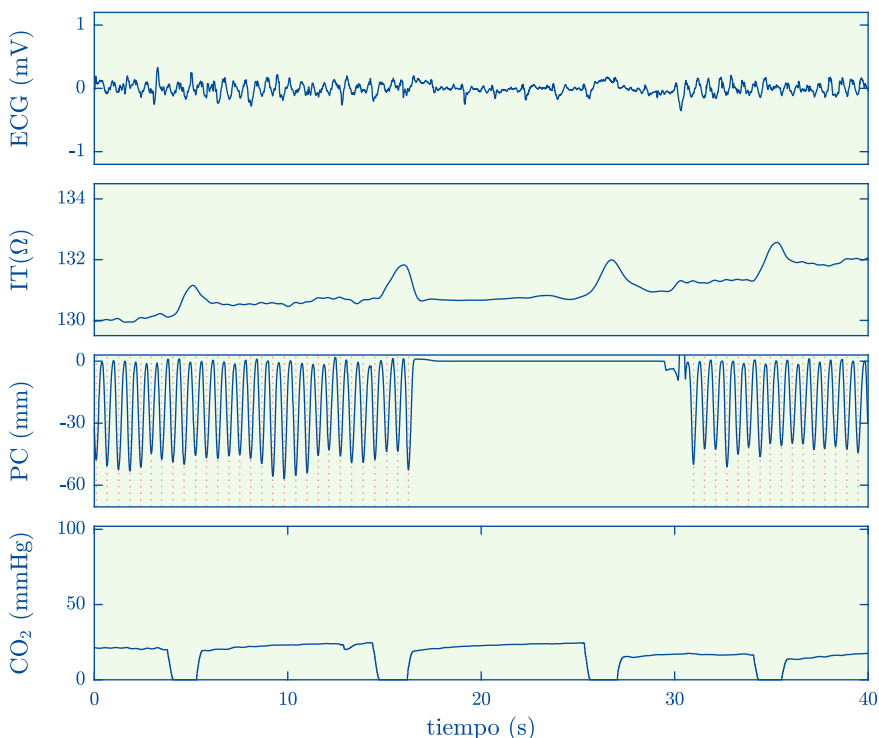


Figura 1.6. Ejemplo de las señales disponibles en los monitores/desfibriladores en SVA. De arriba a abajo: ECG, IT, Profundidad de compresiones (PC) y CO₂.

el tubo principal mediante un tubo secundario y se transportan hasta el sensor, que está dentro del monitor.

En la Figura 1.6 se muestran varias señales biomédicas monitorizadas en equipos de asistencia avanzada. Los dos primeros gráficos muestran la señal ECG y la IT registradas por los parches de desfibrilación. La profundidad de compresión (PC) se adquiere mediante sensores de aceleración del dispositivo de ayuda a la RCP sobre el que se dan las compresiones en el tórax del paciente. En la señal PC se distinguen los intervalos en los que se proporcionan compresiones. Esos intervalos coinciden con un ECG corrupto en el que las compresiones han distorsionada la forma de onda de la señal. En la IT y la capnografía pueden distinguirse los ciclos de ventilación (insuflado y desinflado) suministrados al paciente.

Soporte Vital Avanzado

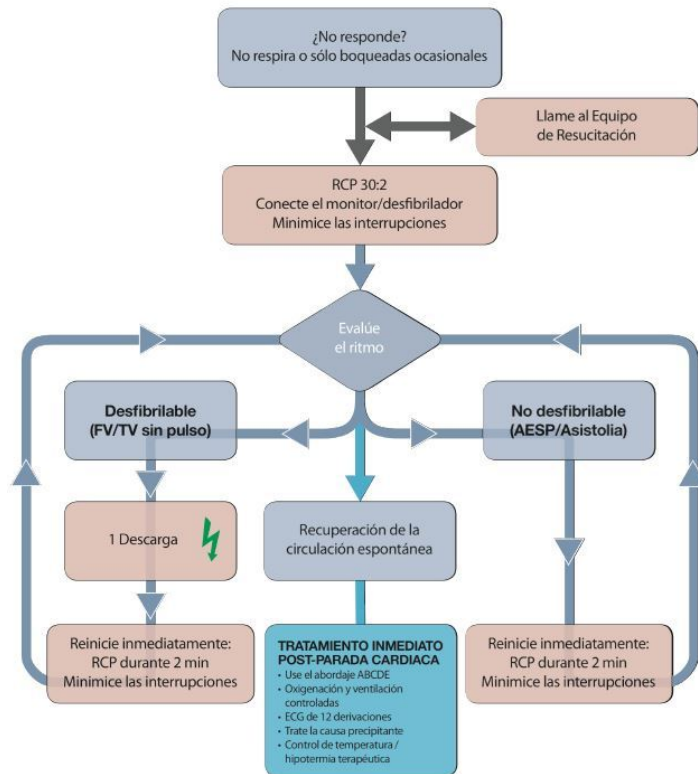


Figura 1.7. Algoritmo SVA (Fuente: ERC 2010 [35]).

Al igual que en el SVB, en el SVA se debe combinar la RCP con la desfibrilación eléctrica hasta conseguir revertir el ritmo del paciente o hasta que el médico considere que no es posible resucitar a la víctima y ordene cesar los intentos de reanimación.

1.3 LA DESFIBRILACIÓN

La desfibrilación es la única manera de revertir la FV y consiste en suministrar una descarga eléctrica al corazón del paciente durante un periodo de tiempo corto. Dicha descarga se aplica mediante unos electrodos colocados en el tórax y la aplicación de una onda bifásica de desfibrilación. Una desfibrilación exitosa permite despolarizar las

células miocárdicas, revertir el ritmo ventricular y recuperar un ritmo cardíaco normal.

El tiempo transcurrido desde el colapso hasta la desfibrilación es un factor clave para la supervivencia de los pacientes en PCREH. Por ello, desde 1995 [36] se ha apoyado la implantación de DEAs en lugares públicos [23] como edificios administrativos, centros comerciales, estaciones de transporte público, universidades o complejos deportivos, entre otros. Durante los últimos años, la implantación de los DEAs se ha ido extendiendo, permitiendo incrementar las tasas de desfibrilación temprana en los pacientes en PCREH, siendo la desfibrilación temprana un factor que contribuye a la supervivencia del paciente [32, 33, 37].

El DEA es un dispositivo portátil, ligero y de fácil uso que permite a personal con poca o ninguna formación asistir a los pacientes en PCREH, guiándoles tanto durante el proceso de RCP como durante la desfibrilación mediante mensajes visuales y sonoros [38].

El primer desfibrilador fue propuesto en 1979 por Diack et al. [39]. Desde entonces, los desfibriladores han evolucionado enormemente hasta los dispositivos actuales (ver Figura 1.8), con mejores prestaciones en cuanto a tamaño, peso, facilidad de uso, forma de onda de la desfibrilación y algoritmos de análisis del ritmo [40, 41, 42].

Aunque existen diferentes modelos disponibles en el mercado, el funcionamiento de los mismos es muy similar. En primer lugar, se enciende el desfibrilador y se conectan los parches de desfibrilación al paciente en posición antero-lateral (ver Figura 1.9). Estos parches tienen una doble función. Por un lado, adquirir de forma ininterrumpida la señal de ECG del paciente y por otro lado, suministrar una descarga eléctrica al paciente en caso de que deba ser desfibrilado. En el caso del DEA, el dispositivo guía al rescatador ya que éste puede ser una persona no entrenada, indicándole cuándo debe hacer RCP y cuándo hacer pausas para que el desfibrilador pueda analizar el ritmo. Una vez analizado, si detecta un ritmo no desfibrilable indicará al rescatador que continúe con la RCP pero, en caso contrario, cargará el desfibrilador y suministrará una descarga eléctrica al paciente. En el caso del



Figura 1.8. Cuatro diferentes modelos de DEAs de distintas marcas. De izquierda a derecha y de arriba abajo: Lifepak CR Plus (PhysioControl), Zoll AED Plus, Philips FR2 y Reanibex 300 (Bexen Cardio).

monitor-desfibrilador, o del DEA en modo semi-automático, es el rescatador quien decide cuándo desfibrilar al paciente tras observar el ECG en la pantalla del dispositivo. Los monitores-desfibriladores permiten una monitorización más exhaustiva del paciente y son empleados por el personal médico del SEM. La Figura 1.10 muestra varios modelos de monitor-desfibrilador.

La desfibrilación mediante terapia de descarga eléctrica es un mecanismo complejo y en parte desconocido. Dependiendo del



Figura 1.9. Posición antero-lateral de los parches autoadhesivos de desfibrilación. Adaptación de Krasteva et al. [43].



Figura 1.10. Cuatro diferentes modelos de monitores-desfibriladores de distintas marcas. De izquierda a derecha y de arriba abajo: Lifepak 15 (PhysioControl), Heartstart MRx (Philips), X-Series (Zoll) y Corpuls3 (Corpuls).

estudio sólo un 30-40 % de los intentos de desfibrilación son exitosos [44] y devienen en un ritmo cardíaco regular.

Los mecanismos de la desfibrilación no se conocen completamente [45], pero se ha comprobado que la desfibrilación produce electrodos virtuales en el tejido cercano a los parches que lo hiperpolariza o lo despolariza [46, 47]. Después de la desfibrilación se forma un circuito de reentrada entre el tejido despolarizado (cátodo) y el tejido hiperpolarizado (ánodo) lo cual genera nuevos frentes de onda que reinician la FV [48, 49] y hacen que la desfibrilación falle. Por ello es frecuente que tras la FV la arritmia degenera incluso produciéndose AS o AESP.

En otros casos la FV es resistente a la desfibrilación, reproduciéndose a los pocos segundos. Estas FVs se denominan recurrentes o refractarias a la desfibrilación. Las causas de la FV recurrente o refractaria no están claras, pero se considera que son independientes de las causas que han provocado la parada, las características del paciente tales como sexo o edad, la duración de la parada o el tipo de ritmo [50]. La FV recurrente es muy frecuente durante los episodios de PCREH y está asociada a una alta

mortalidad. Según diferentes estudios, un 60-75 % de las primeras descargas retornan a FV [51, 52], un 35 % de las segundas [51], un 25 % de las terceras [53] y en hasta un 10 % de los casos, después de 5 desfibrilaciones, el ritmo sigue siendo FV recurrente [54]. En la Figura 1.11 se observa un ejemplo de FV recurrente o refractaria en el que tras aplicar una descarga eléctrica la FV persiste.

Las desfibrilaciones que no consiguen revertir la FV del paciente, además de resultar estériles, afectan negativamente a las posibilidades de supervivencia debido a diferentes causas.

Se ha probado que la FV incrementa la demanda de oxígeno del miocardio y que incluso con compresiones torácicas de buena calidad dificulta la recuperación de energía por parte del miocardio [55]. Mediante diferentes parámetros que cuantifican la forma de onda de la FV, es posible relacionar la FV con la presión de perfusión coronaria y con los niveles de trifosfato de adenosina (TFA) del miocardio, necesario para la obtención de energía celular [56, 57, 58]. Por lo que la FV recurrente y la duración de la FV afectan negativamente al éxito de las siguientes desfibrilaciones y a la supervivencia del paciente [59, 18].

Para desfibrilar al paciente es necesario interrumpir la compresiones torácicas, lo que revierte negativamente en las probabilidades de supervivencia del paciente [60, 61], ya que interrumpen la circulación

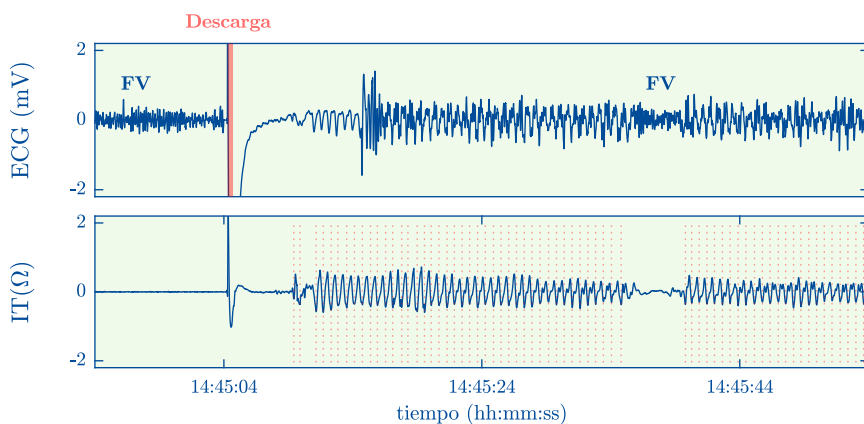


Figura 1.11. Ejemplo de FV recurrente o refractaria, en la que tras aplicar una descarga se reproduce la FV.

sanguínea y por lo tanto el flujo de oxígeno a los órganos vitales. Las pausas para la desfibrilación (pausas peri-shock) pueden ser largas, ya que se carga el desfibrilador y se suministra la descarga. En la Figura 1.12 se muestra una pausa peri-shock típica durante un episodio de resucitación. Esta pausa se compone de una pausa pre-shock, en la que se interrumpen las compresiones y el DEA analiza el ritmo y determina que es necesario realizar la descarga, el tiempo de la desfibrilación y una pausa post-shock previa a reanudar la RCP. En esta imagen se pueden ver también los mensajes del DEA donde indica los instantes en los que: detiene la RCP, analiza el ritmo, inicia la carga del desfibrilador o aplica la descarga. La duración de la pausa pre-shock puede variar en más de 20 s en función del tipo de DEA [62]. Esto afecta negativamente a la supervivencia del paciente [61], tal y como se puede ver en la Figura 1.13. Esta figura muestra el porcentaje de supervivientes en función de la duración de la pausa pre-shock, obteniendo valores del 94 % para pausas inferiores a 10 s y únicamente del 38 % para pausas superiores a 30 s. Se ha observado también [60] un decremento del 18 % y 14 % en la supervivencia al alta hospitalaria por cada 5 s de incremento en la pausas pre-shock y peri-shock respectivamente.

Así mismo, sucesivas desfibrilaciones pueden producir daño en el miocardio [63, 64], y comprometen la función miocárdica

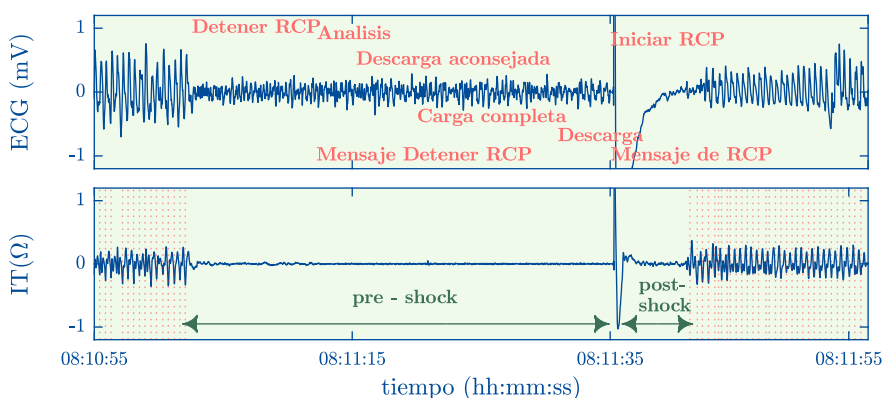


Figura 1.12. Ejemplo de pausa peri-shock con los mensajes indicativos del DEA. Esta pausa peri-shock está compuesta de una pausa pre-shock, shock y post-shock.

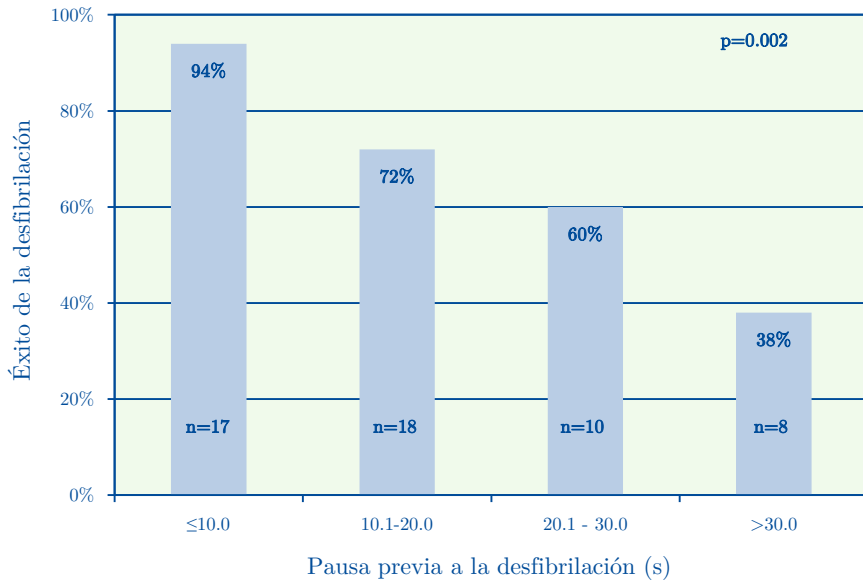


Figura 1.13. Relación entre la pausa previa a la desfibrilación y el éxito de la desfibrilación. Extraído de Edelson et al. [61]

y la supervivencia del paciente después de la reanimación. Este daño depende de la energía liberada en cada descarga, con la problemática de que energías pequeñas, aunque no producen daño, no consiguen desfibrilar el corazón. En contraposición, energías grandes que podrían ser capaces de desfibrilar, generan mayor daño en el miocardio [65].

Por todo ello, resulta vital disponer de métodos que permitan al DEA decidir con la mayor precisión posible los instantes óptimos de desfibrilación, para que el paciente únicamente sea desfibrilado cuando exista una alta probabilidad de que la descarga sea exitosa. Consiguiendo así, minimizar las desfibrilaciones estériles y las interrupciones innecesarias durante la RCP, que tanto perjudican la supervivencia del paciente.

1.4 PREDICCIÓN DEL ÉXITO DE LA DESFIBRILACIÓN

Los equipos actuales permiten el análisis automático del ECG para la detección de ritmos desfibrilables (FV/TV) y la

monitorización de la calidad de la RCP proporcionada según parámetros de las compresiones y las ventilaciones. Sin embargo, no incorporan sistemas que optimicen de forma conjunta las terapias de desfibrilación y RCP. Para ello es indispensable disponer de métodos que permitan predecir de forma precisa si la descarga eléctrica va a revertir la FV. Así, solo se suministraría la descarga cuando se tenga seguridad de que será efectiva, y en caso contrario, se reanudarían las compresiones. En este último caso se eliminarían las pausas prolongadas para carga del desfibrilador y descarga eléctrica, minimizando los intervalos sin flujo efectivo, es decir, sin compresiones.

Para ello es imprescindible disponer de métodos no invasivos para predecir si la descarga revertirá la FV. Los actuales métodos se basan en el análisis de la forma de onda de la FV en el ECG [64, 66, 67], y permiten estimar de forma indirecta el estado del miocardio o su deterioro. Aunque es posible diferenciar cuándo una descarga será exitosa, la precisión de dichos métodos no permite todavía su uso clínico. El siguiente capítulo proporciona un análisis detallado del estado del arte en este campo de la investigación. Por ello se plantea como objetivo principal de este trabajo el desarrollo de nuevos métodos no invasivos para la predicción del éxito de la desfibrilación. Dichos métodos se basarán en el análisis de la forma de onda del ECG durante la FV, pero incorporarán cuando sea posible información de señales adicionales que reflejen el estado de perfusión del miocardio.

2 | ESTADO DEL ARTE

Este capítulo describe los antecedentes que condujeron a este trabajo de tesis. En la Sección 2.1 se contextualiza la importancia de la predicción del éxito de la desfibrilación, analizando las diferentes definiciones de éxito y los métodos de evaluación. A continuación en la Sección 2.2 se presentan los parámetros predictores del éxito de la desfibrilación (PED) basados en el análisis de la forma de onda de la FV que han sido propuestos en la literatura. La Sección 2.3 describe las alternativas de combinación de distintos parámetros PED extraídos de la forma de onda del ECG, junto con otras medidas de perfusión, como la señal de capnografía y modelos combinados con parámetros del contexto de la desfibrilación. En la Sección 2.4 se comparan los resultados reportados en la literatura para la predicción del éxito de la desfibrilación, para concluir en la Sección 2.5 con las limitaciones de dichos trabajos. Esta contextualización permitirá entender los objetivos que se definen en este trabajo, que se presentarán en la Sección 2.6.

2.1 CONTEXTUALIZACIÓN CLÍNICA

Tal y como se ha descrito en el Capítulo 1, la única terapia efectiva para revertir la FV en un paciente en PCREH y convertir dicho ritmo a un ritmo cardíaco normal es suministrar una descarga eléctrica

mediante electrodos colocados en el tórax del paciente. El suministro de descargas con alta probabilidad de éxito evitaría interrupciones innecesarias de las compresiones, y descargas no exitosas que pueden dañar el miocardio.

2.1.1 DEFINICIÓN DE DESFIBRILACIÓN EXITOSA

En las dos últimas décadas se han definido varios criterios de éxito de la desfibrilación. En 1982 Weaver et al. [68] analizando intervalos de 5-15 s posteriores a la desfibrilación consideraron que una desfibrilación había ocurrido con éxito si el primer ritmo reconocible posterior a la desfibrilación no era una FV. Los ritmos que incluyeron como exitosos fueron: ritmos supraventriculares e idioventriculares [69] y asistolia. Años más tarde, Brown et al. [70] definieron el éxito de la desfibrilación como la conversión de la FV a un ritmo supraventricular asociado a un pulso palpable con una duración de al menos 2 min libres de compresiones. En un estudio para evaluar la capacidad predictiva de parámetros de la FV, Strohmenger et al. [71] marcaron como criterio que tras la descarga el ritmo se convirtiese a un ritmo supraventricular estable con QRS de duración inferior a 0.12 s y frecuencia $\geq 60 \text{ min}^{-1}$ durante al menos un 1 min libre de compresiones. White et al. [72] lo definieron como la terminación de la FV durante 3 s haciendo énfasis en la diferencia entre la terminación transitoria y la terminación sostenida de la FV. De forma similar, Behr et al. [73] definieron el éxito de la desfibrilación como la terminación de la FV, pero sin indicar tiempo de análisis. Asimismo Gliner et al. [74] y Poole et al. [75] definieron el éxito de la desfibrilación como la terminación de la FV a un ritmo organizado o asistolia en los 5 s posteriores a la descarga, considerando la presencia de la FV como una desfibrilación no exitosa.

En el 2005 el International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) en las guías para la reanimación cardiopulmonar y la atención cardíaca de urgencia, aprobaron que la eliminación de la FV a los 5 s después de administrar una descarga puede ser la definición del éxito de la desfibrilación [76]. Sin embargo Koster et al. [77] consideraron que, aunque este criterio podría proporcionar

una evaluación directa, no sería la única medida clínicamente útil. Por ello, propusieron un nuevo criterio del éxito de la desfibrilación que exigía dos complejos QRS con una separación inferior a 5 s en los 60 s posteriores a la desfibrilación.

En 2003 Alem et al. [78] definieron el éxito en la desfibrilación como la terminación de la FV y su conversión a un ritmo organizado en el minuto posterior a la desfibrilación. Consideraron como ritmo organizado aquel que presenta al menos dos complejos QRS de características similares con un distancia máxima de 5 s. Este criterio ha sido utilizado en estudios más recientes por Savastano et al. [79]. Ristagno et al. [80] definieron la desfibrilación exitosa como aquella que retorna a un ritmo organizado, con una frecuencia cardíaca superior a 40 min^{-1} en los primero 60 s posteriores a la desfibrilación. Considerando desfibrilación no exitosa aquella que retornaba a una FV, TV, AS o AESP. Por otro lado, Shandilya et al. [81] establecieron un periodo mínimo de 15 s para evaluar la aparición de complejos QRS estrechos y frecuencia menor de 150 min^{-1} con evidencia de retorno de la circulación espontánea (RCE), para considerar una desfibrilación exitosa.

Las definiciones de éxito de desfibrilación son por lo tanto diversas, pero presentan varios elementos comunes que se resumen en: terminación de la FV, aparición de ritmo organizado (de frecuencia mínima), y un intervalo de observación post descarga de 1-2 min. Por ello en esta tesis se ha adoptado un criterio general de éxito de desfibrilación que consiste en la aparición de un ritmo organizado de frecuencia superior a 30 min^{-1} en un intervalo de 2 min post descarga, es decir, hasta el siguiente intervalo de análisis de ritmo. Estos criterios están alineados con las definiciones de Ristagno et al. [80], Alem et al. [78] y Koster et al. [77]. De acuerdo a ellos en la Figura 2.1 se muestran tres ejemplos, dos desfibrilaciones no exitosas y una exitosa. De arriba a abajo, en el primer ejemplo el ritmo previo a la desfibrilación presenta una FV con una amplitud pico-pico elevada ($\approx 1 \text{ mV}$) con complejos QRS tras aplicar la desfibrilación, resultando así una desfibrilación exitosa. Sin embargo, en el segundo ejemplo con una FV de menor amplitud pico-pico ($\approx 0.6 \text{ mV}$) resulta una asistolia tras la descarga eléctrica, siendo este caso una desfibrilación no exitosa. Por último, en el tercer ejemplo con una FV

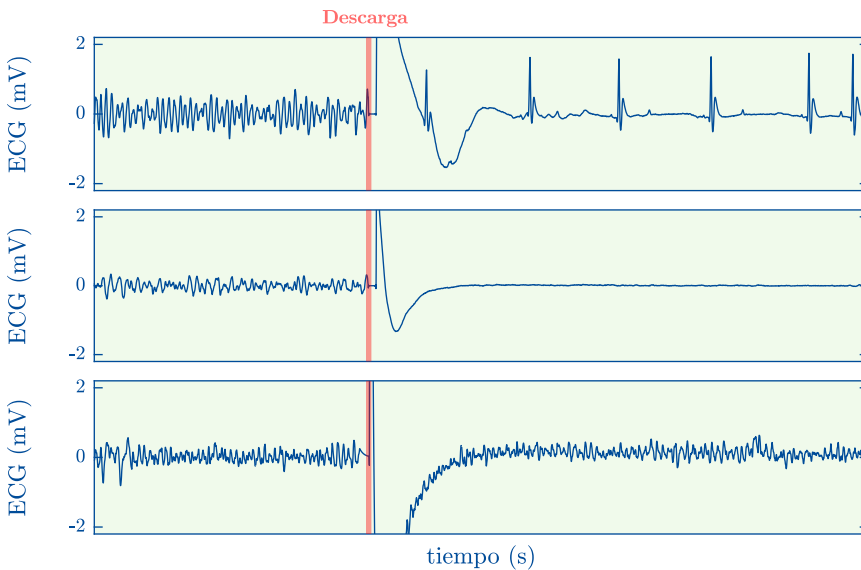


Figura 2.1. Ejemplos de desfibrilaciones exitosa y no exitosa de acuerdo al criterio de Ristagno et al. [80]

de amplitud pico-pico intermedia (≈ 0.8 mV) la FV se mantiene tras la desfibrilación.

El criterio adoptado para el éxito de la desfibrilación, permite evaluar si a corto plazo (1-2 min) el ritmo del paciente evoluciona a otro con mejor pronóstico. Sin embargo, a pesar de esta mejora transitoria, es frecuente que los pacientes no presenten un RCE sostenido y, menos aún, que sobrevivan a la PCREH. Por ejemplo, en la Figura 2.2 se observa cómo las cuatro primeras desfibrilaciones no resultan exitosas, mostrando un claro ejemplo de FV recurrente, puesto que la FV persiste tras sucesivas descargas. La quinta desfibrilación resulta ser exitosa y el paciente logra el RCE, por lo que es trasladado e ingresado en el hospital pero no sobrevive, según los datos clínicos recogidos por los servicios de emergencias.

Es posible extender los estudios sobre la predicción del éxito de la desfibrilación y añadir variables de salida adicionales como la RCE sostenida, o la supervivencia. Así, Firoozabadi et al. [67] ligaron el éxito de la desfibrilación con el RCE en los 60 s posteriores, durante al menos 30 s. La RCE se puede medir como RCE sostenida [82], lo

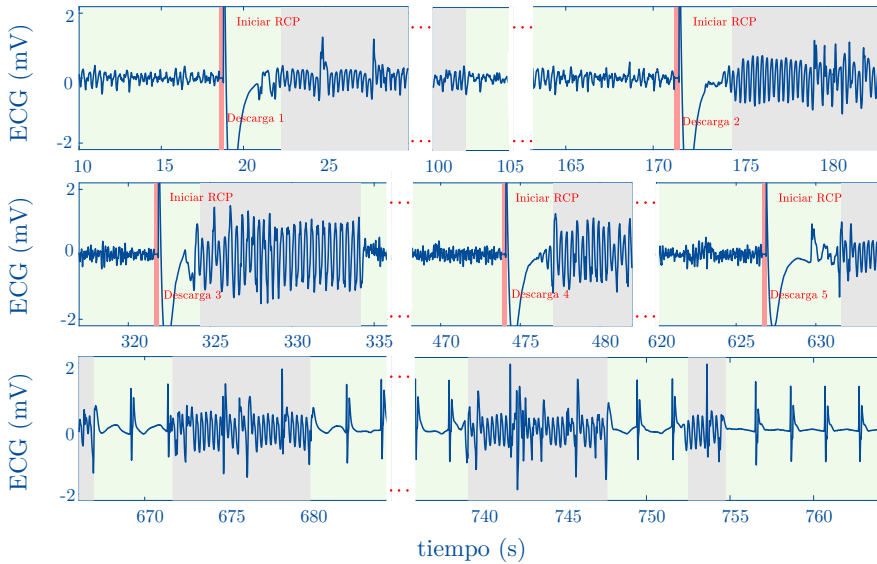


Figura 2.2. Ejemplo de un episodio de un paciente en PCREH durante su proceso de reanimación.

que implica ingreso hospitalario, o como RCE para cada descarga [83, 67, 79]. Sin embargo, este último criterio es difícil de reportar, ya que requiere la palpación del pulso tras cada intento de desfibrilación y la anotación por los servicios de emergencias, lo que no ocurre de forma habitual.

Un último criterio, ciertamente más determinante sobre la supervivencia del paciente, sería el alta hospitalaria y el estado neurológico del paciente. En algunos trabajos [84, 85] se han relacionado los parámetros PED con la supervivencia y el estado neurológico medido por la escala Glasgow en 5 niveles CPC (Cerebral Performance Categories) [1]. La aplicación de este criterio, sin embargo, requiere, por un lado un seguimiento del paciente al alta hospitalaria, y por otro, se asocia una única respuesta a todas las desfibrilaciones del paciente, lo que limita el alcance del análisis durante la RCP.

2.1.2 EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS PED

La predicción del éxito de la desfibrilación se puede tratar como un problema de clasificación binaria, dando el valor 0 a las desfibrilaciones no exitosas y el valor 1 a las desfibrilaciones exitosas. En un clasificador binario existen cuatro posibles resultados, tal y como se observa en la Tabla 2.1. Verdaderos positivos (VP), son aquellas desfibrilaciones exitosas que han sido identificadas por el algoritmo como exitosas. Por el contrario, falsos positivos (FP) son desfibrilaciones no exitosas que han sido identificadas como exitosas por el algoritmo. De igual modo, los falsos negativos (FN) son desfibrilaciones exitosas identificadas por el algoritmo como no exitosas. Verdaderos negativos (VN) son desfibrilaciones no exitosas que han sido identificadas como no exitosas por el algoritmo.

Tabla 2.1. Tabla de contingencia.

Algoritmo	Clasificación desfibrilación	
	Exitosa	No exitosa
Exitosa	VP	FP
No exitosa	FN	VN

$$\text{Sensibilidad (Se)} = 100 \times \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad (Sp)} = 100 \times \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = 100 \times \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = 100 \times \frac{VN}{VN + FN}$$

De esta forma es posible medir la proporción de desfibrilaciones exitosas correctamente clasificadas (Sensibilidad) y la proporción de desfibrilaciones no exitosas correctamente clasificadas (Especificidad). El valor predictivo positivo (VPP) representa la probabilidad de que una desfibrilación sea realmente exitosa habiéndose clasificado como exitosa, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un diagnóstico de desfibrilación no exitosa sea correcto.

Así mismo, mediante el análisis de la Característica Operativa del Receptor (ROC, Receiver Operating Characteristic) se evalúa la calidad de los métodos utilizados en el diagnóstico, reflejando cómo de bien discrimina entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas [86].

La curva ROC es una representación gráfica que relaciona la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp). Ésta se construye mediante la unión de distintos puntos de corte que se corresponden con pares de Se (eje de ordenadas) y 1-Sp (eje de abscisas), que a su vez representan una instancia de la tabla de contingencia (Tabla 2.1). De la curva ROC se obtienen valores con los que se evalúa el rendimiento o la capacidad discriminativa de un método. El área bajo la curva (AUC), proporciona una medida global que refleja cómo de bueno es el método para discriminar entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas. Este índice puede variar de 0.5 a 1, siendo 1 indicativo de una capacidad discriminativa absoluta y 0.5 de una asociación casual. En la curva ROC, el punto de corte que determina la Se y la Sp más alta en conjunto (para un mismo punto) es aquel que presenta mayor índice de Youden [87]. Según este criterio se concede la misma importancia a Se y Sp, y se puede reformular como el punto en el que se maximiza la exactitud balanceada (BAC) y se minimiza el error balanceado (BER), definidos de acuerdo a la ecuación 2.1.

$$BAC = \frac{1}{2} \cdot (Se + Sp) \quad \rightarrow \quad BER = 1 - BAC \quad (2.1)$$

Para seleccionar la Se más alta, generalmente se define un punto de corte y para la Sp más alta, otro punto de corte. Adicionalmente, se definen otros puntos de corte alternativos como son: Sp máximo para una Se > 90 % y Se máximo para una Sp > 90 % [67].

2.2 ANÁLISIS DE LA FORMA DE ONDA DE LA FV

2.2.1 EVOLUCIÓN DE LA FV EN EL TIEMPO

La FV es un ritmo asociado con la PCR[88] y su prevalencia como ritmo inicial en la PCREH es cercano al 25% [89, 31]. Las características de la FV varían con el tiempo, pudiéndose definir diferentes fases que se asocian con un tratamiento específico [19]:

- Fase 1: Fase eléctrica (<4 min)
En los primeros cuatro minutos de la FV, la administración de una descarga eléctrica es la máxima prioridad para la reanimación. Durante este periodo las células del corazón están funcionando correctamente y contienen el suficiente oxígeno para producir y transmitir el impulso eléctrico. La problemática en este punto es que los ventrículos se activan y contraen a frecuencias superiores a 250 latidos por minuto y no hay organización en la transmisión de la energía eléctrica, por lo que el corazón tiembla en lugar de contraerse. La descarga eléctrica restaura el funcionamiento normal del corazón.
- Fase 2: Fase circulatoria (4-10 min)
Entre cuatro y diez minutos después de la aparición de FV la principal necesidad es la perfusión del tejido cardíaco mediante la RCP, haciendo hincapié en compresiones torácicas que resulten eficaces. En este momento las células siguen enviando impulsos eléctricos, pero se van debilitando debido a la falta de flujo sanguíneo y por consiguiente de oxígeno.
- Fase 3: Fase metabólica (>10 min)
A partir de los 10 min la falta de oxígeno debido al cese del flujo sanguíneo provoca muerte celular, por lo que son necesarias terapias más específicas.

La adecuación de la terapia a la fase de FV mejora el estado metabólico del miocardio y mejora el estado del paciente.

Las distintas fases de la FV se reflejan también en las características de la forma de onda. La amplitud y la frecuencia del ECG son los principales factores que evolucionan desde el instante de parada. Así la amplitud se ve afectada por una disminución casi lineal [90, 91] y la

frecuencia dominante de la FV también decrece con el tiempo [92]. En las figuras 2.3 y 2.4 puede observarse los resultados experimentales asociados a la evolución de la amplitud y de la frecuencia dominante respectivamente.

Numerosos autores han propuesto parámetros que cuantifican características de la amplitud, frecuencia o regularidad de la FV a

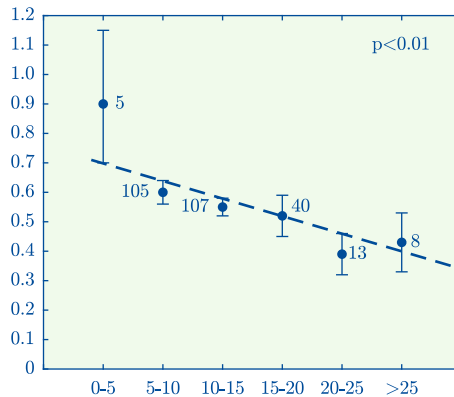


Figura 2.3. Evolución de la amplitud de la FV en función del tiempo desde el inicio de la parada cardíaca. Extraído de Weaver et al [91].

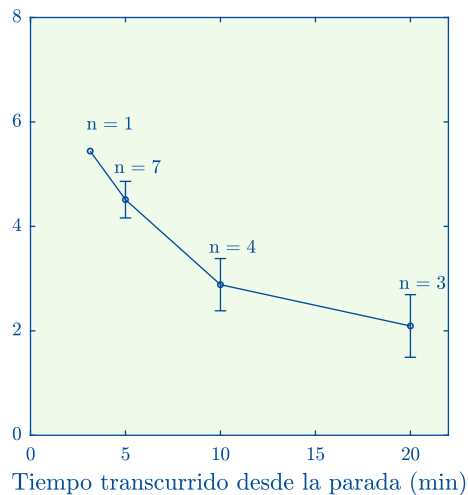


Figura 2.4. Evolución de la frecuencia media dominante en función del tiempo desde el inicio de la parada cardíaca. Extraído de Stewart et al [92].

fin de determinar el estado metabólico del miocardio e identificar el instante óptimo de desfibrilación.

2.2.2 CARACTERIZACIÓN DE LA FORMA DE ONDA DE LA FV

A lo largo de los últimos 30 años se han propuestos numerosos parámetros PED [67, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99] con el objetivo de optimizar la terapia de reanimación en pacientes en PCREH.

Durante la pausa para análisis del desfibrilador los parámetros PED cuantifican la forma de onda de la FV, midiendo las características de amplitud, frecuencia y complejidad de la FV mediante el análisis de un segmento libre de artefacto de la señal ECG.

En esta sección se describen 22 parámetros PED propuestos en la literatura agrupados en cuatro dominios: dominio del tiempo, dominio de la frecuencia, dominio del tiempo-frecuencia y métodos de dinámicas no lineales y de complejidad.

2.2.3 PARÁMETROS PED EN EL DOMINIO DEL TIEMPO

La forma de onda temporal de una FV con mayor probabilidad de éxito en la desfibrilación se asocia con valores altos de amplitud y variaciones rápidas. [44]. A continuación se describen 7 parámetros del dominio del tiempo que cuantifican dichas características.

Rango de Amplitud (AR, Amplitude Range), propuesto por Jekova et al. [100] en 2004, se define como la diferencia entre el máximo y el mínimo del segmento ECG. Éste se denota como $\{x(n)\}_{n=1,\dots,N}$, siendo n el índice de muestra y N el número total de muestras.

$$AR(mV) = \text{máx}\{x(n)\} - \text{mín}\{x(n)\} \quad (2.2)$$

Jekova et al. [100] evaluaron la capacidad predictiva de AR para la predicción del resultado de la desfibrilación para diferentes longitudes de segmento ECG en una base de 84 pacientes en PCREH, reportando una Se y Sp de 55.9 % y 73.5 % para segmentos de 3 y 4 s y 58.9 % y 71.64 % para 5 s.

Posteriormente, Firoozabadi et al. [67] con una base de 469 desfibrilaciones de 116 pacientes y He et al. [101] con una de

3828 desfibrilaciones de 1617 pacientes, implementaron AR como parámetro PED obteniendo un AUC de 0.76 y 0.86 respectivamente.

Amplitud media pico a pico (PPA, Peak to Peak Amplitude), que mide la rugosidad de la FV. Para ello, se divide el segmento ECG en L intervalos de tiempo cortos no superpuestos $x_w(n) = \{x(n)\}_{n=(w-1)\frac{N}{L}+1, \dots, w\frac{N}{L}}$ y se calcula la amplitud pico a pico de cada uno de ellos. PPA se evalúa como el valor medio de estas amplitudes.

$$PPA = \frac{1}{L} \sum_{w=1}^L \text{máx}\{x_w(n)\} - \text{mín}\{x_w(n)\} \quad (2.3)$$

PPA ha sido utilizado por Neurater et al. [66, 102] en varios estudios. Analizando segmentos de 2.5 s, en dos bases de 550 desfibrilaciones de 192 pacientes y 770 desfibrilaciones de 197 pacientes, Neurater et al. obtuvieron unos valores de AUC, Se y Sp de 0.85, 92.9% y 53.5% y 0.82, 95.2% y 41.5% respectivamente. Firoozabadi et al. [67] y He et al. [101] también han implementado PPA obteniendo un AUC de 0.78 y 0.85 respectivamente.

Amplitud media (MA, Mean Amplitude) representa el valor medio del segmento ECG en valor absoluto.

$$MA (mV) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |x(n)| \quad (2.4)$$

MA fue utilizado por primera vez por Brown et al. [70] y Lin et al. [103], pero fueron Firoozabadi et al. [67] y Gundersen et al. [104] los que reportaron resultados satisfactorios con un AUC de 0.77.

Jekova et al. [100] redefinieron MA como el área bajo la curva rectificadora de la FV, denominándolo *SignInt*.

$$\text{SignInt} = N \cdot MA(mV) \quad (2.5)$$

SignInt fue calculado en segmentos ECG de 3, 4 y 5 s, obteniendo para 5 s una Se y Sp de 55.9% y 73.5% y para segmentos de 3 y 4 s de 52.9% y 81.6%. Posteriormente otros autores han utilizado SignInt como parámetro PED obteniendo unos valores de AUC elevados. Gong et al. [105] para una base de 159 pacientes en PCREH

obtuvieron un AUC de 0.806, He et al. [101] con 1617 pacientes uno de 0.853 y Wu et al. [106] con 350 pacientes uno de 0.95.

Valor cuadrático medio de la amplitud (RMS, Root Mean Square) que se define según la fórmula habitual en la que \bar{x} es el valor medio de la amplitud del segmento de FV: :

$$\text{RMS (mV)} = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (x(n) - \bar{x})^2} \quad (2.6)$$

RMS, inicialmente utilizado para clasificar ritmos cardíacos, fue utilizado posteriormente para predecir el éxito de la desfibrilación [103, 107, 108, 101]. Entre otros, Howe et al. [108] en una base de 115 desfibrilaciones de 41 pacientes obtuvieron un AUC de 0.76 y He et al. [101], con 3828 desfibrilaciones de 1617 pacientes un AUC de 0.86.

Pendiente media (MS, Mean Slope), se define como la pendiente media de la forma de onda de la FV. Donde la pendiente se aproxima a la primera diferencia dividida por el periodo de muestreo ($T_s = 1/f_s$).

$$\text{MS (mV/s)} = \frac{1}{T_s} \cdot \frac{1}{N} \sum_{n=2}^N |(x(n) - x(n-1))| \quad (2.7)$$

En general, la valoración del parámetro MS como parámetro PED ha sido muy positiva, con valores de AUC cercanos a 0.85 [67, 101, 102, 104] y superiores a 0.75 [85].

Mediana de la pendiente (MdS, Median Slope) representa el valor de la mediana de la pendiente del ECG y es una medida de la variabilidad de la forma de onda.

$$\text{MdS (mV/s)} = \frac{1}{T_s} \cdot \text{median}\{|(x(n) - x(n-1))|\}_{n=2, \dots, N} \quad (2.8)$$

MdS es un parámetro utilizado muy frecuentemente en la literatura y reconocido como uno de los mejores predictores del resultado de la desfibrilación. Neurauter et al. [66], con 550 desfibrilaciones de

192 pacientes obtuvieron un AUC de 0.85, Se 95.2% y Sp 52.6%. Aunque en algunos estudios [108] se han obtenido valores inferiores de AUC, de 0.77 para segmentos de FV de 4.1 s en una base de 115 desfibrilaciones de 41 pacientes, la mayoría de los autores reportan valores en torno a 0.85 [67, 101, 104, 109].

En la Figura 2.5 se muestran dos ejemplos de señales ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa y no exitosa. Para cada

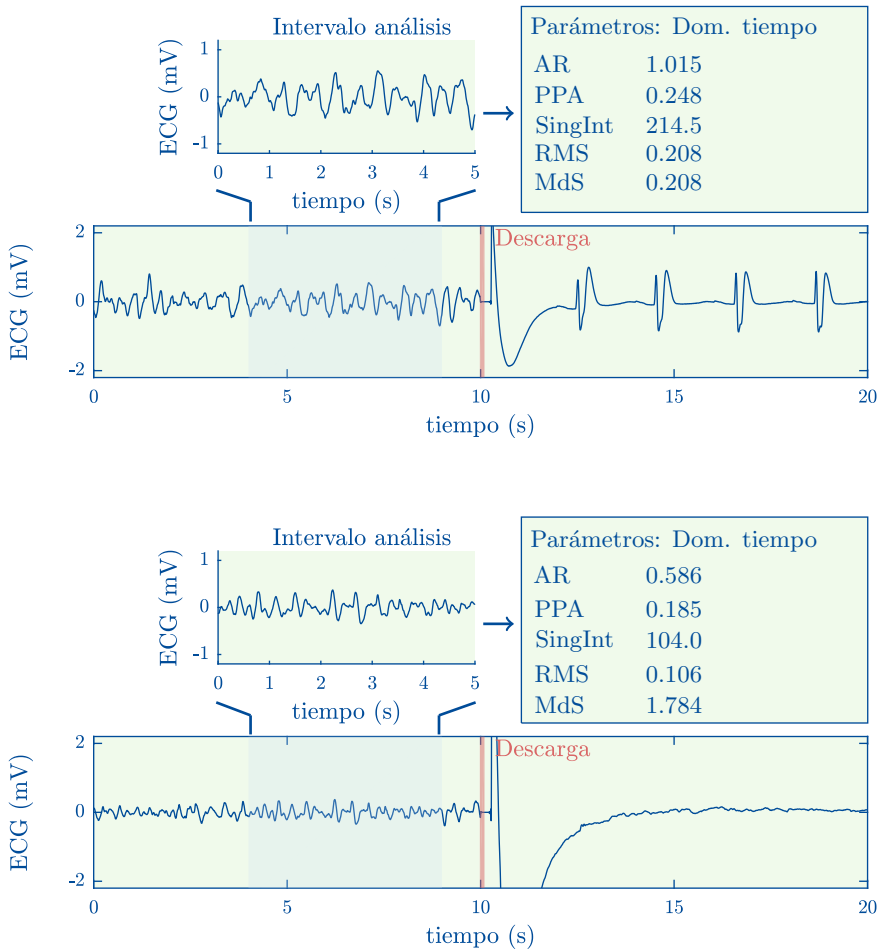


Figura 2.5. Ejemplos de señales ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa (figura superior) y una no exitosa (figura inferior). Se ha resaltado el segmento de análisis de 5 s donde se han calculado AR, PPA, SignInt, RMS y MdS y los valores obtenidos en cada caso.

caso se indica el segmento previo a la desfibrilación utilizado para calcular los parámetros y los valores obtenidos para los parámetros del dominio del tiempo AR, PPA, SignInt, RMS y MdS.

2.2.4 PARÁMETROS PED EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA

Las técnicas para el análisis de la FV en el dominio de la frecuencia cuantifican las características del espectro de la FV [107]. Para ello se enventana el segmento de análisis (autores distintos emplean ventanas distintas) y se hace un análisis de las amplitudes y frecuencias de la FV basado en la FFT.

Indik et al. [110] demostraron en 2008 que los parámetros del dominio de la frecuencia son más robustos que los del dominio del tiempo y se ven menos afectados por diversos factores como la mala colocación de los parches del DEA.

En esta sección se describen 6 parámetros del dominio de la frecuencia.

Análisis de la amplitud espectral (AMSA, Amplitude Spectrum Area). Una vez calculada la FFT, AMSA se define como la suma de las amplitudes espectrales de la forma de onda de la FV ponderada en frecuencia.

$$\text{AMSA (mV} \cdot \text{Hz)} = \frac{2}{N_{\text{FFT}}} \sum_{f_j \in (2-48)\text{Hz}} A_j \cdot f_j \quad (2.9)$$

Donde A_j es la amplitud correspondiente a la frecuencia f_j , y N_{FFT} representa el número de puntos de la FFT.

AMSA fue implementado originariamente por Pernat et al. [99] como predictor de la restauración de un ritmo de perfusión tras la desfibrilación. En un ensayo con 55 cerdos a los que les fue inducida la FV obtuvieron unos valores de Se y Sp cercanos al 90 %. El potencial de AMSA como parámetro PED fue ratificado por Povoas et al. [64] en 24 desfibrilaciones en 10 cerdos, estableciendo un umbral de 21 mV·Hz para predecir el éxito de la desfibrilación con un NPV del 96 % y PPV del 78 %, y por Young et al [111] con un Se y Sp del 91 % y 94 % en 46 pacientes en PCREH.

AMSA ha sido evaluado con humanos en numerosos estudios. Ristagno et al. [112, 113] realizaron un estudio con 2447 desfibrilaciones de 1617 pacientes en PCREH reportando un AUC para AMSA de 0.86. Así mismo, en dicho estudio establecieron unos umbrales de AMSA para desfibrilaciones exitosas y no exitosas (superior a $15.5 \text{ mV}\cdot\text{Hz}$ e inferior a $6.5 \text{ mV}\cdot\text{Hz}$). Estos resultados han sido confirmados en numerosos estudios, obteniendo unos valores típicos de AUC entre 0.81 y 0.88 [67, 107, 101, 104, 109, 83, 114, 84, 115, 116, 117, 118, 82]. AMSA es uno de los mejores parámetros PED existentes, aunque algunos autores [119] han obtenido valores de AUC de 0.69 para AMSA.

Xie et al. [120] en un estudio reciente con 60 cerdos en PCR han propuesto una versión optimizada de AMSA (opt-AMSA) en la que se divide el sumatorio de los productos de las amplitudes espectrales por sus frecuencias por el número de amplitudes espectrales que tienen un valor mayor o igual a un umbral T previamente fijado. En este estudio obtuvieron un valor de AUC de 0.77 para AMSA y 0.87 para opt-AMSA.

Frecuencia centroide (CF, Centroid Frequency), también denominado mediana de la frecuencia (MF, Median Frequency) [67], representa la frecuencia del espectro que divide equitativamente la potencia espectral en dos. Donde CF es la coordenada en el eje de frecuencias del centro de masas espectral. Se define como:

$$\text{CF (Hz)} = \frac{\sum_{j=1}^k f_j S_x(f_j)}{\sum_{j=1}^k S_x(f_j)} \quad (2.10)$$

donde S_x es la densidad espectral de potencia (PSD) de la señal y se calcula como el cuadrado de las amplitudes espectrales $S_x = |X(f_j)|^2$.

Dzwonczyk et al. [121] utilizaron CF por primera vez como predictor de la duración de la FV con una base de 11 cerdos. Más tarde Brown et al. [96] utilizaron CF como parámetro PED en una base con 22 cerdos a los que se le había inducido la FV eléctricamente. Tomando como umbral de decisión una CF de 9.14 Hz (las frecuencias FV son más elevadas en cerdos que en humanos) obtuvieron una Se y Sp de 100% y 92.31% respectivamente. En un estudio posterior [70], con una base de 55 pacientes en PCREH, obtuvieron un AUC de 0.72.

Strohmenger et al. [71] usaron CF en 26 pacientes PRCEH obteniendo para una Se del 100 % una Sp del 25.4 % y del 32.1 % analizando segmentos de 3 s y 12 s de la FV respectivamente. Otros autores han implementado posteriormente CF obteniendo unos AUC entre 0.74 y 0.80 [66, 67, 104, 117, 122].

Potencia Centroide (CP, Centroid Power) representa la mediana de la potencia y se calcula como el centro de masas espectral:

$$CP (mV^2) = \frac{\sum_{j=1}^k S_x^2(f_j)}{\sum_{j=1}^k S_x(f_j)} \quad (2.11)$$

Neurauter [66] propuso CP como parámetro PED. Analizando segmentos de 2.5 s de 770 desfibrilaciones en 197 pacientes obtuvo un AUC de 0.669, con Se 95.2 % y Sp 23.4 %. Firoozabadi et al. [67] en una base con 469 desfibrilaciones de 116 pacientes en PCREH lograron un AUC de 0.81, con Se (para Sp del 90 %) del 43 % y Sp (para Se del 90 %) del 54 %.

Frecuencia pico (PF, Peak Frequency) o frecuencia dominante (DF, Dominant Frequency), representa la frecuencia espectral en la que la potencia espectral es máxima. Fue propuesto por Stewart et al. [123] y se define como:

$$PF (Hz) = \arg \max \{S_x(f_j)\} \quad (2.12)$$

PF o DF ha sido utilizado frecuentemente como parámetro predictor obteniendo resultados muy dispares: desde un AUC de 0.59 reportado por Howe et al. [108] hasta 0.79 de Firoozabadi et al. [67]. Esta variabilidad en la predictibilidad la han confirmado otros autores [70, 124, 100, 66, 101, 125]. PF también ha sido propuesto como predictor de supervivencia [126] pero sin resultados estadísticamente significativos.

Energía (ENRG) mide la energía de la señal en una banda determinada de frecuencias. La energía se calcula mediante el sumatorio de la energía en unas componentes frecuenciales determinadas:

$$ENRG (mV^2) = \sum_{f_j \in (2-7)Hz} S_x(f_j) \quad (2.13)$$

ENRG fue presentado como parámetro PED por Eftestol et al. [124] junto a otros parámetros del dominio del espectro, resultando peor predictor que CF o PF. A pesar de ello, ha sido utilizado en otros estudios en los que se han logrado resultados superiores. Entre otros, Neurauter et al. [66], He et al. [101] y Firoozabadi et al. [67] que obtuvieron un AUC de 0.75, 0.85 y 0.83 respectivamente. Jekova et al. [100] también utilizaron ENRG en segmentos ECG previos a la desfibrilación de 3, 4 y 5 s, obteniendo valores de Se del orden de 55 % y Sp del orden del 77 %.

Potencia máxima (MP, Maximum Power) representa la potencia espectral máxima de la señal, es decir el valor máximo de PSD.

$$MP (mV^2) = \text{máx}\{S_x(f_j)\} \quad (2.14)$$

MP ha sido utilizado como parámetro PED por Neurauter et al. [66] obteniendo un AUC de 0.68, Se del 95.2 % y Sp del 21.1 % y por Firoozabadi et al. [67] con un AUC de 0.81, Se (para una Sp del 90 %) del 41 % y una Sp (para una Se del 90 %) del 59 %.

Análisis del espectro de potencia (PSA, Power Spectrum Analysis) se define como la suma de las potencias espectrales de la señal ponderada en frecuencia.

$$PSA (mV^2 \cdot Hz) = \sum_{j=1}^k S_x(f_j) \cdot f_j \quad (2.15)$$

Neurauter et al. [66, 102, 127] han evaluado la capacidad predictiva de PSA en pacientes en PCREH, obteniendo para 770 desfibrilaciones de 197 pacientes valores de AUC, Se y Sp de 0.81, 95.2 % y 36.3 %, respectivamente. Firoozabadi et al. [67] y He et al. [101] lograron valores similares a Neurauter et al. con un AUC de 0.84 y 0.86 respectivamente.

En la Figura 2.6 se muestran dos ejemplos de señales ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa y no exitosa, el intervalo de análisis previo a la desfibrilación y su FFT. Se indica para cada caso los valores obtenidos de las medidas basadas en el dominio del espectro.

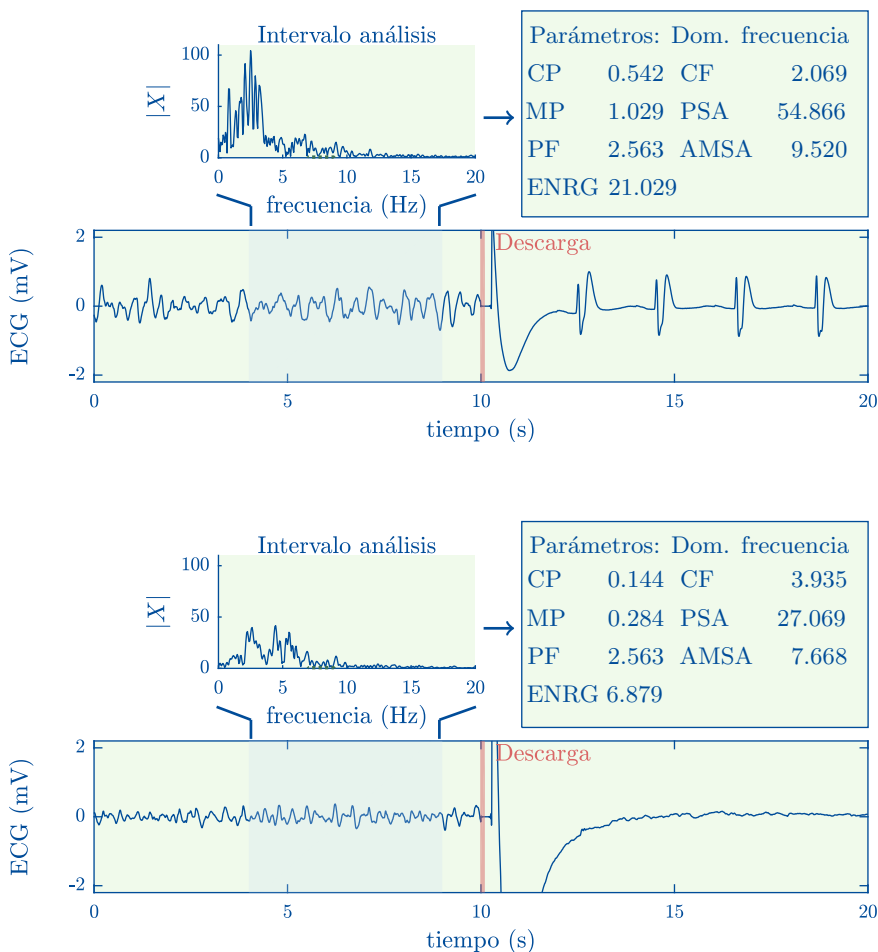


Figura 2.6. ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa (figura superior) y una no exitosa (figura inferior). Se ha resaltado el intervalo de análisis de la FV previo a la desfibrilación y su FFT. Se indican los valores obtenidos para cada caso de los parámetros: AMSA, CF, CP, PF, ENRG, MP y PSA.

2.2.5 PARÁMETROS PED EN EL DOMINIO TIEMPO-FRECUENCIA

Entropía wavelet (WE, Wavelet Entropy) permite analizar las características transitorias de señales no estacionarias. Este parámetro combina la descomposición wavelet y la medida de entropía para estimar el grado de orden de la FV. A partir del análisis wavelet continuo se calcula la energía para cada nivel de resolución, E_j . La

energía total se puede obtener como $E_{tot} = \sum_{j<0} E_j$. A partir de estos valores WE se calcula como la entropía de Shannon de E_j :

$$WE = - \sum_{j<0} \frac{E_j}{E_{tot}} \log_2 \frac{E_j}{E_{tot}} \quad (2.16)$$

Este parámetro fue utilizado como parámetro PED por Watson et al. [98] en 868 segmentos de FV previos a la desfibrilación obteniendo un Se y Sp de 60 % y 91 % respectivamente en predicción de RCE.

2.2.6 PARÁMETROS PED DE COMPLEJIDAD Y NO LINEALES

La FV es una señal compleja [128, 129] formada por una actividad eléctrica que se produce a partir de mecanismos característicos de los sistemas dinámicos no lineales. Por ello, los métodos en el dominio del tiempo o de la frecuencia no son capaces de caracterizar plenamente la FV y los métodos no lineales que cuantifican la complejidad o regularidad de la FV han demostrado potencial como predictores del resultado de la desfibrilación.

Sin embargo, estos métodos requieren un mayor coste computacional respecto a los métodos anteriormente descritos. Además, estos parámetros presentan una alta sensibilidad al ruido [130]. En esta sección se introducen 7 parámetros PED basados en medidas de dinámicas no lineales propuestos en la literatura.

Medida de la planitud espectral (SFM, Spectral Flatness Measure) caracteriza el espectro de la FV. Se define como el ratio entre la media geométrica y la media aritmética del espectro de la señal obtenida a partir de la FFT, pudiendo tomar valores entre 0 y 1.

$$SFM = \frac{e^{\sum_{j=1}^k \ln S_x(f_j)/k}}{e^{\sum_{j=1}^k S_x(f_j)/k}} \quad (2.17)$$

SFM fue propuesto por Eftestøl et al. [131, 124, 132] obteniendo, en una base con 77 pacientes, un AUC de 0.51, muy parecido al obtenido por He et al. [101]. Sin embargo, Firoozabadi et al. [67] obtuvieron un AUC de 0.83, Sp (para Se de 90 %) de 63 % y Se (para Sp de 90 %) de 41 %.

Exponente de escalado (ScE, Scaling Exponent) mide la regularidad de la FV mediante la estimación de la dimensión fractal de autosimilitud de la forma de onda de la FV. Fue propuesto por Callaway et al. [97] como parámetro PED y de supervivencia al alta hospitalaria basándose en el algoritmo de Higuchi [133] para la estimación de la dimensión fractal de una serie temporal.

La longitud media de la curva formada por las muestras $x(n)$ con un retardo de k muestras se representa como $L_m(k)$ para $m = 1, \dots, k$. $L(k)$ se define como el valor medio de esas longitudes para el retardo k :

$$L_m(k) = \frac{N}{k} \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{(N-m)/k} |x(m+ik) - x(m+(i-1)k)| \quad m = 1, \dots, k$$

$$\text{y } L(k) = \langle L_m(k) \rangle_m \sim k^{-D}, \quad (2.18)$$

siendo D precisamente el valor de ScE.

Callaway et al. usaron ScE como parámetro PED y como predictor de la supervivencia al alta hospitalaria en 75 pacientes en PCREH, obteniendo un AUC de 0.70 para la predicción de desfibrilación exitosa y de 0.84 para la supervivencia al alta hospitalaria. En ensayos con animales, Lighttoot et al. [134] lograron un AUC de 0.86 en 44 cerdos en PCR y Sherman et al. [135] obtuvieron un AUC entre 0.62 y 0.76 en función de la frecuencia de muestreo en 44 cerdos en PCR. Sherman et al. probaron ScE con 158 pacientes en PCREH y obtuvieron un AUC de 0.57.

Logaritmo de la correlación absoluta (LAC, Logarithm of Absolute Correlation) es un estimador de la regularidad de la FV [107] basado en el análisis de la función de autocorrelación de la señal de FV. Es decir, LAC cuantifica como diferentes segmentos de la señal de hasta 0.5 s son similares a lo largo de la misma. LAC es el logaritmo del área bajo la curva del valor absoluto de la función de autocorrelación:

$$\text{LAC} = \log_{10} \left(\sum_{k=1}^{0.5f_s} |R_{xx}(k)| \right) \quad (2.19)$$

$$\text{donde } R_{xx}(k) = \frac{1}{N-k} \sum_{n=1}^{N-k} x(n)x(n+k).$$

Fue propuesto como parámetro PED por Sherman et al. [135] obteniendo un AUC de 0.75 en 44 cerdos en PCR y de 0.77 en 158 pacientes en PCREH.

Mediana del incremento por pasos (MSI, Median Stepping increment) mide la regularidad de la señal y consiste en la representación del diagrama de Poincaré [105] de la señal de FV, tomando cada par de muestras consecutivas, $(P(n) = x(n), x(n+1))$, un valor en el diagrama. $\ell(n)$ se calcula como:

$$\ell(n) = \sqrt{(x(n) - x(n-1))^2 + (x(n+1) - x(n))^2} \quad (2.20)$$

MSI se define como la mediana de la distancia Euclídea de puntos consecutivos $\ell(n)$ en el diagrama de Poincaré:

$$\text{MSI} = f_s \cdot \text{mediana}\{\ell(n)\}_{n=2, \dots, N-1} \quad (2.21)$$

MSI fue propuesto como parámetro PED por Gong et al. [105], obteniendo un AUC de 0.826 sobre una base de 159 pacientes en PCREH.

Análisis de la Fluctuación sin tendencia (DFA, Detrended fluctuation analysis) da información del grado de organización de una serie temporal [136]. Para su cálculo, al segmento ECG se le resta su valor medio y se divide en ventanas de igual longitud l . En cada ventana se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados, $x_n(n)$, y se le resta a la serie temporal $x(n)$ para calcular la raíz media cuadrática:

$$F(l) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N [x(n) - x_n(n)]^2} \quad (2.22)$$

Este cálculo se repite para diferentes tamaños de ventana l . Siendo $F(l)$ mayor a medida que l aumenta. A continuación, se dibuja $F(l)$ frente a l en un gráfico logarítmico ($\log F(l)$ frente a $\log l$) y DFA es la pendiente de la recta resultante.

Este parámetro fue propuesto como parámetro PED por Lin et al. [103] con dos rangos de longitud de ventana distintos: $DFA\alpha 1$

para ventanas de longitud l entre 2 y 6 y $DFA\alpha 2$ para longitudes entre 6 y 11. Al evaluar este parámetro en 155 pacientes en PCREH, solo $DFA\alpha 2$ mostró diferencias significativas entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas con un AUC de 0.65. Tsai et al. [119] confirmaron estos resultados en 330 ratas obteniendo un AUC de 0.68, Se 63 % y Sp 69 %.

Exponente Hurst (Hu, Hurst exponent) mide el grado de similitud de la forma de onda de la FV [137] y el ratio al que decrece cuando la longitud de la ventana crece. Para calcular HU la serie temporal de longitud N se divide en n ventanas de igual tamaño, obteniendo así X_1, X_2, \dots, X_n segmentos. A cada segmento se le sustrae su valor medio $Y_t = X_t - X_{tm}$, se calcula su desviación acumulada: $Z_t = \sum_{i=1}^t Y_i$ y rango R :

$$R(n) = \max(Z_1, Z_2, \dots, Z_n) - \min(Z_1, Z_2, \dots, Z_n) \quad (2.23)$$

y la desviación estándar:

$$S(n) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X(i) - X_m)^2} \quad (2.24)$$

Se calcula el rango reescalado $\frac{R(n)}{S(n)}$ y se dibuja en ejes logarítmicos, $\log[R(n)/S(n)]$ frente a $\log n$. Se realiza después un ajuste lineal, siendo el parámetro HU la pendiente de la recta resultante. HU puede variar entre 0 y 1, indicando una mayor irregularidad en la señal a menor valor [138].

HU fue utilizado como parámetro PED por Podbregar et al. [139] en 203 desfibrilaciones aplicadas en 47 pacientes en PCREH, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas. He et al. [101] también incluyeron HU como parámetro PED, obteniendo un AUC bajo, de 0.52.

Otro de los métodos que se han planteado en la literatura para la predicción del resultado de la desfibrilación son las medidas de entropía. La entropía permite medir el grado de organización de la señal, determinando su regularidad y predictibilidad [107]. Estas medidas pueden servir para distinguir entre ritmos desfibrilables y

ritmos no desfibrilables, ya que cada tipo de ritmo tiene diferentes grados de organización [140].

Entropía espectral (SpecEnt, Spectral Entropy) fue introducida por Kapur et al. [141] para medir el nivel de incertidumbre de una señal. Para calcular SpecEnt, se normaliza PSD (calculado a partir de la FFT) obteniendo una función de densidad de probabilidad, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$P_x(f_j) = \frac{S_x(f_j)}{\sum_j S_x(f_j)} \quad (2.25)$$

Mediante la definición de la entropía de Shannon [142], SpecEnt se puede definir como:

$$\text{SpecEnt} = - \sum P_x \cdot \log_2(P_x) \quad (2.26)$$

SpecEnt fue propuesto como parámetro PED por He et al. [101], evaluándolo en una base de 3828 desfibrilaciones de 1617 pacientes en PCREH, obteniendo un AUC de 0.84.

En la Figura 2.7 se muestran dos ejemplos de señales ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa y no exitosa. Indicando para cada caso el segmento previo a la desfibrilación utilizado para el análisis y los valores obtenidos para los parámetros PED de complejidad y no lineales.

2.3 ALTERNATIVAS COMBINADAS PARA LA PREDICCIÓN DEL ÉXITO DE LA DESFIBRILACIÓN

Los parámetros de la FV medidos en el ECG proporcionan niveles de discriminación claramente mejorables. Así, el parámetro clásico más reconocido, AMSA, reporta un AUC en el rango 0.83-0.86, lo que significa que hay margen de mejora en la predicción del éxito de la desfibrilación.

Con ese objetivo se han propuesto modelos más complejos que, basados en los parámetros individuales de la FV, incorporan información adicional útil para el predictor. En la literatura pueden distinguirse tres aproximaciones según se plantee la combinación

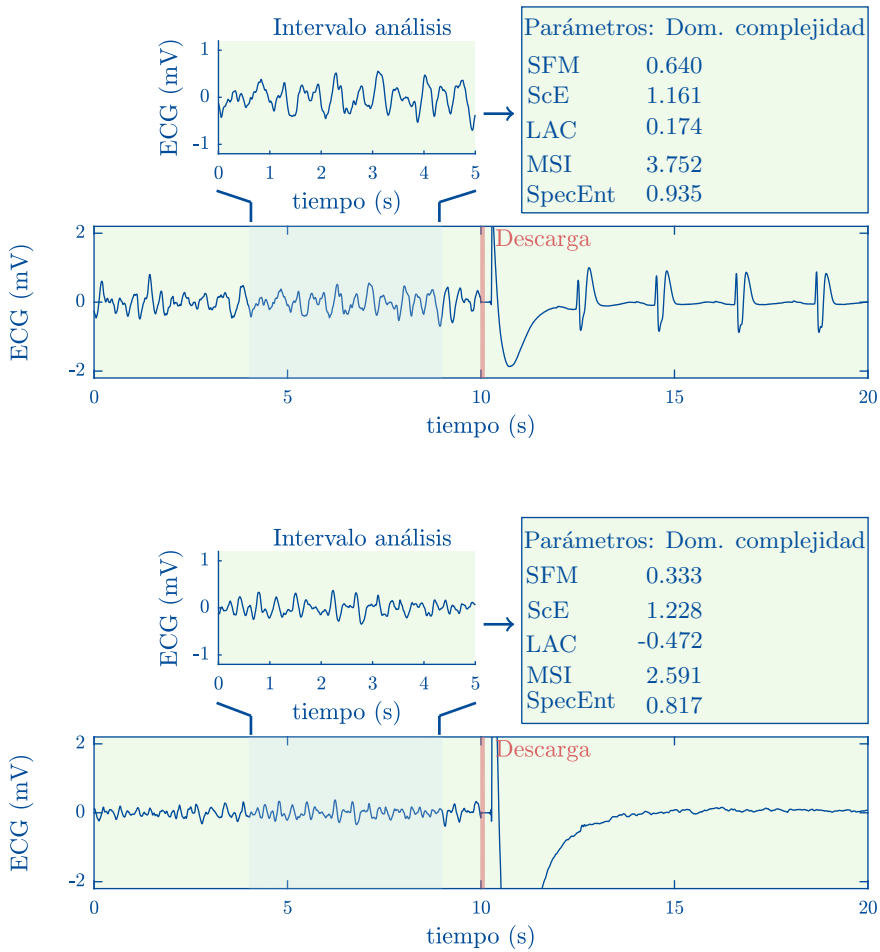


Figura 2.7. ECG correspondientes a una desfibrilación exitosa (figura superior) y una no exitosa (figura inferior). Se ha resaltado el intervalo de la señal previo a la desfibrilación analizado para el cálculo de SFM, ScE, LAC, MSI y SpecEnt, e indicando los valores obtenidos para cada caso.

de varios parámetros FV, la integración de parámetros subrogados de la perfusión, o el modelo multidesfibrilación, en el que se considera cada desfibrilación en el contexto de las descargas eléctricas proporcionadas al paciente.

2.3.1 COMBINACIÓN DE PARÁMETROS DE LA FV

Los parámetros PED descritos en el apartado anterior cuantifican la forma de onda de la FV en base al análisis del ECG. Sin embargo, ninguno de estos métodos de manera individual es totalmente preciso.

Con el objetivo de aumentar la precisión en la predicción del éxito de la desfibrilación, numerosos estudios han tratado de combinar, mediante técnicas de aprendizaje automático, parámetros predictores del éxito de la desfibrilación pertenecientes a diferentes dominios. Tanto en los estudios realizados en animales [42, 143] como en humanos [108, 81, 130] los resultados no han sido consistentes.

Noc et al. [42] y Amann et al. [143] con 66 y 64 cerdos, combinaron MA y DF, y PPA y MF, respectivamente. En ambos casos, la combinación de los parámetros mejoraba ligeramente la capacidad predictiva respecto al uso de un único parámetro. Noc et al. concluyeron que para ningún caso en el que o MA era inferior a 9.58mV o DF era inferior a 9.9Hz la desfibrilación fue exitosa. Amann et al. obtuvo un AUC de 0.90 para la combinación de parámetros, con un Se y Sp de 89 % y 86 %, mejorando en un punto el AUC de un único parámetro. Sin embargo, las conclusiones obtenidas de estos estudios están limitadas por el reducido número de casos y a las diferencias entre la FV humana y porcina.

La combinación de parámetros PED calculados en diferentes dominios ha implicado, en algunos casos, un aumento de poder predictivo del modelo. Entre ellos Brown et al. [70], cuya combinación de MF y DF con 55 pacientes en PCREH obtuvo un Se y Sp de 100 % y 47.1 % respectivamente. Jekova et al. [100] obtuvieron una Se y Sp de 61.8 % y 79.6 % combinando SignInt, AR, ENER, PPA y Leakage en 700 pacientes. Haciendo uso de parámetros pertenecientes al dominio espectral, Effestol et al. [124] combinaron CF y PPF con 156 pacientes logrando Se y Sp iguales a 92 ± 2 % y 42 ± 1 %. Podbregar et al. [139] con la combinación de PPA, PSD y HU en una base de 203 desfibrilaciones de 47 pacientes obteniendo unos valores de Se y Sp de 100 % y 97.1 %. Así mismo, con una base de 115 desfibrilaciones de 41 pacientes, Howe et al. [108] obtuvieron un Se y Sp de 87.6 ± 2.7 % y 71.6 ± 9.4 % mediante la combinación de AMSA, Mds y RMS. Estudios

más recientes también han reportado mejoras en el predictor de hasta 6 puntos de AUC al combinar parámetros PED [81, 144].

En contraposición, otros estudios no han mostrado incrementos en la precisión del predictor al combinar diferentes parámetros. Un primer estudio de Watson et. al [98] no mostró que el combinar parámetros frecuenciales o en base a la Transformada Wavelet proporcionaran mejores resultados. Un segundo estudio realizado por Neurauteur et. al [66] con 770 desfibrilaciones de 197 pacientes evaluó la capacidad predictiva de 11 parámetros individualmente y su combinación, obteniendo para MdS un AUC de 0.863, el cual no fue mejorado por ninguna combinación. Finalmente, el estudio de He et al. [101], el más amplio publicado hasta ahora, mostró que la combinación de 16 parámetros de predicción (dominio temporal, frecuencial y otros) utilizando tres métodos de aprendizaje automático no mejoraron el AUC reportado por MS (AUC=0.876). En este último estudio se emplearon 3828 desfibrilaciones de 1617 pacientes, y se evaluaron los principales predictores del éxito de la desfibrilación. Por ello, se considera este trabajo un referente en este ámbito.

Las conclusiones mostradas por He et al. [101] están alineadas con las obtenidas por la autora de este trabajo. Un análisis exhaustivo de los principales parámetros clásicos de predicción de desfibrilación (C4) permitió comprobar que todos ellos estaban muy interrelacionados, con un índice de correlación superior a 0.78 para cualquier combinación. Todo ello evidenció la alta dependencia de los parámetros clásicos con la amplitud de la FV, lo que dificulta el diseño de modelos multiparámetros.

2.3.2 MODELOS COMBINADOS CON PARÁMETROS DE MEDIDA SUBROGADA DE LA PERFUSIÓN: CAPNOGRAFÍA

La capnografía es la medición continua y no invasiva del dióxido de carbono (CO_2) en la vía aérea de un paciente, es decir, la presión parcial de CO_2 exhalado en el aire [145]. El registro gráfico de la señal de capnografía, denominado capnograma, representa la presión parcial de CO_2 (mmHg) (PCO_2) en función del tiempo (segundos), aportando información sobre cada ciclo respiratorio.

La monitorización completa del ciclo respiratorio comprende por un lado la oximetría, que mide la saturación arterial de oxígeno (SpO_2), y por otro la capnografía, que representa la concentración de CO_2 expirado por el paciente. La capnografía permite monitorizar los ciclos de ventilación proporcionados al paciente en PCREH [30], aportando datos sobre el metabolismo y perfusión del paciente tanto intubado como no. Se define metabolismo como la producción de CO_2 asociada al proceso del ciclo respiratorio que se inicia con la oxigenación, la entrada de aire a los pulmones, y con la difusión del oxígeno (O_2) a través de las paredes de los alvéolos a la sangre. El O_2 es transportado a las células del organismo y, mediante una sucesión de procesos químicos para producir energía, es convertido en CO_2 . Este CO_2 es transportado de vuelta a los pulmones para ser exhalado por las vías aéreas, concluyendo el proceso de la ventilación por el cual se elimina el CO_2 de los pulmones. Este proceso de transporte del CO_2 se define como perfusión (ver Figura 2.8).

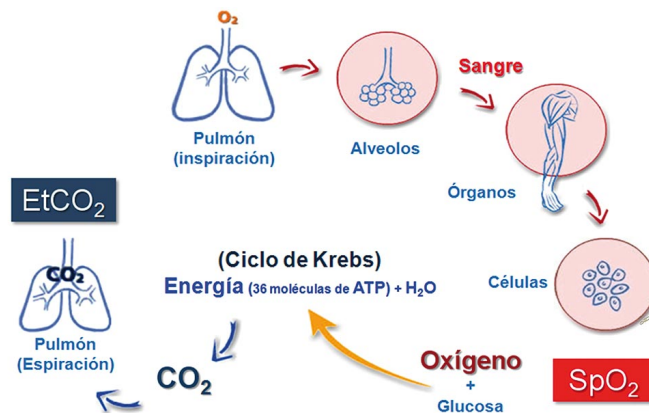


Figura 2.8. Fisiología del ciclo respiratorio: Oxigenación y ventilación fisiológicas. Extraído de Muñoz et al. [146]

Durante un ciclo de ventilación, se pueden distinguir cuatro fases en el capnograma [147], tal y como se aprecia en la Figura 2.9:

- **Fase I** (fase de inspiración): período que comprende el final de la inspiración y el comienzo de la siguiente espiración. Se trata de una fase estable en la que el volumen de aire está prácticamente libre de CO_2 por lo que es similar al del aire

atmosférico, asemejándose por el capnógrafo al valor cero y representándose en el gráfico mediante una línea.

- *Fase II:* se corresponde con una fase de ascenso rápido, debida al inicio de la espiración, en la que la concentración de CO_2 va aumentando.
- *Fase III o meseta alveolar:* se corresponde a la exhalación del CO_2 procedente de los alvéolos, representándose con un ascenso lento pero progresivo que da forma de meseta, hasta alcanzar el punto donde la presión parcial de CO_2 es máxima. La concentración de CO_2 exhalado al final de esta fase se denomina CO_2 tele-espiratorio o EtCO_2 (end-tidal CO_2), expresado como presión parcial (PETCO_2). En circunstancias normales de ventilación, metabolismo y circulación, los valores de EtCO_2 están entre 35-45 mmHg [148].
- *Fase IV:* es el comienzo de la fase inspiratoria, en la que la PCO_2 decrece rápidamente hasta llegar a cero.

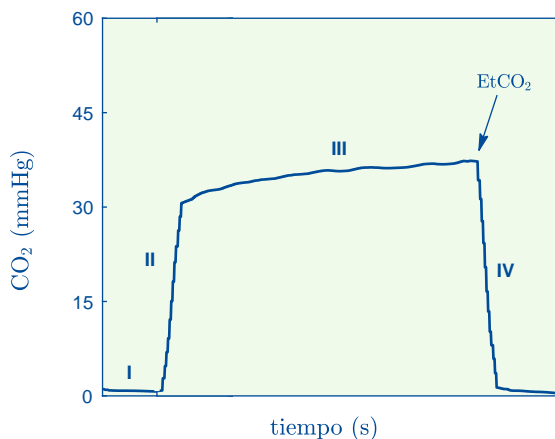


Figura 2.9. Ciclo de una ventilación y capnograma.

La monitorización de la capnografía como técnica no invasiva se utilizó por primera vez en la práctica anestésica, como método para verificar la colocación del tubo endotraqueal (TET) [149]. Sin embargo, su uso se ha ampliado y en la actualidad se utiliza en diversos entornos clínicos tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios, con especial repercusión en la atención de la PCREH.

Cambios en el metabolismo, circulación o ventilación del paciente suponen cambios en el CO_2 y por consiguiente en el EtCO_2 . Por ello, estudios pioneros monitorizaron el nivel de EtCO_2 durante la RCP. En 1978, Kalenda et al. [150] observaron cómo el EtCO_2 decrementaba ante el cansancio del rescatador durante la terapia de RCP e incrementaba con el RCE, en una base de 3 pacientes en PCREH. Se consideró que el valor de EtCO_2 estaba relacionado con el flujo sanguíneo pulmonar y por consiguiente con el gasto cardíaco, observación que también reportó Sanders et al. [151]. Años más tarde, Gudipati et al. [152] demostraron cómo se relacionaba el nivel de EtCO_2 con los instantes previos a la PCREH, durante la RCP y tras el RCE (ver Figura 2.10). Se observó que tras la PCR el EtCO_2 cae a valores cercanos a cero. Tras el inicio de la RCP el EtCO_2 incrementa debido a la fuerza de las compresiones, lo cual a su vez incrementa el flujo sanguíneo [153, 151]. Finalmente, con el RCE el EtCO_2 incrementa de nuevo hasta alcanzar valores normales. Concluyeron que el EtCO_2 podría servir como indicador del éxito de la RCP y de RCE.

Tras estos hallazgos de Gudipati et al. (ver Figura 2.10 y 2.11), Sanders et al. [154] demostraron que la monitorización del EtCO_2 también podría ser usada como indicador de la resucitación y la supervivencia de la PCREH.

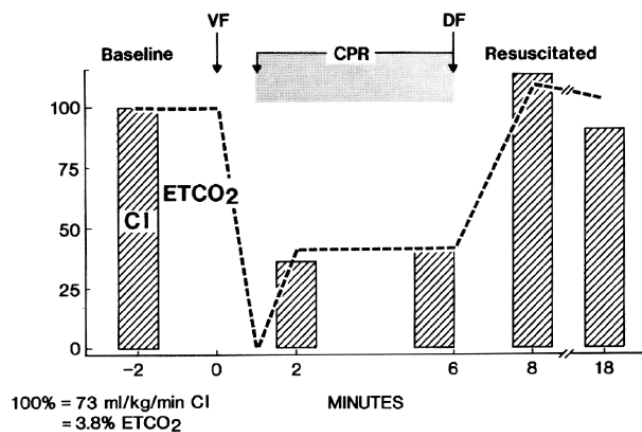


Figura 2.10. Relación entre el EtCO_2 y las fases de la resucitación. Extraído de Gudipati et al. [152]

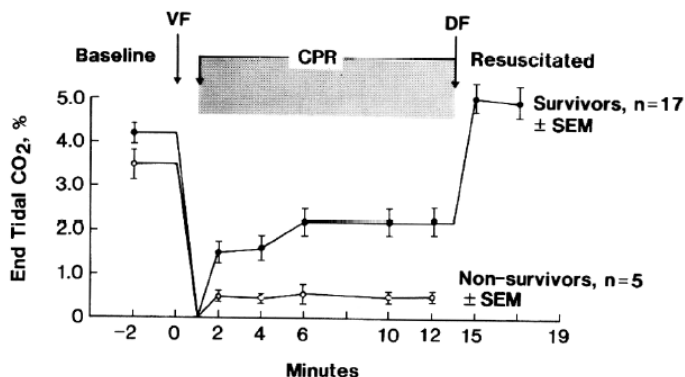


Figura 2.11. Valores de EtCO₂ para supervivencia y no supervivencia durante las fases de la resucitación. Extraído de Gudipati et al. [152]

Son numerosos los estudios basados en animales y humanos que han mostrado la utilidad del EtCO₂ para monitorizar la calidad de la RCP y la diferencia de valores entre pacientes con/sin RCE y pacientes que sobrevivieron.

En relación a la monitorización de la calidad de la RCP, Sheak et al. [155] confirmaron que un incremento de 10 mm en las compresiones torácicas elevaba el EtCO₂ en 1.4 mmHg y que el incremento de la frecuencia de ventilaciones disminuía el valor de EtCO₂ 3 mmHg por cada 10 ventilaciones/minuto. Estos resultados fueron confirmados por Murphy et al. [156]. Un valor de EtCO₂ inferior a 10 mmHg es indicador de mala calidad de la RCP y se debe tratar de mejorar la calidad de las mismas mediante la modificación de las compresiones torácicas hasta lograr un valor de EtCO₂ superior a 20 mmHg, asociado a RCP de buena calidad [157, 158, 159].

La capacidad del EtCO₂ como predictor del RCE ha sido evaluada en numerosos estudios. Varios autores [160, 161, 162, 163] han determinado que un incremento brusco superior a 10 mmHg en el nivel de EtCO₂ es indicador de RCE. Recientemente, Sheak et al. [155] obtuvieron un diferencia significativa entre los pacientes que lograban RCE y los que no (34.5 ± 4.5 / 23.1 ± 12.9 mmHg, $p < 0.001$). Levine et al. [164] y Kolar et al. [165] analizaron el EtCO₂ inicial para la predicción de RCE sin obtener diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, Callaham et al. [166]

obtuvieron una diferencia de 19 mmHg frente a 5 mmHg. Analizando la tendencia del EtCO₂ durante la PCREH, Grmec et al. [167] observaron una tendencia menos creciente en los niveles de EtCO₂ de los pacientes que no lograban RCE frente a los que sí (10 ± 6.4 mmHg a 13.5 ± 9.3 mmHg / 18.5 ± 6.4 a 27.8 ± 8.6 , $p < 0.001$).

De acuerdo con estos estudios, las guías de resucitación del ERC de 2015 [30] indican que el EtCO₂ puede servir como indicador de RCE. Aunque afirman que no existe evidencia suficiente para recomendar un umbral de EtCO₂ que confirme RCE y con ello interrumpir la RCP.

En lo relativo a la utilidad del EtCO₂ como predictor de supervivencia, Kolar et al. [165] y Levine et al. [164], entre otros, concluyeron que un EtCO₂ inferior a 10 mmHg después de 20 minutos de SVA es indicador de la no supervivencia del paciente, por lo que sería razonable cesar la terapia de RCP.

Es por ello que, tanto La American College of Emergency Physicians (ACEP) desde el año 1995, como la American Heart Association (AHA) desde el año 2000 [38] o el European Resuscitation Council (ERC) desde el año 2005 [23, 168, 40] recomiendan la utilización de la capnografía para verificar la correcta posición del TET durante la RCP, monitorizar la calidad de la RCP (ratio y profundidad de las compresiones) y proporcionar información sobre el RCE.

Vista la efectividad del EtCO₂ como medida subrogada de perfusión durante la RCP y su potencial como predictor de RCE y supervivencia, Shandilya et al. [81] propusieron el EtCO₂ como predictor del éxito de la desfibrilación. Para ello combinaron el EtCO₂ con parámetros de la FV en 57 pacientes obteniendo un aumento importante en el AUC al considerarse el EtCO₂. Más tarde Savastano et al. [79] propusieron el EtCO₂ como único predictor del éxito de la desfibrilación en una base de 62 pacientes, logrando un AUC de 0.67.

Los estudios que avalan la utilidad de los niveles EtCO₂ como parámetro PED son muy recientes. Los resultados, aunque prometedores, presentan limitaciones relativas al número de casos analizados o el tipo de RCP (manual/mecánica) utilizado. Se trata,

por tanto, de una línea de gran interés en el ámbito de este trabajo de tesis.

2.3.3 MODELO COMBINADO CON PARÁMETROS DEL CONTEXTO DE LA DESFIBRILACIÓN

Los modelos de predicción del éxito de la desfibrilación expuestos hasta ahora, tratan cada desfibrilación de manera independiente, no condicionada por el histórico de las desfibrilaciones suministradas ni por los datos clínicos del paciente. Sin embargo, es bien sabido que las primeras desfibrilaciones tienen más probabilidades de revertir el ritmo ventricular del paciente y que otros aspectos del contexto del paciente también influyen en dicha probabilidad, como el tipo de afección [169, 170], los datos clínicos del paciente [104], los fármacos suministrados [171, 172], la duración de la FV [169] o el tipo de FV [109] entre otros.

Con el objetivo de incluir el resultado de las desfibrilaciones previas en la decisión de si desfibrilar al paciente o continuar con la RCP, Gundersen et al. [173] desarrollaron un algoritmo que combinaba la información de cuatro parámetros de la FV (AMSA, MS, MdS y COP) con el resultado de las desfibrilaciones anteriores. Evaluando el algoritmo en una base de 1062 desfibrilaciones de 229 pacientes, MS resultó ser el mejor parámetro individual con un AUC de 0.846. Su combinación con el resultado de las desfibrilaciones anteriores, mejoró el AUC en 2.5 puntos (excluyendo la primera desfibrilación de cada paciente).

De manera similar, He et al. [115], sobre una base de 528 desfibrilaciones de 199 pacientes, combinaron AMSA con dos parámetros de la desfibrilación anterior: el éxito de la desfibrilación anterior (PSI) y la diferencia de AMSA de una desfibrilación con la anterior, Δ AMSA. Se reportó un AUC para AMSA de 0.819 y para su combinación con PSI y Δ AMSA de 0.904. Este incremento de capacidad discriminativa se debe al aporte de PSI en indicar el tipo de FV y por el aporte de Δ AMSA en reflejar la variación de la FV.

Desde otra perspectiva, Nakagawa et al. [82], con una base de 285 pacientes en PCREH, combinaron el valor de AMSA previo a la primera desfibrilación, AMSA1, con Δ AMSA, la variación de

AMSA desde la primera desfibrilación hasta la última. Se obtuvo un AUC de 0.85 para AMSA1 y mejoró en 4 puntos cuando se combinó AMSA1 con Δ AMSA. Se reforzó así la hipótesis de que la variación de AMSA a lo largo del episodio refleja el estado del paciente y aporta información complementaria en la predicción del éxito de la desfibrilación.

Los resultados obtenidos al aplicar un modelo que incluye datos previos a la desfibrilación son prometedores, aunque limitados por el número de pacientes considerados en los estudios.

2.4 RESUMEN DE LOS PARÁMETROS PREDICTORES

En la Tabla 2.2 se puede ver un resumen de los estudios más representativos en el uso de parámetros de la FV para la predicción del éxito de la desfibrilación. Los estudios están divididos en 4 dominios: tiempo, frecuencia, tiempo/frecuencia y métodos de complejidad y no lineales. Para cada estudio se indican, si está disponible la información, el número de pacientes incluidos, la duración de los segmentos para el cálculo de los PED y los valores de AUC, Se y Sp obtenidos.

Los parámetros del dominio del tiempo parametrizan la amplitud del ECG y al estar ésta asociada con el estado del paciente resultan ser buenos predictores. Los parámetros SignInt, MS y MdS son los que mejores resultados presentan, con AUC por encima de 0.81 en los principales estudios de la literatura. Aunque algunos estudios [106] presentan valores de AUC de 0.95 para SignInt estos valores no han sido confirmados por otros autores [105, 101], por lo que no existe un consenso respecto a la precisión máxima que se puede alcanzar con dichos parámetros.

En cuanto a los parámetros del dominio de la frecuencia, AMSA y PSA son los mejores parámetros con valores de AUC entre 0.83 y 0.86 en los estudios más contrastados. AMSA es considerado como un parámetro PED de referencia, ya que ha reportado resultados consistentes en numerosos estudios con un número elevado de pacientes [113, 67, 101].

Tabla 2.2. Parámetros PED obtenidos de la forma de onda de la FV

Predictor	Año	Autor	N° pacientes	Intervalo FV	AUC	Se (%)	Sp (%)
Dominio del tiempo							
AR	2004	Jekova et al. [100]	84	5s	-	58.9	71.64
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.76	33 (Sp 90%)	57 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.86	-	-
PPA	2007	Neurater et al. [66]	192	2.5	0.85	92.9	53.5
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.78	54 (Sp 90%)	39 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.85	-	-
MA	1996	Brown et al. [70]	55	4s	0.53	-	-
	2008	Gundersen et al. [104]	104	4s	0.77	-	-
SignInt	2004	Jekova et al. [100]	84	5s	-	55.9	73.5
	2015	Gong et al. [105]	159	2.05s	0.81	-	-
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.85	-	-
	2013	Wu et al. [106]	350	4.1s	0.949	90	86
RMS	2014	Howe et al. [108]	41	4.1s	0.76	-	-
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.86	-	-
MS	2007	Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.848	95.2	51.0
	2008	Gundersen et al. [104]	104	-	0.876	-	-
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.84	45 (Sp 90%)	58 (Se 90%)
MdS	2007	Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.85	95.2	52.6
	2008	Gundersen et al. [104]	104	-	0.88	-	-
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.83	39 (Sp 90%)	58 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.87	-	-
Dominio de la frecuencia							
AMSA	2001	Pernat et al. [99]	55 cerdos	-	-	90	90
	2002	Povoas et al. [64]	10 cerdos	-	-	-	-
	2007	Young et al. [111]	46	3s	-	91	94
	2008	Ristagno et al. [113]	1617	4.1s	0.86	-	-
	2008	Gundersen et al. [104]	104	-	0.86	-	-
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.83	61 (Sp 90%)	39 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.88	-	-
	CF	1991	Brown et al. [96]	22 cerdos	-	-	100
2007		Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.744	95.2	10.9
2012		Nowak et al. [117]	197	2.5s	0.80	67.7	75.7
2013		Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.78	41 (Sp 90%)	49 (Se 90%)
2013		Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.669	95.2	23.4
CP	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.81	43 (Sp 90%)	54 (Se 90%)
	1997	Strohmer et al. [71]	26	3s	-	100	25.37
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.79	53 (Sp 90%)	45 (Se 90%)
	2014	Howe et al. [108]	41	4.1s	0.59	-	-
ENRG	2015	He et al. [101]	1617	5s	0.63	-	-
	2004	Jekova et al. [100]	84	3s	-	61.8	79.6
	2007	Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.75	95.2	41.7
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.83	59 (Sp 90%)	41 (Se 90%)
	2007	Neurater et al. [66]	197	2.5s	0.68	95.2	21.1
MP	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.81	41 (Sp 90%)	59 (Se 90%)
	2008	Neurater et al. [102]	192	2.5s	0.84	95.2	45.1
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.84	59 (Sp 90%)	73 (Se 90%)
PSA	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.84	59 (Sp 90%)	73 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	2.048s	0.86	-	-
Dominio tiempo/frecuencia							
WE	2004	Watson et al. [98]	868 segmentos	10s	-	60±6	91±2
Complejidad y no lineales							
SFM	1999	Eftestøl et al. [132]	77	4s	0.51	100	1
	2013	Firoozabadi et al. [67]	116	5s	0.83	41 (Sp 90%)	63 (Se 90%)
	2015	He et al. [101]	1617	2.048s	0.51	-	-
ScE	2001	Callaway et al. [97]	75	5.12s	0.7	-	-
	2008	Sherman et al. [135]	158	5s	0.57	-	-
LAC	2008	Sherman et al. [135]	158	5s	0.77	-	-
MSI	2015	Gong et al. [105]	159	5s	0.83	-	-
DFA	2010	Podbregar et al. [103]	155	10s	0.65	61	63.2
HU	2015	He et al. [101]	1617	2.048s	0.52	-	-
SpecEnt	2015	He et al. [101]	1617	2.048s	0.84	-	-

Como la FV es una señal no lineal, compleja y dinámica [128, 129] los métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia no son capaces de caracterizar plenamente la FV. Por ello, numerosos autores han propuesto parámetros que cuantifican la regularidad o complejidad de la FV. Entre estos métodos, los parámetros con mejor AUC han sido: SFM con 0.83 [67], MSI con 0.83 [105] y SpecEnt con 0.84 [101].

Los índices de predictibilidad para parámetros PED individuales presentados en este capítulo, que han sido contrastados por diferentes autores, presentan AUCs en torno a 0.85. A fin de mejorar estos índices, se han propuesto diferentes técnicas que se pueden ver en la Tabla 2.3: combinación de parámetros de la FV usando métodos de aprendizaje automático, incluir parámetros del contexto de la desfibrilación o de señales adicionales como la capnografía.

Algunos autores [143, 70, 124] presentan valores de AUC muy elevados respecto a un único parámetro, de hasta 0.90, pero otros estudios [66, 101] reportan valores similares o incluso inferiores para la combinación de parámetros.

Al incluir información de las desfibrilaciones anteriores [173] o de la variación de AMSA durante la PCR [114] se han logrado AUCs de 0.85, y al combinar ambos con parámetros de la FV [115] de hasta 0.90. Aunque los resultados al aplicar un modelo que incluye datos previos a la desfibrilación parecen prometedores, están limitados

Tabla 2.3. Abordajes multiparamétricos para la predicción del éxito de la desfibrilación

Predictor	Año	Autor	Nº pacientes	Intervalo FV	AUC	Se (%)	Sp (%)
Combinación de parámetros							
PPA - MF	1996	Amann et al. [143]	64 cerdos	10s	0.90	89	86
PF - CF	1996	Brown et al. [70]	55	4s	-	100.0	47.1
SingInt - AR - ENRG - PPA	2004	Jekova et al. [100]	700	5s	-	61.8	79.6
PF - CF	2000	Eftestol et al. [93]	156	5.12s	-	92±2	42±1
PPA - ENRG - HU	2003	Podbregar et al. [139]	47	3s	-	100	97.1
AMSA - MdS - RMS	2014	Howe et al. [108]	41	3s	-	87.6±2.69	71.6±9.38
Desfibrilaciones consecutivas							
AMSA - MS - MdS - COP - PSI	2008	Gundersen et al. [173]	229	4s	0.85	-	-
AMSA - ΔAMSA - PSI	2015	He et al. [115]	199	2.05s	0.904	-	-
AMSA1 - ΔAMSA	2012	Nakagawa et al. [114]	285	4s	0.85	-	-
Señales adicionales							
EtCO ₂	2017	Savastano et al. [79]	62	5s	0.67	54	75
Parámetros VF - EtCO ₂	2012	Shandilya et al. [81]	57	7.8	0.94	90	78.6

por el bajo número de estudios y el modelo no puede aplicarse a la primera desfibrilación.

El EtCO₂ ha sido ampliamente estudiado como indicador de la calidad de la RCP y RCE y está indicado su uso para ello en las guías de resucitación [23, 38, 40, 168], pero estudios recientes han planteado su potencial como parámetro PED. Savastano et al. [79] obtuvieron una AUC de 0.67 para EtCO₂ y Shandilya et al. [81] combinando parámetros de la FV con EtCO₂ obtuvieron un AUC de 0.94.

2.5 DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

La predicción del éxito de la desfibrilación es un problema de gran trascendencia en el ámbito de la parada cardiorrespiratoria. Desde la década de los noventa son numerosos los autores que han propuesto parámetros PED que de manera no invasiva permiten predecir el éxito de la desfibrilación. Aunque los avances han sido muy importantes, el estado del arte muestra las siguientes limitaciones:

- Los índices de precisión reportados son mejorables. Aunque algunos autores reportan AUCs de hasta 0.95 para ciertos parámetros, estos valores no se han reproducido en estudios más exhaustivos. En general, los mejores valores de AUC no superan el 0.85.
- La combinación de parámetros PED ha reportado resultados contradictorios.
- La inclusión de parámetros de señales adicionales, como la capnografía, muestra potencial como PED pero las evidencias son limitadas debido al escaso número de pacientes.
- Son limitados los estudios que han analizado el potencial de los PED para predecir el RCE o la supervivencia del paciente.

2.6 OBJETIVOS

Considerando las limitaciones que presentan los métodos propuestos hasta el momento, el interés general que esta tesis doctoral busca es mejorar la predicción del éxito de la desfibrilación,

para contribuir, en última instancia, a mejorar la terapia de resucitación cardiopulmonar. Para ello se definen los siguientes objetivos concretos:

- *Creación de bases de datos anotadas de éxito de la desfibrilación y supervivencia.* Para poder desarrollar nuevos parámetros PED o estudiar el potencial del EtCO₂ en la predicción del éxito de la desfibrilación es imprescindible disponer de bases de datos de PCREH con FV y desfibrilaciones, así como los datos clínicos de supervivencia de los pacientes. Obtener y anotar estas bases de datos es un proceso costoso que ha constituido el núcleo de la parte experimental de la tesis. Este objetivo se desarrolla en el Capítulo 3 de este documento.
- *Proponer nuevos parámetros PED basados en el análisis del ECG.* Se propondrán nuevos parámetros PED para cuantificar aspectos no estudiados de la FV, en particular métodos basados en la entropía. Los nuevos parámetros PED se combinarán con parámetros clásicos para evaluar el potencial del diagnóstico multiparámetro. Finalmente, se evaluarán estos métodos en términos de recuperación de ritmo y supervivencia del paciente. Estos objetivos se desarrollan en el Capítulo 4 de este documento.
- *Analizar el potencial de la capnografía para predecir el éxito de la desfibrilación.* Se estudiará la medida de EtCO₂ como parámetro PED y se analizará si al combinarlo con parámetros de la FV aporta información adicional en la predicción del éxito de la desfibrilación. Esto se estudia en el Capítulo 5 de este documento.

3 | MATERIALES

En este capítulo se describen las bases de datos originales que permitieron definir las bases de los estudios utilizadas en este trabajo de tesis. Dos son las fuentes de dichas bases. La primera fuente es local, Emergentziak-Osakidetza, que se utilizará en el objetivo: *Nuevos predictores del éxito de la desfibrilación basados en el análisis del ECG* descrito en el Capítulo 4. La segunda fuente es internacional, el Resuscitation Outcomes Consortium (ROC), que servirá para desarrollar el objetivo *Capnografía para predecir el éxito de la desfibrilación*, descrito en el Capítulo 5. Emergentziak-Osakidetza es el servicio de emergencias del Sistema Público Vasco de salud Osakidetza, y ROC es la red americana que da soporte a los ensayos clínicos y otras acciones orientadas a la investigación en el área de la parada cardiorrespiratoria y el traumatismo severo. Esta red incluye la base más importante a nivel mundial de registros de parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria. Se describen a continuación las bases de registros originales para ambos casos, así como los procedimientos que han permitido definir las bases de estudio.

3.1 BASE DE DATOS DE EMERGENTZIAK-OSAKIDETZA (BDEO)

3.1.1 EL SERVICIO DE EMERGENTZIAK-OSAKIDETZA

El Sistema Vasco de Salud, con un presupuesto de 1730 €/año por habitante para el año 2019, da cobertura a 2,167 millones de habitantes de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) en un área de 7234 km². La población está distribuida en 250 municipios de tres provincias, Vizcaya, Guipúzcoa y Álava con una densidad de población media de 300 hab./km², distribuida de acuerdo a la Figura 3.1.

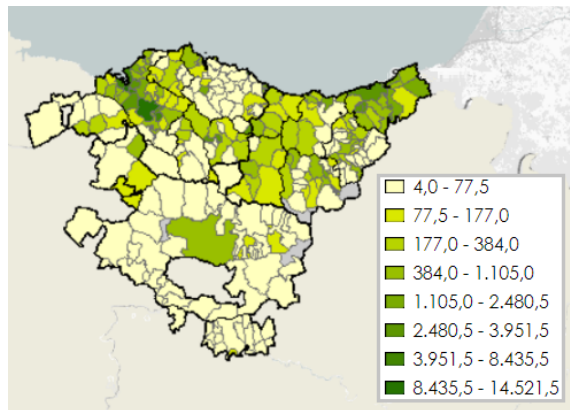


Figura 3.1. Distribución de la densidad de población por municipios de la CAPV, hab./km².
Extraído del Departamento de Medio Ambiente Planificación Territorial y Vivienda del Gobierno Vasco.

El sistema de emergencias Emergentziak-Osakidetza dispone de tres centros coordinadores situados en las capitales de provincia, Bilbao, Donostia-San Sebastián y Vitoria-Gasteiz, las cuales representan el 35.4 % de la población. Cada centro de coordinación gestiona toda la demanda sanitaria de urgencia y emergencia, accediendo mediante el sistema telefónico. De esta manera aporta información al usuario y da solución a la demanda mediante asistencia de personal médico o de enfermería, además de coordinar y movilizar los recursos necesarios. La red de transporte sanitario de urgencia engloba recursos de soporte vital propios y concertados por el Departamento de Salud. Estos recursos consisten en 63 ambulancias de SVB, compuestas de dos técnicos de emergencia

sanitaria con formación en primeros auxilios, 10 ambulancias de SVA-Enfermería (privadas) compuestas por un enfermero y un técnico, y 10 ambulancias de SVA, compuestas de un médico, un enfermero y un técnico. La distribución de estos recursos se muestra en la Figura 3.2.

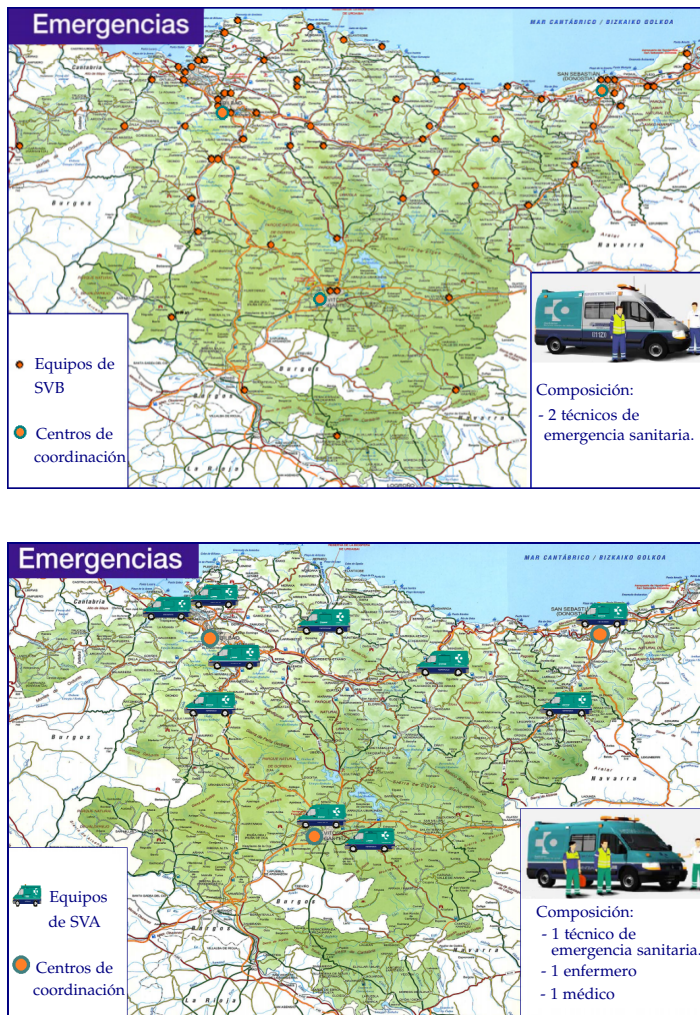


Figura 3.2. Distribución de los recursos de SVB y SVA de la CAPV. Figura extraída de Emergentziak-Osakidetza.

Tras el aviso al centro coordinador, las competencias del SVA son: asistencia primaria, traslado interhospitalario y apoyo a otros recursos de la red de transporte de urgencias. En cuanto a las competencias del SVB, actúa como única respuesta a las urgencias no vitales que precisan de ser valoradas en un centro sanitario o necesitan asistencia durante el traslado. Su actuación es combinada con la del SVA en un sistema de dos niveles. Normalmente, el recurso de SVB suele llegar antes debido a la proximidad, y se encarga de mejorar el pronóstico vital del paciente hasta la llegada del SVA, que coge el relevo (ver Figura 3.3).



Figura 3.3. Profesionales del servicio de Emergentziak-Osakidetza, atendiendo una PCREH en la ría de Portugalete.

3.1.2 RECOGIDA DE DATOS PARA LA BASE BDEO

Para este trabajo se han recopilado datos electrónicos y clínicos de SVB del servicio de Emergencias del Servicio Vasco de Salud (Emergentziak-Osakidetza) en el periodo comprendido entre Enero del 2013 y Diciembre del 2017, resultando un total de 2002 episodios de pacientes en PCREH.

Los datos clínicos asociados a las PCREH fueron recopilados en formato Utstein, que es el formato consensuado por el ERC y la AHA para recopilar los datos asociados a la parada y a la intervención de los servicios de emergencias [1, 2]. La recogida de estos datos se realiza de manera unificada entre los centros coordinadores, los técnicos de emergencias y los médicos de ambulancias y hospitales. Entre otros, el formato Utstein incluye los siguientes datos:

Datos del paciente: Edad, género y nº identificador.

Datos de la PCREH: Etiología de la parada (cardíaca, respiratoria, traumática, no cardíaca, desconocida, otra), localización (lugar público, domicilio, desconocida, otra), parada presenciada (por testigo, personal del servicio público de salud (SPS), SEM, otros), ritmo inicial (TV, FV, AS, AESP), tiempos de atención de la parada (tiempo de llegada, tiempo conexión DEA,...) y RCP iniciada por testigos.

Resultado de la PCREH: RCE (con/sin pulso palpable), ingreso hospitalario, alta hospitalaria y estado neurológico (al alta y al seguimiento, que se comprueba telefónicamente a los 6-12 meses del alta) según niveles CPC.

Los datos electrónicos incluyen los ficheros registrados por los monitores-desfibriladores utilizados (ver figura 3.4), y que fueron:

- LP500 y LP1000 de Physio-Control, Redmond, WA, USA.
- AED PRO de Zoll Medical Corporation, Chelmsford, EE. UU.
- Heartstart FR2 de Philips, Andover, USA.



Figura 3.4. DEAs utilizados durante la parada, de izquierda a derecha: LifePak500, LifePak1000, Zoll AED PRO y Philips Heartstart FR2 AED

3.1.3 CARACTERÍSTICAS Y CONVERSIÓN DE LOS REGISTROS DEA

Los ficheros electrónicos de los DEAs de la base BDEO incluyen las formas de onda de las señales registradas (ECG/IT), los eventos y mensajes del equipo, así como algunas medidas realizadas por el DEA durante la actuación. Entre los eventos del DEA, se encuentran

los instantes y energía de las desfibrilaciones proporcionadas, los intervalos de análisis, el diagnóstico del DEA, etc.

Las señales registradas de manera continua por cada DEA para cada paciente fueron:

- *LifePak*:
 - *Señal ECG*: ancho de banda de 0.5-21 Hz, una resolución de $4.8 \mu\text{V}$ por bit menos significativo, y una frecuencia de muestreo (fs) de 125 Hz.
 - *Señal IT*: con un ancho de banda de 1.7-14 Hz, una resolución de $0.81 \text{ m}\Omega$ por bit menos significativo, y una fs de 60 Hz.
- *Zoll AED PRO*:
 - *Señal ECG*: ancho de banda de 0.7-30 Hz, una resolución de $4.8 \mu\text{V}$ por bit menos significativo, y una fs de 250 Hz.
- *Philips Heartstart FR2 AED*:
 - *Señal ECG*: ancho de banda de 1-20 Hz, una resolución de $2.5 \mu\text{V}$ por bit menos significativo, y una fs de 200 Hz.

Únicamente los LifePak adquieren la señal de IT. La IT se adquiere a través de los parches de desfibrilación y mediante la inyección de corriente de excitación sinusoidal.

La información de los datos electrónicos provenientes de los diferentes DEAs, se extrajo haciendo uso del software propio de cada fabricante, Code-Stat de Physio-Control (LifePak), RescueNet (Zoll) y Event Review Pro (Philips Heartstart). A continuación, se desarrolló un script en Matlab para su conversión a un formato común, generando una estructura por paciente que contenía su información, las formas de onda continuas de las señales y los eventos registrados por el DEA junto con sus instantes de tiempo. Todas las señales ECG fueron exportadas a un formato abierto (Matlab), y convertidas a una frecuencia de muestreo común de 250Hz.

A modo de ejemplo del proceso de conversión, la Figura 3.5 muestra un episodio de PCREH grabado por el DEA LifePak 1000, en la herramienta Code-Stat.

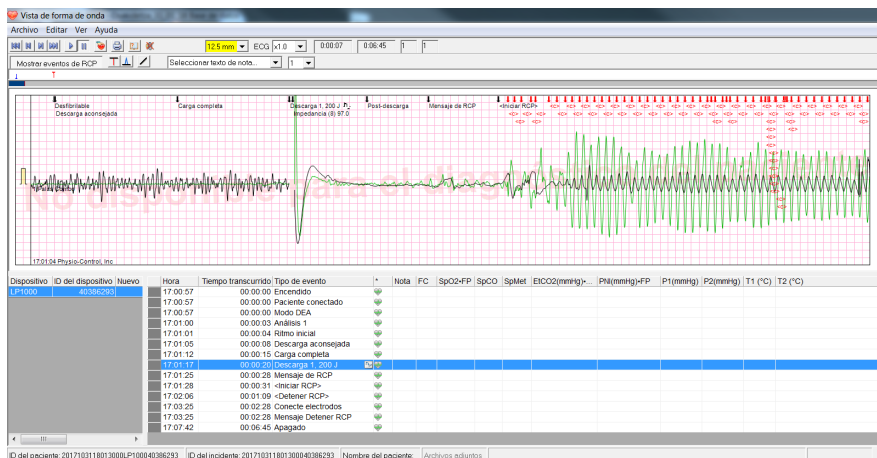


Figura 3.5. Señales de ECG e IT mostradas por Code-Stat, la herramienta de gestión de episodios PCREH de Physio-Control. En la parte superior se muestran las formas de onda de las señales con el ECG en negro y la IT en verde, y en la inferior los eventos y los instantes grabados por el DEA. En la parte superior de la forma de onda se muestran los eventos RCP (compresiones <C>) detectados por el software Code-Stat usando la IT.

Las señales de ECG e IT obtenidas del proceso de conversión, se muestran en la Figura 3.6.

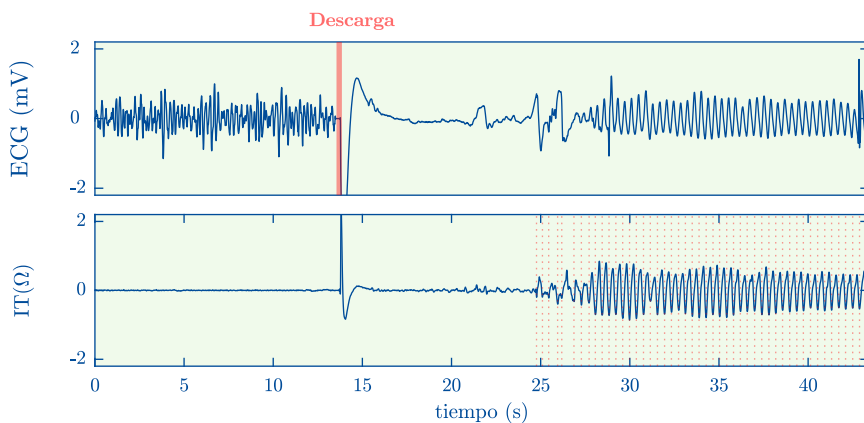


Figura 3.6. Señales de ECG e IT, obtenidas tras la conversión a un formato común (Matlab), donde puede observarse el instante de la desfibrilación (alrededor del segundo 14) y los instantes de las compresiones torácicas marcadas en rojo.

3.1.4 DEFINICIÓN DE LA BASE DE ESTUDIO

La definición de la base de estudio extraída de la BDEO, supuso la aplicación de unos criterios de inclusión de pacientes, el control de calidad de los registros y de los segmentos asociados a cada desfibrilación, y la anotación de cada segmento en términos de desfibrilación exitosa o no.

El criterio de inclusión exigía la presencia de la señal ECG y alguna desfibrilación durante el episodio de resucitación. En base a los eventos del DEA, se identificaron automáticamente 1214 desfibrilaciones de 501 pacientes que cumplían los criterios. Se extrajeron 100 s de señal (ECG e IT) alrededor del instante de desfibrilación, 30 s previos a la desfibrilación para analizar la forma de onda de la señal y 70 s posteriores para anotar el resultado. La señal IT permitió identificar los intervalos con compresiones. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- ECG post-descarga para anotar el éxito de la desfibrilación. En numerosos casos no se disponía de ECG post-descarga suficiente para observar si la desfibrilación fue exitosa. Esto se debió a varias razones: configuración del DEA que solo grababa el ECG analizado y no el episodio completo, desconexión del equipo tras la descarga, o interrupción/terminación de la grabación.
- Ritmo desfibrilable. En ocasiones se suministran descargas en ritmos no desfibrilables o aunque el diagnóstico era correcto, se trataba de una TV.
- Intervalo de análisis sin interferencias. En otras ocasiones los análisis se realizan sobre ECGs ruidosos (p.e. interferencias de movimiento) o sin haber interrumpido las compresiones.

Aplicando dichos criterios, se descartaron 215 desfibrilaciones debido al primer criterio, 54 debido al segundo criterio y 72 al tercer criterio. La base de estudio quedó fijada en 873 desfibrilaciones de 360 pacientes.

A continuación, cada desfibrilación de la base fue anotada independientemente por dos expertos como exitosa o no, aplicando

los criterios indicados en el apartado 2.1.1. En total 224 de las desfibrilaciones fueron exitosas (26 %) y 649 no exitosas (74 %). En la Tabla 3.1 se muestra el desglose de los segmentos que forman la base de estudio en función de los DEAs utilizados para su obtención. Finalmente para cada desfibrilación de la base de estudio, se extrajo un segmento de 5 s de señal ECG del intervalo de análisis del DEA, dejando un 1 s de guarda tal y como se muestra en la Figura 3.7.

Tabla 3.1. Desglose de los episodios que forman la BDEO para cada uno de los tres modelos de DEAs utilizados por los servicios de SVB de Emergentziak-Osakidetza. En ella se indica el número de desfibrilaciones exitosas y no exitosas expresando entre paréntesis el número de pacientes de los que provienen.

DEA	Episodios	Segmentos	Desfibrilaciones	
			Exitosas	No exitosas
LP	329	799	202 (134)	597 (245)
FR2	27	68	20 (11)	48 (22)
ZOLL	4	6	2 (2)	4 (3)
Total	360	873	224 (147)	649 (270)

La Figura 3.8 muestra el entorno utilizado en el proceso de control de calidad y de anotación de la base, el cual fue desarrollado en Matlab. En el entorno se visualizan 100 s, el ECG en mV (arriba) y la IT en m Ω (abajo). En el ECG se muestran los eventos recogidos por el DEA a lo largo del episodio de resucitación, donde la línea vertical amarilla muestra el instante de la desfibrilación, acompañada en este caso por el evento 'Descarga 1'. La zona sombreada en gris se corresponde con los intervalos de compresiones, identificadas en la señal de IT mediante líneas rojas discontinuas. La botonera de la izquierda permite cargar los diferentes episodios con sus correspondientes descargas eléctricas.

El episodio de la figura 3.8 se corresponde con una desfibrilación válida, ya que no contiene compresiones ni ruido en el intervalo de análisis, y se trata de un ritmo desfibrilable FV. Además, se clasifica como una desfibrilación exitosa puesto que el ritmo resultante

contiene complejos QRS sostenidos con una frecuencia superior a 30 min^{-1} .

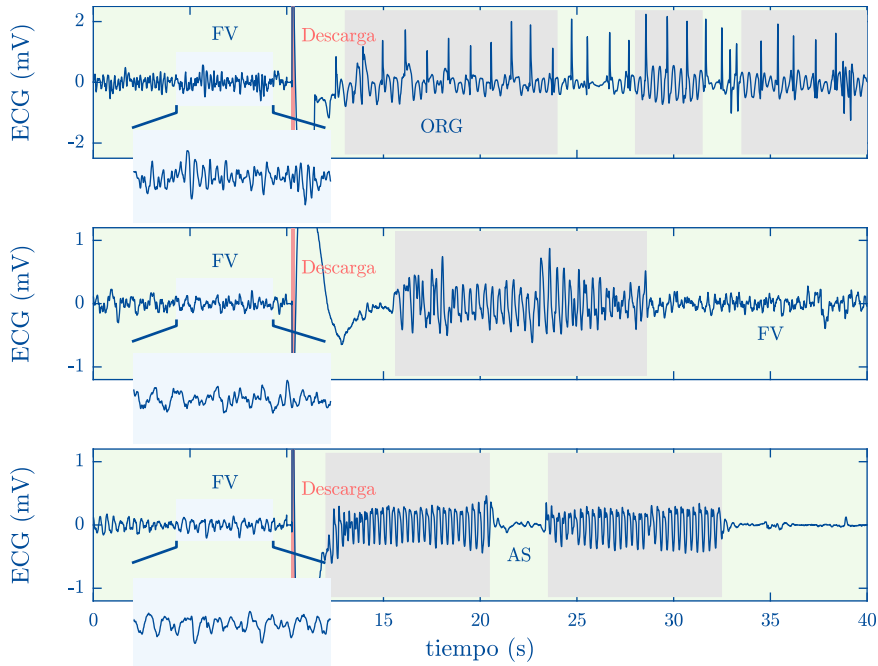


Figura 3.7. Tres ejemplos de señal ECG válidos para analizar en los que tras la desfibrilación se recupera ritmo organizado (superior), se mantiene la FV (central) y el ritmo resultante es AS (inferior). En verde se muestra el ECG sin compresiones torácicas, en gris durante compresiones y se resalta en blanco el intervalo de 5 s para el análisis.



Figura 3.8. Entorno gráfico en Matlab para el proceso de anotación de la base BDEO.

3.1.5 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA BASE DE ESTUDIO

La construcción de la base de datos fue un proceso gradual y costoso, puesto que conllevó la adquisición de los registros PCREH por parte del centro coordinador Emergentziak-Osakidetza, su proceso de conversión descrito en el apartado 3.1.3 y su posterior asociación con los datos clínicos de los pacientes. Este último proceso, realizado manualmente, consistió en asociar cada paciente en función de la fecha y la hora con sus datos clínicos.

En la Tabla 3.2 se indican los datos clínicos y demográficos de un subconjunto de 296 pacientes de la base BDEO, para los que los registros clínicos estaban disponibles. Puede observarse que los valores de RCE del 37.7% y de supervivencia al alta del 16.9% son mayores que los del servicio de Emergentziak-Osakidetza. Esto se

Tabla 3.2. Datos demográficos y clínicos, en términos de mediana(Rango intercuartil, RIC) o porcentaje de 296 pacientes de BDEO para los que estaban disponibles los datos clínicos. El estado neurológico se mide mediante los niveles CPC [1], al alta hospitalaria y al seguimiento a los seis meses.

Variable	Distribución	Variable	Distribución
Edad en años	64(45-82)	Presenciado	89.4%
0-50	18.4%	Testigo	85.0%
50-65	32.8%	SEM/SPS	9.2%
65-80	33.6%	Otros	3.5%
>80	15.2%	Tiempo de llegada	5(1-12)
Sexo hombre	82.4%	RCP por testigos	34.5%
Localización		Ritmo inicial	
Domicilio	54.9%	TV/FV	90.8%
Público	37.3%	AESP	2.8%
Otro	7.7%	AS	6.3%
Etiología		Resultado	
Cardíaca	75.5%	RCE	37.7%
Traumática	0.7%	Admitido en el hospital	37.0%
Respiratoria	1.8%	CPC 1-3 al alta	16.9%
Otra	2.5%	CPC 1-3 seguimiento	10.2%
Desconocida	19.5%		

debe a que estos pacientes presentan en general ritmo inicial con FV/TV, que tiene mejor pronóstico que otros ritmos iniciales como AS o AESP.

3.2 BASE DE DATOS DEL ROC (BDROC)

3.2.1 EL SERVICIO ROC

La base de registros **ROC** constituye el registro más amplio a nivel mundial de PCREH. Dicho consorcio, es una red de investigación de Estados Unidos y Canadá que fue creado para realizar investigaciones clínicas en las áreas de la atención de las lesiones traumáticas y la reanimación cardiopulmonar. De acuerdo con la Figura 3.9, está constituido por 10 Centros Clínicos Regionales (RCCs), 13 centros satélites y un Centro de Datos y Coordinación (DCC) que proporciona la infraestructura necesaria para realizar ensayos en colaboración con los SEM. El objetivo de este consorcio es ayudar en los avances clínicos y científicos, con la finalidad de mejorar las terapias y el resultado de la reanimación.

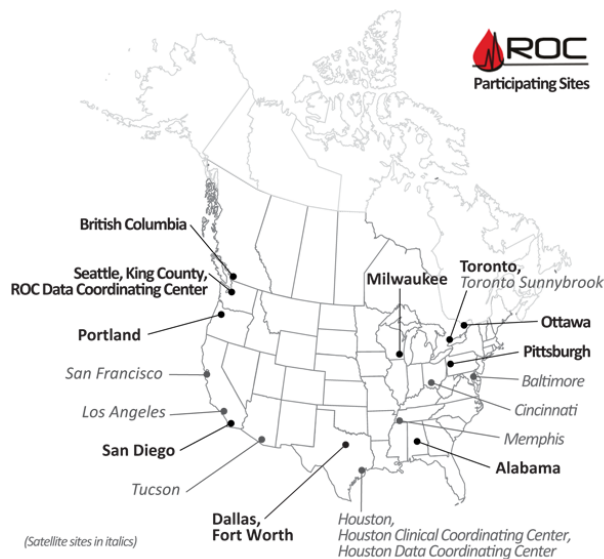


Figura 3.9. Ubicación geográfica de los RCC y Centros Satélites que constituyen el **ROC**.
Extraído de: <http://smfdwi.org/resuscitation-outcomes-consortium-roc/>.

Este consorcio da servicio a una población de alrededor de 22.6 millones de habitantes, atendidos por 245 agencias de SEM con un total de 1535 ambulancias y 268 hospitales, de acuerdo con la Tabla 3.3. Dependiendo del área del país o la necesidad clínica, los SEM pueden estar constituidos por ambulancias del gobierno, ambulancias voluntarias, ambulancias privadas, el servicio relacionado con los bomberos o la policía, el servicio hospitalario o el servicio combinado de emergencia.

Tabla 3.3. Características de población de los RCC. Extraído de Davis et al [174].

RCC	Población área de Servicio	Densidad de población (hab./mi ²)	Nº agencias de SEM	Nº Ambulancias	Nº Hospitales
Birmingham, AL	644.701	485	13	21	14
British Columbia	2.779.373	1.604	39	217	33
Dallas, TX	1.989.357	3.173	11	91	22
Milwaukee, WI	940.164	3.885	16	60	16
Ottawa	4.030.696	314	39	293	37
Pittsburgh, PA	935.967	396	6	71	38
Portland, OR	1.751.119	431	15	108	16
San Diego, CA	2.297.334	1.116	39	131	19
Seattle, WA	1.666.978	1.573	35	186	18
Toronto	5.627.021	911	32	357	55
Total	22,663,710	689.64	245	1535	268

Para este trabajo de tesis, se ha colaborado con los RCC de Tualatin Valley Fire and Rescue (Portland, Oregon) y Dallas/Fort Worth Center for Resuscitation Research (UTSW, Dallas, Texas), a través de sus investigadores principales, Dr. Mohamud Daya y Dr. Ahamed Idris respectivamente.

Tualatin Valley Fire and Rescue (TVF&R) proporciona protección contra incendios y SEM aproximadamente a 520.000 residentes en Oregon (EE.UU), en un área de servicio de 390 millas cuadradas que incluye las ciudades de Beaverton, Durham, King City, Rivergrove, Sherwood, Tigard, Tualatin, West Linn, Wilsonville y zonas no pertenecientes a los Condados de Clackamas, Multnomah, Washington y Yamhill.

TFV&R cuenta con más de 400 bomberos profesionales, de los cuales, un tercio están certificados como médicos de emergencia y el resto como técnicos de emergencias médicas. El Dr. Mohamud Daya, es director del Departamento de Medicina de Emergencia en Oregon Health & Science University (OHSU), director médico del SEM y enlace entre TVF&R y ROC.

Desde 2005 el TFV&R registra los datos clínicos y los ficheros electrónicos de los desfibriladores asociados a cada parada extrahospitalaria. De la colaboración del Dr. Mohamud Daya con el grupo BioRes, se consiguieron 970 episodios de PCREH con una duración media (RIC) por episodio de 19.5 (8.7- 31) min, los cuales fueron registrados entre Enero del 2006 y Junio del 2014.

El UTSW de Dallas (Texas) está coordinado por la Universidad de Texas, bajo la dirección del Dr. Ahamed Idris, quien además es profesor de medicina de emergencia e interna en UTSW y enlace del ROC.

Un acuerdo de colaboración entre el UTSW y el grupo BioRes, permitió al grupo acceder a 1613 registros de PCREH con una duración media de 49 (35.8-62.1) min que fueron recopilados en el periodo comprendido entre Enero del 2012 y Marzo del 2016.

3.2.2 RECOGIDA DE DATOS PARA LA BASE BDROC

Los registros recopilados por los RCC de Portland y Dallas fueron obtenidos del monitor/desfibrilador Heartstart MRx Philips (ver Figura 3.10). Al igual que los episodios grabados por los DEAs de la base *BDEO* (3.1.3), cada registro contiene las señales biomédicas, los valores biométricos y los eventos de la actividad del equipo a lo largo del episodio de resucitación. Este equipo está además dotado de un medidor Q-CPR (Philips Medical System, Andover), el cual aporta información de las formas de onda continuas de la profundidad y la frecuencia de las compresiones torácicas. Q-CPR, permite la recolección de datos de RCP y proporciona señales visuales y sonoras que ayudan a los reanimadores a ajustar su técnica para una RCP de calidad en tiempo real.



Figura 3.10. El Monitor/desfibrilador Philips MRx Heartstart.

3.2.3 CARACTERÍSTICAS Y CONVERSIÓN DE LOS REGISTROS

Los ficheros electrónicos registrados por el MRx, además de las señales de ECG e IT y los eventos y mensajes del equipo, del mismo modo que en la base BDEO, contienen también las señales de PC y CO₂. Se detallan a continuación las características de las señales registradas por el MRx:

- *Señal ECG*: Adquirida a través de los parches de desfibrilación. Presenta un ancho de banda de 0.9-50 Hz, una resolución de 1.031 μ V por bit menos significativo y una fs de 250 Hz.
- *Señal IT*: Medida mediante una inyección de corriente de excitación sinusoidal (32KHz, 3mA pico a pico), a través de los parches de desfibrilación. IT fue grabada con un ancho de banda de 0-80 Hz, una resolución de 0.74 m Ω por bit menos significativo y una fs de 200 Hz.
- *Señal PC*: Representa la evolución continua de la profundidad de las compresiones calculada a partir de las señales de aceleración y fuerza adquiridas mediante el acelerómetro y el sensor de presión del medidor Q-CPR (fs de 100 Hz y ancho de banda 0-50 Hz). El cálculo de la señal PC se realizó aplicando el algoritmo descrito en Aase and Myklebust [175].
- *Señal CO₂*: Adquirida utilizando tecnología Microstream (adquisición sidestream) con una fs de 125 Hz y una resolución de 0.004 mmHg por bit menos significativo.

Seguidamente, realizando un proceso análogo al de los registros de la base *BDEO*, los episodios se convirtieron a un formato abierto (Matlab) y se desarrolló una herramienta para su visualización y anotación. En el proceso, se generó una estructura para cada paciente con la información más relevante del episodio y del paciente, las señales grabadas por el monitor/desfibrilador, además de los eventos y sus instantes de tiempo. En la Figura 3.11 se muestra un episodio de PCREH importado en Event Review, en el cual se visualizan las señales biomédicas grabadas, además de los eventos referentes a la actividad del monitor/desfibrilador con sus instantes de tiempo.

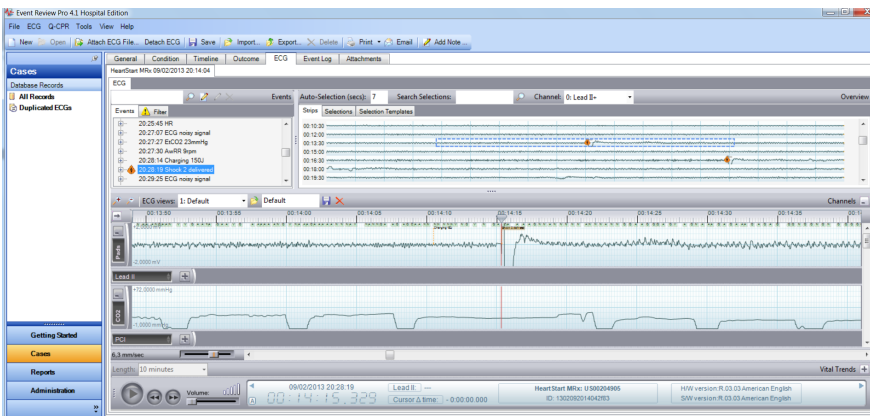


Figura 3.11. Software Event Review Pro para visualizar y exportar el registro electrónico para su posterior conversión a un formato abierto.

La Figura 3.12 muestra un ejemplo del resultado del proceso de conversión. En ella, se representan las señales grabadas por el monitor/desfibrilador y el instante de la desfibrilación.

3.2.4 DEFINICIÓN DE LA BASE DE ESTUDIO

La definición de la base de estudio extraída de la BDROC, supuso la aplicación de unos criterios de inclusión de pacientes, el control de calidad de los registros y de los segmentos asociados a cada desfibrilación, y la anotación de cada segmento en términos de desfibrilación exitosa o no.

El criterio de inclusión exigía la presencia de señales ECG, IT y CO₂, y la existencia de alguna desfibrilación en el episodio de

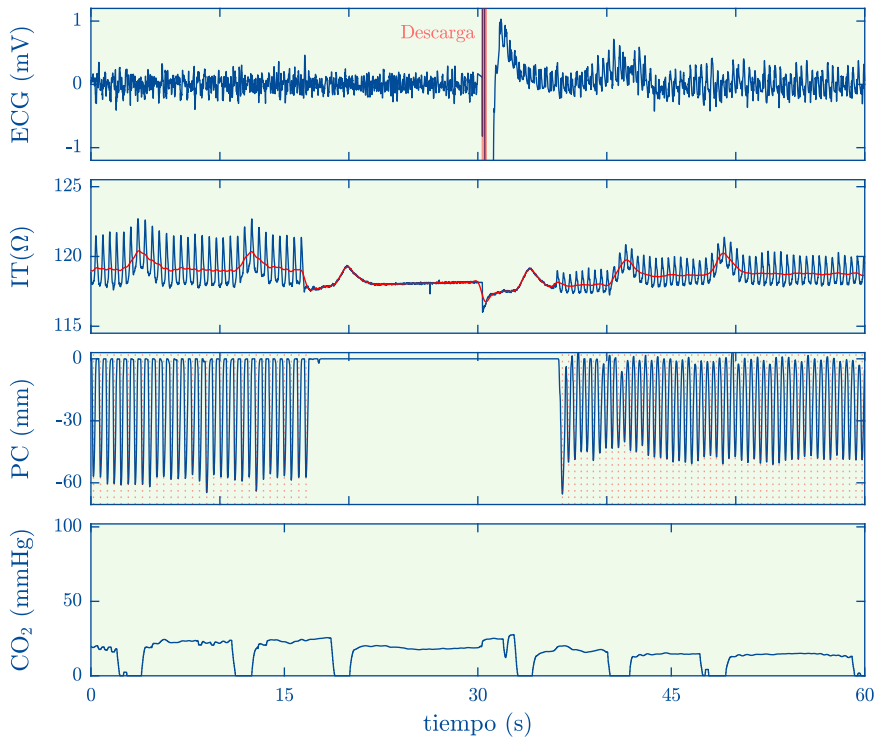


Figura 3.12. Señales obtenidas del monitor/desfibrilador Philips MRx Heartstart después de un proceso de conversión al formato Matlab. De arriba a abajo las señales ECG, IT (en azul la señal original y en rojo la señal filtrada paso bajo para visualizar las ventilaciones), PC y CO₂. Se ha indicado el instante de la desfibrilación alrededor del segundo 30.

resucitación. Utilizando los eventos del monitor MRx se identificaron 772 desfibrilaciones asociadas a 273 pacientes. De manera automática se extrajeron y visualizaron 100 s de señal (ECG, IT, PC y CO₂) alrededor del instante de desfibrilación, 30 s previos para analizar la forma de onda de la señal y 70 s posteriores para anotar el resultado. Las señales PC e IT permitieron identificar los intervalos con compresiones. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Presencia de señal de ECG. Debido a diferentes causas en ocasiones la señal de ECG no estaba disponible.
- Presencia de señal de capnografía con CO₂ > 4 mmHg. En algunas descargas la señal de capnografía no estaba disponible.

- ECG post-descarga para anotar el éxito de la desfibrilación. Al igual que en la sección 3.1.4 para la BDEO, se descartaron aquellos casos en los que no se disponía de ECG post-descarga suficiente para observar si la desfibrilación fue exitosa.
- Ritmo desfibrilable. En ocasiones se suministran descargas en ritmos no desfibrilables o aunque el diagnóstico era correcto, se trataba de una TV.
- Intervalos de análisis sin interferencias. Se descartaron aquellos casos en los que el análisis se había realizado sobre ECGs ruidosos o sin haber cesado las compresiones torácicas.

Aplicando estos criterios, se descartaron 63 desfibrilaciones debido al segundo criterio, 37 debido al tercer criterio, 53 al cuarto criterio y 105 al último criterio. La base de estudio quedó fijada en 514 desfibrilaciones de 214 pacientes. A continuación, cada desfibrilación de la base fue anotada independientemente por dos expertos como exitosa o no exitosa. En total 196 de las desfibrilaciones fueron exitosas (38 %) y 318 no exitosas (62 %). En la Tabla 3.4 se muestra el desglose de los episodios que forma la base de estudio en función de los RCC de Dallas y Portland. Finalmente, para cada desfibrilación de la base de estudio, se extrajo un segmento de 5 s de señal ECG del intervalo de análisis del DEA, dejando 1 s de guarda, y un minuto previo de la señal de CO₂, tal y como se muestra en la Figura 3.13.

La Figura 3.14 muestra el entorno utilizado en el proceso de anotación. La herramienta muestra cuatro gráficos, en los que se

Tabla 3.4. Desglose de los episodios que forman la base del estudio, en función de las dos localizaciones en las que se recopiló dicha información: Dallas y Portland. Se indica entre paréntesis el número de pacientes

Localización	Episodios	Segmentos	Desfibrilaciones	
			Exitosas	No exitosas
Dallas	136	280	111 (88)	169 (83)
Portland	78	234	85 (50)	149 (55)
Total	214	514	196 (138)	318 (138)

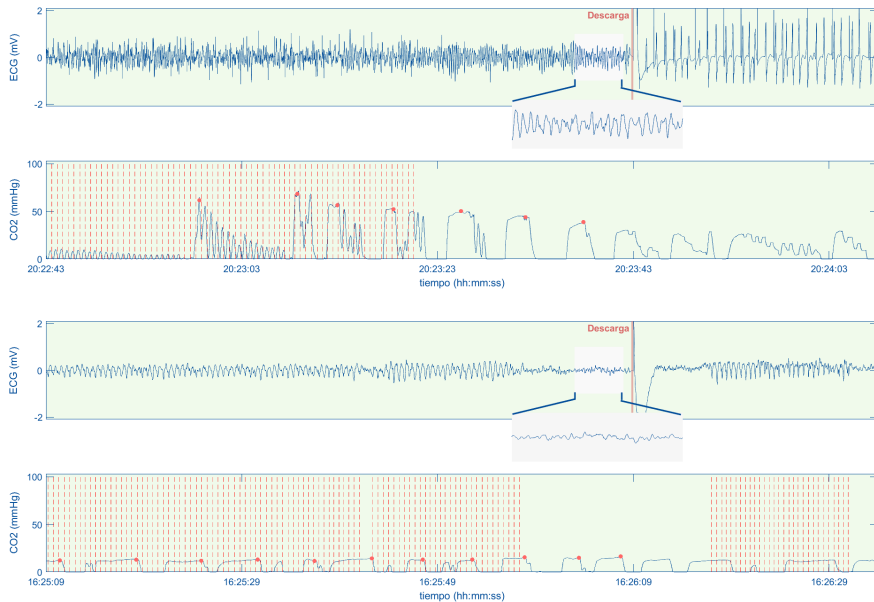


Figura 3.13. Dos ejemplos, uno de desfibrilación exitosa (arriba) y otra no exitosa (abajo), en los que se muestran las señales ECG y CO₂. Se indica entre llaves el segmento de 5 s extraído dejando una guarda con el instante de desfibrilación.

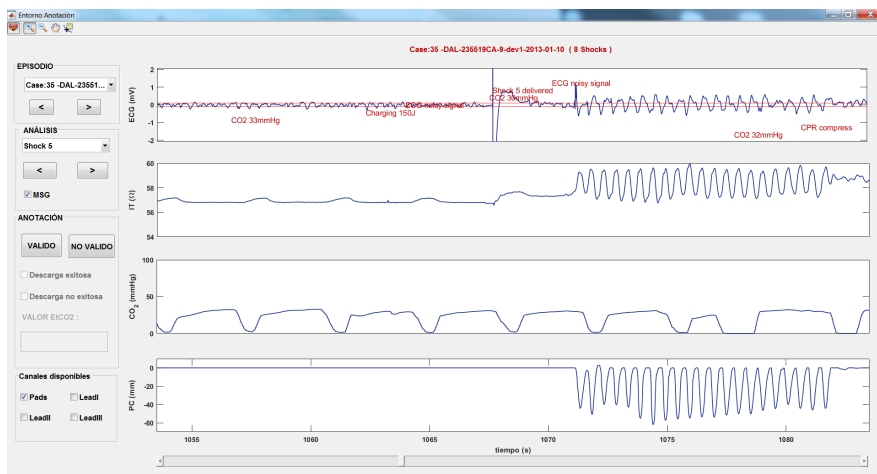


Figura 3.14. Entorno desarrollado en Matlab para el proceso de anotación de la base BDROC.

visualizan las señales de ECG, IT, CO₂ y PC en función del tiempo. Los eventos de la actividad del monitor/desfibrilador a lo largo del episodio de reanimación se muestran en la señal ECG. La botonera

de la izquierda permite cargar un episodio, visualizar las señales, validar y anotar. Se anota el nivel de CO₂ del minuto previo y se anota la desfibrilación como exitosa o no.

3.2.5 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA BASE DE ESTUDIO

En la Tabla 3.5 se indican los datos clínicos y demográficos de la base de estudio. De nuevo los valores de RCE del 35% y supervivencia al alta hospitalaria del 12% son elevados, pero en línea con los valores reportados para pacientes que han recibido terapia de desfibrilación.

Tabla 3.5. Datos demográficos y clínicos, en términos de mediana (RIC) o porcentaje, de la base de estudio BDROC.

Variable	Distribución	Variable	Distribución
Edad en años	60 (51-71)	Presenciado	47.4 %
0-50	24.3 %	Tiempo de llegada	7 (5-8)
50-65	37.2 %	RCP por testigos	65.4 %
65-80	24.3 %	Ritmo inicial	
>80	14.2 %	TV/FV	61.5 %
Sexo hombre	77.0 %	AESP	15.4 %
Localización		AS	23.1 %
Domicilio	65.4 %	Resultado	
Público	17.9 %	RCE	35.5 %
Otro	16.7 %	CPC 1-3 al alta	12.0 %

4 | PARÁMETROS PED BASADOS EN MEDIDAS DE ENTROPÍA

En este capítulo se presentan nuevos parámetros PED basados en medidas de entropía. En la sección 4.1 se evalúan los parámetros PED presentados en la literatura y recogidos en el apartado 2.2.2. El poder predictivo de dichos parámetros se ha cuantificado en términos de AUC y BER. En la sección 4.2 se presentan 6 nuevas medidas de entropía, 3 basadas en la regularidad y otras 3 en la predictibilidad. En la sección 4.3 se evalúan las dos mejores entropías, FuzzyEn y SampEn en base a dos criterios del éxito de la desfibrilación: recuperación de complejos QRS sostenidos y supervivencia del paciente al alta hospitalaria. Así mismo, se determina la longitud de segmento mínima para poder predecir el éxito de la desfibrilación con precisión y se estudia la evolución de las medidas de entropía durante la pausa previa a la desfibrilación. En la sección 4.4 se proponen modelos multiparamétricos basados en el ECG con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva del modelo predictor y se realiza un análisis de correlación entre los parámetros PED. Por último, en la sección 5.6 se presentan las principales conclusiones de este capítulo.

4.1 PARÁMETROS PED CLÁSICOS

Tal y como se describe en el capítulo 2, existen numerosos parámetros PED basados en el análisis no invasivo de la forma de onda de la FV. Estos parámetros han sido utilizados para predecir el éxito de la desfibrilación y optimizar el tratamiento ante un escenario de PCREH.

Los parámetros PED cuantifican la forma de onda del ECG utilizando segmentos previos a la desfibrilación limpios de artefacto. Tal y como se describe en la subsección 2.2.2 de este trabajo de tesis, estas medidas cuantitativas, incluyen análisis clásicos de amplitud, pendiente o frecuencia de la FV [66, 122, 67, 101]. Se han propuesto además, características derivadas de dinámicas no lineales como dimensión fractal [138], exponentes de Hurst [138], exponentes de escalado "scaling exponent" [97], niveles de autosimilitud de la señal basados en DFA [103] o análisis basados en los diagramas de Poincaré [105]. AMSA, característica perteneciente al dominio de la frecuencia, es el parámetro más estudiado en la literatura y ha sido usado como referencia en múltiples estudios [64, 67, 83, 112, 113, 107, 101, 104, 114].

En este trabajo de tesis se han implementado en Matlab todos los parámetros PED publicados en el ámbito. El código para implementar cada parámetro PED, junto con las referencias originales y los detalles para su cálculo están disponibles en un repositorio online: <https://github.com/BChicote/shockOutcome>.

Para evaluar los parámetros PED de la literatura, se utilizó la base BDEO descrita en el apartado 3.1.4, escogiendo los pacientes recopilados entre Enero del 2013 y Junio del 2015. Este subconjunto se compone de 163 pacientes en PCREH con un total de 419 desfibrilaciones de las cuales 107 de 65 pacientes resultaron exitosas, y 312 de 125 pacientes no exitosas.

Para el cálculo de estos parámetros PED, se procesaron los 419 segmentos de 5 s de FV extraídos previos a cada desfibrilación, de acuerdo a la Figura 3.7 del apartado 3.1.4. Cada segmento fue filtrado mediante un filtro elíptico pasobanda de orden ocho con 1 dB de rizado de banda de paso, una atenuación en la banda de rechazo

de 30 dB y una banda de 0.5-30 Hz típica de los DEAs. Mediante este filtrado se eliminan las oscilaciones de línea base y el ruido de alta frecuencia, a la vez que se preservan todas las componentes espectrales de la FV. Se utilizó un esquema de filtrado bidireccional de fase 0 para evitar la distorsión de forma de onda.

La capacidad predictiva de los 24 parámetros PED para la predicción del éxito de la desfibrilación se evaluó en términos de AUC, y se calculó el punto óptimo de la curva ROC (Youden's index) [87], por el cual Se y Sp tienen la misma importancia. La capacidad predictiva se evaluó en términos de BER, para lo cual se ajustó un clasificador monoparamétrico para cada predictor utilizando máquinas de soporte vectorial (SVM). El clasificador fue evaluado siguiendo un esquema de validación cruzada dejando un paciente fuera. Se utilizó el BER para optimizar la SVM ya que pondera por igual Se y Sp. Para todos los análisis las muestras exitosas y no exitosas de cada paciente fueron ponderadas, de tal manera que todos los pacientes dentro de un mismo grupo contribuyeron de la misma manera al análisis. En la Tabla 4.1 se muestra el análisis ROC y el BER de los 24 parámetros implementados. En ella se observa cómo los parámetros PPA, MS, MdS, AMSA, PSA y MSI presentan un AUC superior a 0.81 en línea con los predictores descritos hasta la fecha [66, 67, 101].

Los resultados para los métodos derivados de dinámicas no lineales como MSI o ScE sugieren que cuantificar la regularidad y/o predictibilidad de la forma de onda de la FV puede ser una forma adecuada de predecir el éxito de la desfibrilación. Sin embargo, su cálculo presenta algunas limitaciones como la necesidad de largas series temporales para cuantificar adecuadamente la dinámica no lineal de los procesos fisiológicos subyacentes, o su sensibilidad al ruido. Por ello, en los últimos años se han desarrollado numerosas medidas de entropía que pueden ser aplicadas a señales fisiológicas cortas y ruidosas [176, 177].

4.2 MEDIDAS DE ENTROPÍA

La entropía puede definirse como una medida del desorden o incertidumbre en un sistema. En particular, los sistemas biológicos

Tabla 4.1. Análisis de los 24 parámetros PED. Para el análisis se ha usado la base BDEO (Enero 2013-Junio 2015) y segmentos de análisis de 5 s.

Parámetro	AUC	Se	Sp	BER
Amplitud				
MdS	0.815	81.9	72.9	0.226
MS	0.814	84.3	68.6	0.235
PPA	0.804	83.6	69.1	0.236
AR	0.772	79.8	63.8	0.282
RMS_He	0.767	88.9	53.0	0.290
RMS_Li	0.765	88.4	53.8	0.289
MA	0.764	88.9	53.6	0.287
SigInt	0.764	88.9	53.6	0.287
Frecuencia				
AMSA	0.806	76.5	75.8	0.238
PSA	0.802	73.8	74.6	0.258
ENRG	0.763	86.7	54.9	0.292
CP	0.715	77.9	53.9	0.341
MP	0.715	68.8	63.0	0.341
PF	0.698	80.5	54.1	0.327
CF	0.652	56.7	70.9	0.362
Tiempo-Frecuencia				
WE	0.646	58.5	69.3	0.361
Complejidad-No lineales				
MSI	0.816	82.3	72.1	0.228
ScE	0.778	80.9	63.8	0.276
LAC	0.726	58.9	77.0	0.320
Hu	0.693	68.8	61.3	0.349
DFA2	0.688	65.2	63.6	0.356
SFM	0.604	66.1	50.6	0.416
SpecEnt	0.590	39.6	79.6	0.404
DFA1	0.502	93.5	85.0	0.107

se caracterizan por una dinámica compleja [178], por lo que análisis basados en medidas cuantitativas de la entropía han sido frecuentemente empleados en aplicaciones de diagnóstico o clasificación en el ámbito de la bioingeniería.

Las entropías han sido capaces de revelar información clínica útil sobre cómo funciona el cerebro, el corazón y otros sistemas complejos bajo enfermedades muy comunes. Por consiguiente, se analizó la hipótesis de que las medidas de entropía, adecuadamente elegidas y caracterizadas para cuantificar la regularidad/complejidad de la FV, podían servir como predictores fiables del éxito de la desfibrilación. Para ello se definieron seis medidas de entropía para predecir el éxito

de la desfibrilación en escenarios de PCREH. Tres de ellas permiten cuantificar la regularidad de la FV y las otras tres cuantifican su predictibilidad.

Para el cálculo de estas entropías los segmentos de 5 s fueron remuestreados a una $f_s = 60$ Hz. La frecuencia de muestreo se redujo al ancho de banda típico de los DEA (1-30 Hz), lo que facilita la implementación de los parámetros de entropía en los equipos. El cálculo de las entropías basadas en la regularidad es un proceso computacionalmente costoso.

4.2.1 ENTROPÍAS BASADAS EN LA REGULARIDAD

Se utilizaron tres medidas típicas de entropía basadas en la regularidad: approximate entropy (ApEn), sample entropy (SampEn) y fuzzy entropy (FuzzyEn). Estas medidas fueron introducidas para cuantificar la regularidad de señales de longitud finita N muestras.

ApEn fue introducida por Pincus et al. [179] como primera medida de regularidad y se diseñó con el objetivo de proporcionar una medida estadística que permitiera distinguir conjuntos de datos a partir de su regularidad. Para ello, ApEn examina la serie temporal en busca de subsecuencias que sean similares. ApEn tiene como parámetros de entrada m y r , donde m indica el tamaño de los segmentos o subsecuencias y r el umbral para considerar que una subsecuencia es similar a otra.

Para calcular ApEn se procesa la secuencia temporal $\{x(n)\}_{n=1,\dots,N}$ donde n representa el índice de la muestras del segmento ECG de 5 s, siendo $N = 5 \cdot f_s = 300$ el número de muestras del segmento. Se descompone $x(n)$ en $i = 1, \dots, N - m + 1$ vectores de tamaño m , $\mathbf{X}_m(1), \dots, \mathbf{X}_m(N - m + 1)$, con $\mathbf{X}_m(i) = \{x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)\}$. Una vez definidos los vectores, se calcula la distancia de Chebyshev entre los vectores $\mathbf{X}_m(i)$ y $\mathbf{X}_m(j)$ mediante la siguiente ecuación:

$$d_{ij}^m = \max_{k=0,\dots,m-1} (|x(i+k) - x(j+k)|). \quad (4.1)$$

Para $\mathbf{X}_m(i)$, se define la función $C_i^m(r)$, que registra el número de vectores de longitud m cuya distancia d_{ij}^m no excede el umbral r :

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{j=1}^{N-m+1} \Theta(r - d_{ij}^m), \quad (4.2)$$

donde $\Theta(x)$ es la función Heaviside, definida como:

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1 & \text{if } x \geq 0, \\ 0 & \text{if } x < 0. \end{cases} \quad (4.3)$$

A continuación mediante la ecuación 4.4 se calcula la probabilidad de que dos vectores de longitud m sean similares con un nivel de tolerancia r :

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r). \quad (4.4)$$

Finalmente ApEn se calcula como:

$$\text{ApEn}(m, r, N) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r). \quad (4.5)$$

donde $\phi^{m+1}(r)$ se calcula para vectores de longitud $m + 1$, sustituyendo m por $m + 1$ en las ecuaciones (4.1)-(4.4).

De manera simplificada, ApEn puede entenderse como el logaritmo de la probabilidad condicionada de que dos subsecuencias similares de tamaño m sigan siendo similares para un tamaño $m+1$. Por lo tanto un valor menor de ApEn significa una mayor regularidad de la señal. Sin embargo, ApEn presenta dos importantes deficiencias [180]. Por un lado los valores de ApEn dependen fuertemente de la longitud de la serie temporal. Por otro, dos fenómenos fisiológicos pueden presentar comportamientos contrarios en función de los parámetros de r y m escogidos, es decir, hay cierta inconsistencia en los valores obtenidos para ApEn. En la Figura 4.1, se muestra la influencia de la longitud de la serie temporal y del parámetro r en los valores de los parámetros de entropía.

SampEn fue introducido por Richman y Moorman [180] para salvar las limitaciones de ApEn. A diferencia de ApEn, SampEn presenta

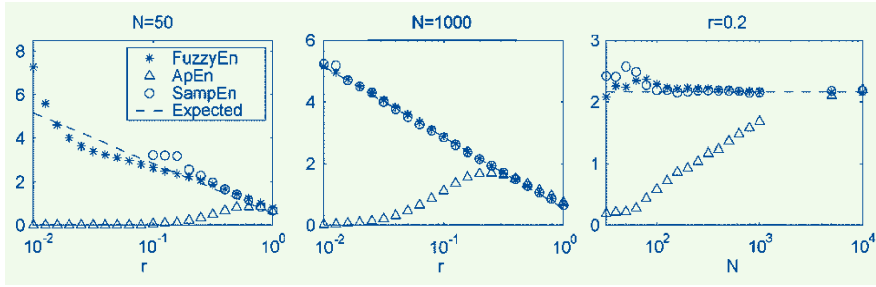


Figura 4.1. Variación de ApEn y SampEn en función de r y N , para $m=2$ para una señal aleatoria que sigue una distribución uniforme. Extraído de Chen et al. [181]

un menor sesgo debido a la longitud de la serie temporal (ver Figura 4.1) al evitar la comparación de una subsecuencia consigo misma, presentando mejor consistencia que ApEn. Puede observarse en la Figura 4.2 que para distintos valores de r y con secuencias alternativas, la consistencia de SampEn es superior a la de ApEn.

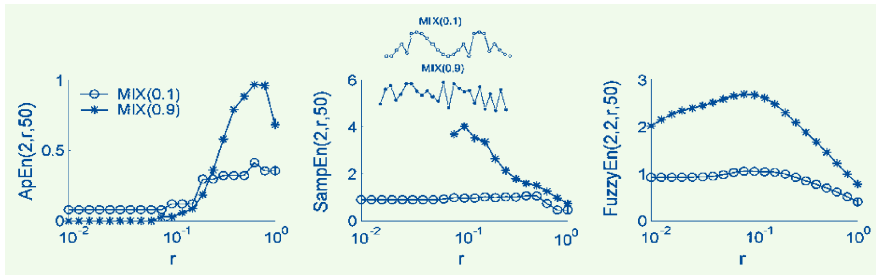


Figura 4.2. Valores de los parámetros ApEn, SampEn y FuzzyEn (de izquierda a derecha) para distintos valores de r con una secuencia regular MIX(0.1) y otra menos regular MIX(0.9) según la definición de Pincus et al. [179]. En ellas se observa una mejora de la consistencia relativa de FuzzyEn respecto a SampEn y ApEn.

Para calcular SampEn sólo se consideran $N - m$ vectores $\mathbf{X}_m(i)$, para $1 \leq i \leq N - m$, tanto para vectores de dimensión m como $m + 1$. Se define la función $C_i^m(r)$ para registrar el número de vectores con una distancia d_{ij}^m menor o igual que r para $\mathbf{X}_m(i)$:

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \Theta(r - d_{ij}^m),$$

$$C_i^{m+1}(r) = \frac{1}{N - m - 1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \Theta(r - d_{ij}^{m+1}).$$
(4.6)

Así mismo, se calcula la probabilidad de que dos vectores de longitud m sean similares con una tolerancia r :

$$\begin{aligned}\phi^m(r) &= \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} C_i^m(r), \\ \phi^{m+1}(r) &= \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} C_i^{m+1}(r).\end{aligned}\quad (4.7)$$

Finalmente, SampEn se calcula como el logaritmo del cociente de $\phi^{m+1}(r)$ y $\phi^m(r)$:

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \left[\frac{\phi^{m+1}(r)}{\phi^m(r)} \right]. \quad (4.8)$$

FuzzyEn, introducido por Chen et al. [181], es una evolución de SampEn que proporciona una definición más suavizada de la similitud de dos vectores. Para el cálculo de FuzzyEn se quita la componente media a los vectores antes del contaje de coincidencias. Los vectores quedan definidos mediante la siguiente ecuación:

$$\bar{x}_i^m = \{x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)\} - \frac{1}{m} \sum_{l=0}^{m-1} x(i+l), \quad (4.9)$$

En FuzzyEn, la función Heaviside de la ecuación 4.3 es reemplazada por una familia de funciones exponenciales: $D_{ij}^m(n, r) = \exp(-(\frac{d_{ij}^m}{r})^n)$, donde el exponente n fija la velocidad con la que decae la similitud. En este trabajo, siguiendo las indicaciones de Chen et al. [176] se fija $n=2$ (función gaussiana). Las funciones contador $C_i^m(r, n)$ y $C_i^{m+1}(r, n)$, se definen mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}C_i^m(r, n) &= \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^m(n, r), \\ C_i^{m+1}(r, n) &= \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^{m+1}(n, r).\end{aligned}\quad (4.10)$$

A continuación haciendo uso de las ecuaciones (4.4) y (4.10), se calcula la probabilidad de que vectores de longitud m y $m + 1$, $\phi^m(r)$ y $\phi^{m+1}(r)$, sean similares con una tolerancia r . Finalmente FuzzyEn se calcula como:

$$\text{FuzzyEn}(m, 2, r, N) = \ln \phi^m(r) - \ln \phi^{m+1}(r). \quad (4.11)$$

Nuevamente, FuzzyEn presenta mejoras respecto a SampEn: menor dependencia a la longitud de la serie temporal (ver Figura 4.1), una mayor consistencia relativa (ver Figura 4.2) y mayor robustez al ruido (ver Figura 4.3).

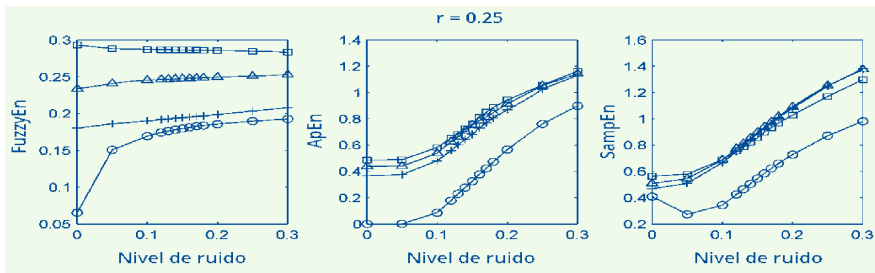


Figura 4.3. Valores de FuzzyEn, ApEn y SampEn (de izquierda a derecha) calculados para $N=500$, $r=0.52$, $m=2$, $n=2$ y distintos niveles de ruido. Los valores de entropía se calculan para cuatro series temporales dependientes del valor R , siendo una señal periódica para $R=3.5$ y con mayor complejidad a mayor valor de R . Extraído de Chen et al. [176]

4.2.2 ENTROPÍAS BASADAS EN LA PREDICTIBILIDAD

Con el objetivo de cuantificar la predictibilidad de la forma de onda de la FV, se calcularon tres entropías simbólicas, permutation entropy (PerEn), conditional entropy (ConEn) y una versión modificada de ConEn, MConEn, que incorpora información de la amplitud de la FV usando un conjunto fijo de niveles de cuantificación.

PerEn, introducido por Bandt y Pompe [182], es una medida de entropía computacionalmente rápida, fácil de parametrizar y robusta al ruido. PerEn tiene como parámetro de entrada m , el tamaño de los vectores en los que se divide la secuencia. Para el cálculo de PerEn se asocia un patrón ordinal para cada vector $X_m(i)$. El patrón se

define como la permutación $\kappa_i = \{r_0, r_1, \dots, r_{m-1}\}$ de $\{0, 1, \dots, m-1\}$ para el que $x(i+r_0) \leq x(i+r_1) \leq \dots \leq x(i+r_{m-2}) \leq x(i+r_{m-1})$, es decir, el orden por tamaño de los elementos del segmento. Para vectores de longitud m existen $m!$ patrones ordinales posibles, denominados símbolos, π_k . Por ejemplo, si $m = 2$, los símbolos posibles serían π_1 , primer elemento menor que el segundo y π_2 , primer elemento mayor que el segundo. A continuación se calcula probabilidad de hallar esos patrones contando el número de veces que se repite cada secuencia en los $N - m + 1$ vectores y estimando la frecuencia relativa de cada patrón, $p(\pi_k)$. Finalmente, PerEn se define como la entropía de Shannon de los $m!$ símbolos π_k :

$$\text{PerEn}(m) = - \sum_{k=1}^{m!} p(\pi_k) \ln p(\pi_k). \quad (4.12)$$

PerEn da información de la dinámica del sistema, evaluando la presencia o ausencia de patrones de permutación en los elementos de la serie temporal. Cuando la probabilidad de cualquier símbolo es la misma, se trata de una secuencia aleatoria y PerEn es máximo con valor $\ln(m!)$. En una secuencia completamente predecible, con un único símbolo, PerEn es mínimo con valor 0.

ConEn [183] se basa en la representación simbólica de la serie temporal y ha sido propuesto para estimar la entropía de series temporales muy cortas. ConEn se calcula en función de m y ξ , donde m es el tamaño de los vectores en los que se divide la señal y ξ los niveles de cuantificación. Para calcular ConEn, a la serie temporal $x(n)$ se le resta su valor mínimo transformándola en una señal de signo positivo: $x_p(n) = x(n) - \min\{x(n)\}$ y se divide el rango dinámico de la señal, $\Gamma = \max\{x(n)\} - \min\{x(n)\}$, en ξ niveles de cuantificación, cuantificando $x_p(n)$ con una resolución de Γ/ξ . A cada nivel de cuantificación se le asigna un símbolo $\{0, 1, \dots, \xi - 1\}$ para obtener la señal simbolizada $x_s(n)$. Finalmente, la señal simbolizada se divide en $N - m + 1$ vectores de tamaño m ,

$\mathbf{X}_{s,m}(i) = \{x_s(i), x_s(i+1), \dots, x_s(i+m-1)\}$, y para cada $X_m(i)$ se calcula un número decimal en base ξ , $w_m(i)$:

$$\mathbf{X}_m(i) \rightarrow w_m(i) = x_s(i) \cdot \xi^0 + x_s(i+1) \cdot \xi^1 + \dots x_s(i+m-1) \cdot \xi^{m-1}. \quad (4.13)$$

Este proceso transforma la señal en una secuencia de números enteros $\{w_m(i)\}_{i=1, \dots, N-m+1}$ entre 0 y $N_m = \xi^m - 1$. La función de densidad de probabilidad de w_m da la distribución de los patrones de $X_m(i)$, y la probabilidad de los diferentes patrones, $p(w_m(i))$, se estima como la frecuencia relativa de $w_m(i)$. El proceso se repite para la dimensión $m-1$ y ConEn se calcula como la diferencia en entropía de Shannon para dimensión $m-1$ y m :

$$\begin{aligned} \text{ConEn}(m, \xi) = & \sum_{k=1}^{N_{m-1}+1} p(w_{m-1}(k)) \cdot \ln(p(w_{m-1}(k))) \\ & - \sum_{k=1}^{N_m+1} p(w_m(k)) \cdot \ln(p(w_m(k))). \end{aligned} \quad (4.14)$$

ConEn representa la cantidad de información que aporta la última muestra $x(n)$ cuando las anteriores $m-1$ muestras son conocidas. El valor de ConEn es máximo si $x(n)$ es complejo e impredecible, y cero si una muestra nueva no aporta información, y puede ser precedida de las $m-1$ muestras previas.

MConEn es una versión modificada de ConEn en la que se han utilizado niveles de cuantificación fijos (entre 4-10 niveles según [184]). Al considerar únicamente dicho rango, ConEn no tiene en cuenta la amplitud de la FV para estimar su predictibilidad. Por ello, se ha introducido MConEn que incorpora información de la amplitud de la FV mediante el uso de los siguientes niveles de cuantificación fijos: 300, 325, 375, 425, 500, 600, 750 μV .

4.2.3 ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS ÓPTIMOS DE ENTROPÍA

Los parámetros ApEn, SampEn y FuzzyEn dependen de los parámetros de entrada m , r y n (FuzzyEn). Aunque su elección

es fundamental para el cálculo de las entropías, no hay unas directrices generales para su elección. En principio, la medida de entropía puede resultar más precisa al aumentar el número de coincidencias, consiguiéndose con la selección de un valor m pequeño y un r elevado. En contraposición, el usar un valor de r elevado puede obviar detalles de la señal que pueden servir para caracterizarla. Por ello, es necesario llegar a un compromiso en el valor de los parámetros, teniendo en cuenta la distribución del ruido y la naturaleza de la señal original. Aunque existen valores típicos para $m=1$ ó 2 , y para $r=0.05-0.25$, éstos no son adecuados para todas las aplicaciones, y se han de optimizar para cada escenario [179, 185, 186, 187]. Generalmente el valor de r se normaliza empleando la desviación estándar de la serie temporal. Sin embargo, este abordaje no es aplicable en el contexto del éxito de la desfibrilación ya que la amplitud de la FV aporta información relevante del estado metabólico del miocardio [91], y por tanto, debe ser considerada. Por ello en este trabajo se ha decidido no normalizar r y hacer las comparaciones dependientes de la amplitud de la FV.

En línea con los trabajos recientes de la literatura [186], se realizó un análisis sistemático y exhaustivo de los valores óptimos de m y r para ApEn, SampEn y FuzzyEn. Las medidas de entropía fueron calculadas utilizando una matriz 3×20 correspondiente a las combinaciones de $m=1,2,3$ y $r=5,10,15,\dots,100\mu V$. Para el cálculo de PerEn, una correcta selección de m es clave, ya que determina el número de símbolos y hasta cierto punto, su distribución de probabilidad. Para lograr valores fiables y una adecuada discriminación entre dinámicas estocásticas y deterministas, es necesario que $N \gg m!$ [188]. PerEn se calculó para valores de m entre 3 y 7, siguiendo las recomendaciones de los autores que introdujeron esta entropía [182]. Así mismo, para ConEn la longitud de la serie temporal (N) debe ser lo suficientemente grande para evitar símbolos con pocas ocurrencias. Un $N > \zeta^{m+1}$ garantiza una media de más de una aparición por símbolo, incluso en presencia de un ruido aleatoriamente distribuido [184]. Por ello, dado que previamente se han recomendado valores de ζ entre 4 y 10 [184], se analizaron valores de m entre 2 y 4. Por último, para MConEn se han evaluado los niveles de cuantificación fijos descritos en el apartado 4.2.2

La Figura 4.4 muestran un resumen del análisis realizado para la selección de los parámetros óptimos. En ella se muestran los valores medianos de las medidas de entropía para desfibrilaciones exitosas y no exitosas en función de m y r para las medidas de entropía basadas en la regularidad y en función de r , m y ξ , para las medidas de entropía basadas en la predictibilidad.

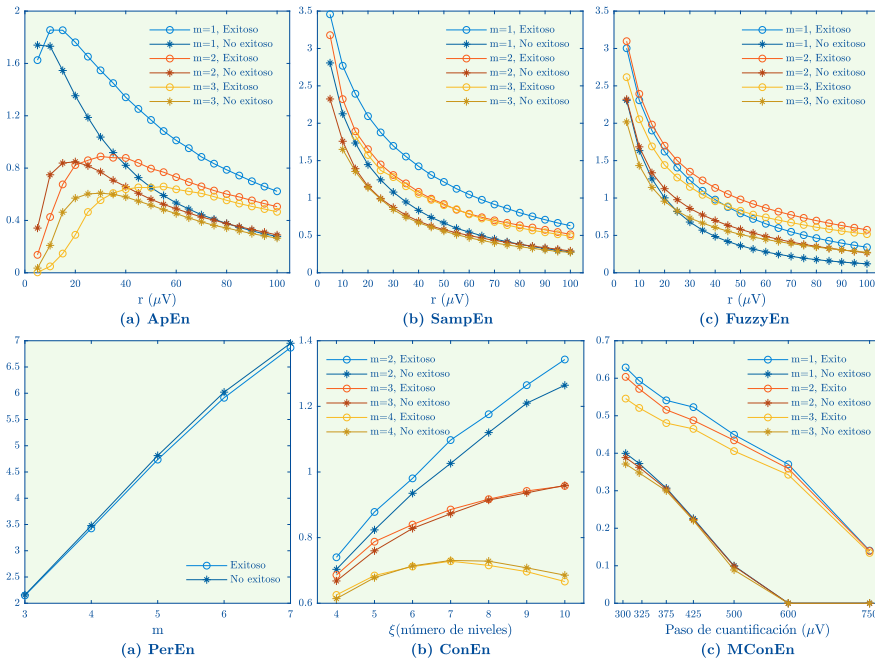


Figura 4.4. Análisis de los valores óptimos (m , r) para las medidas de entropía basadas en la regularidad (gráficos superiores) y en la predictibilidad (gráficos inferiores) para desfibrilaciones exitosas y no exitosas.

Tanto SampEn como FuzzyEn presentan un tendencia consistente, por lo que para cada m , la entropía disminuye a medida que r aumenta. No obstante, para valores altos de r , la tendencia de ApEn es similar a la de SampEn y FuzzyEn. Valores mayores de entropía están asociados a desfibrilaciones exitosas, confirmando resultados previos [122]. Se constata que ConEn y MConEn presentan valores más altos para las desfibrilaciones exitosas con un comportamiento consistente, con valores crecientes de entropía a media que aumenta el número de niveles. Sin embargo, sólo para MConEn las diferencias entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas fueron significativas. Por

otro lado, PerEn mostró una separación pobre entre clases para todos los casos de m , con valores de entropía ligeramente más altos para desfibrilaciones no exitosas.

De acuerdo con el análisis realizado, la selección de parámetros óptimos para cada entropía se resume en la Tabla 4.2, de acuerdo con los valores de m , r o ξ que minimizan el BER para cada una de las medidas.

Tabla 4.2. Parámetros óptimos de entrada para las medidas de entropía.

Entropía	Parámetros óptimos de entrada
ApEn	$m = 1$ y $r = 55 \mu V$
SampEn	$m = 1$ y $r = 50 \mu V$
FuzzyEn	$m = 3$ y $r = 80 \mu V$
PerEn	$m = 6$
ConEn	$m = 2$ y $\xi = 10$
MConEn	$m = 2$ y $\Gamma/\xi = 300 \mu V$

En la Tabla 4.3 se muestra un resumen del análisis ROC para los seis parámetros de entropía analizados. Puede observarse que FuzzyEn muestra el mejor AUC para la base BDEO.

Tabla 4.3. Análisis ROC de las medidas de entropía.

Entropía	AUC	Se	Sp
ApEn	0.813	83.8	72.0
SampEn	0.813	83.8	71.6
FuzzyEn	0.834	83.6	73.8
PerEn	0.550	69.8	39.7
ConEn	0.636	70.5	56.1
MConEn	0.820	80.2	70.4

En línea con el análisis realizado para los parámetros PED (apartado 4.1) se ajustó un clasificador monoparamétrico para cada predictor (SVM). En la Tabla 4.4 se muestra como las medidas de entropía basadas en la regularidad presentan los mejores resultados con el menor BER y una Se y Sp equilibradas. Se observa que

FuzzyEn presenta el mayor poder predictivo tanto en términos de AUC como de BER, superando a los parámetros PED existentes en la literatura (ver Tabla 4.1).

Tabla 4.4. Análisis monoparamétrico para las medidas de entropía para la base BDEO

Entropía	BER	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VNP (%)
SampEn	0.218	81.3	75.0	52.7	92.1
FuzzyEn	0.214	80.4	76.9	54.4	92.0
PerEn	0.475	37.4	67.6	28.4	75.9
ConEn	0.436	43.0	69.9	32.9	78.1
MConEn	0.230	85.0	68.9	48.4	93.1

Además, al contrastar la curva ROC de FuzzyEn con la del mejor predictor clásico (MSI) de acuerdo a la Tabla 4.1, se muestra como la curva ROC en FuzzyEn es más precisa para la mayoría de pares de combinaciones Se y Sp (ver Figura 4.5).

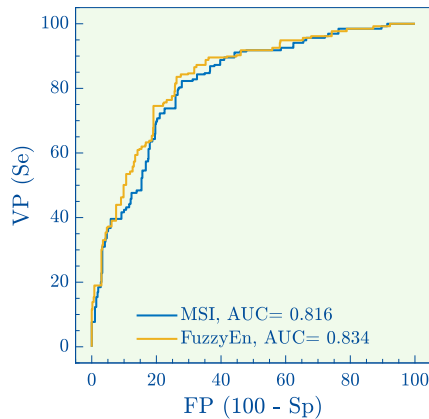


Figura 4.5. Curva ROC para el mejor predictor clásico, MSI y la mejor medida de entropía, FuzzyEn

4.3 MEDIDAS DE ENTROPÍA PARA LA PREDICCIÓN DEL ÉXITO DE LA DESFIBRILACIÓN DE ACUERDO A DIFERENTES CRITERIOS

De acuerdo con el apartado 4.2.3 SampEn y FuzzyEn presentan mayor precisión para la predicción del éxito de la desfibrilación que otros parámetros de entropía y a los parámetros clásicos propuestos en la literatura. Sin embargo, una mejora temporal en el ritmo no siempre implica la supervivencia del paciente. De hecho, solo un 40% de los pacientes que recuperan RCE son dados de alta con vida del hospital [189]. Frecuentemente, el ritmo retorna a FV (FV recurrente) o incluso a asistolia [190]. Por ello, se evaluó el éxito de la desfibrilación de acuerdo a dos criterios. Por un lado, el criterio electrocardiográfico o eléctrico de recuperación de ritmo con complejos QRS descrito en el apartado 2.1.1. Por otro lado, desde una perspectiva clínica, se incorporó como criterio la supervivencia del paciente al alta hospitalaria con estado neurológico favorable (CPC 1-3).

Para evaluar los parámetros de entropía SampEn y FuzzyEn de acuerdo a ambos criterios de éxito de la desfibrilación se utilizó la base BDEO, incluyendo únicamente los pacientes tratados entre Octubre del 2013 y Diciembre del 2017. Se emplearon los casos tratados con DEA LifePak (500/1000), para los que se disponía de los datos clínicos de paciente en formato Utstein. En total se consideraron 734 desfibrilaciones de 296 pacientes, de las cuales 180 de 117 pacientes recuperaron ritmos con complejos QRS sostenidos y en 554 desfibrilaciones de 225 pacientes no. De acuerdo con el criterio clínico, 50 pacientes a los que se les suministraron 92 desfibrilaciones sobrevivieron y 246 pacientes con 642 desfibrilaciones no sobrevivieron.

4.3.1 OPTIMIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE ENTROPÍA PARA LOS DIFERENTES CRITERIOS DE ÉXITO

De manera análoga al apartado 4.2.3 se calcularon los valores óptimos de m y r para SampEn y FuzzyEn. Para ello, las medidas de entropía fueron calculadas utilizando una matriz 3x20 correspondiente a las combinaciones de $m = 1,2,3$ y

$r = 5, 10, 15, \dots, 100 \mu V$ utilizando las dos definiciones de éxito de la desfibrilación.

La Figura 4.6 resume los experimentos realizados para FuzzyEn (superior) y SampEn (inferior). La figura muestra, para distintos m , cómo el valor mediano de entropía cambia con el incremento de la tolerancia r . Tal y como era de esperar, la entropía decrece a medida que la tolerancia crece para todos los valores de m . Para todas las combinaciones de valores de (m, r) estudiados los valores medianos de entropía para desfibrilaciones exitosas fueron significativamente superiores que para desfibrilaciones no exitosas, con $p < 10^{-4}$ para el test Mann-Whitney. El análisis de la curva ROC muestra que resulta más fácil predecir la recuperación de complejos QRS sostenidos que la supervivencia al alta hospitalaria. Esto puede deberse a que la supervivencia se ve afectada por más factores adicionales a la terapia eléctrica. Los valores óptimos de m y r para el cálculo de las

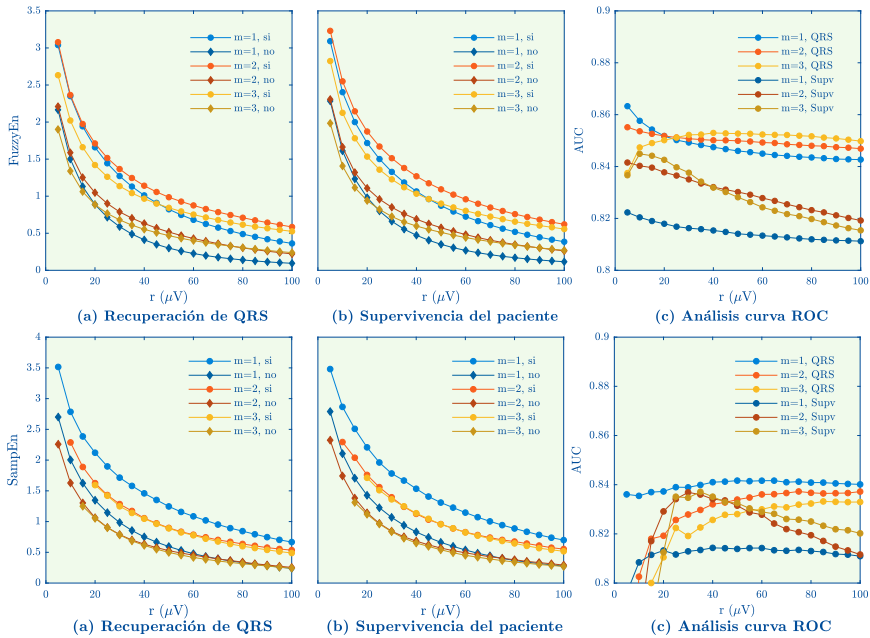


Figura 4.6. Análisis de los valores óptimos (m, r) para FuzzyEn (superior) y SampEn (inferior). Los dos criterios del éxito de la desfibrilación son analizados por separado y los valores óptimos para predecir el éxito de la desfibrilación se obtienen del análisis de la curva ROC (derecha) y se resumen en la Tabla 4.5.

entropías difieren en función del criterio seleccionado para el éxito de la desfibrilación, tal y como se muestra en la Tabla 4.5 para los criterios eléctrico y clínico. Los resultados obtenidos para el criterio eléctrico coinciden con los obtenidos en el apartado 4.2.3 con una base más reducida.

Tabla 4.5. Parámetros óptimos de entrada para las medidas de entropía para ambos criterios: Eléctrico, recuperación de QRS, y clínico, supervivencia del paciente al alta hospitalaria.

	Criterio para el éxito	
	Eléctrico	Clínico
SampEn		
Rango	$m = 1, r = 20 - 100 \mu\text{V}$	$m = 2, r = 20 - 40 \mu\text{V}$
Óptimo	$m = 1, r = 50 \mu\text{V}$	$m = 2, r = 25 \mu\text{V}$
FuzzyEn		
Rango	$m = 3, r = 25 - 90 \mu\text{V}$	$m = 3, r = 10 - 20 \mu\text{V}$
Óptimo	$m = 3, r = 80 \mu\text{V}$	$m = 3, r = 15 \mu\text{V}$

4.3.2 EVALUACIÓN DE LA PREDICCIÓN DEL ÉXITO DE LA DESFIBRILACIÓN

La capacidad predictiva para ambos criterios de éxito de la desfibrilación fue evaluada en términos de AUC y BAC.

La Figura 4.7 muestra para ambos criterios de éxito de la desfibrilación la curva ROC para FuzzyEn y SampEn en comparación con AMSA. El análisis de la curva ROC muestra que las medidas de entropía son más precisas que AMSA para cualquier combinación de valores de Se y Sp para ambos criterios. La Tabla 4.6 muestra para ambos criterios los valores de AUC, Se, Sp y BAC (punto óptimo) para los 24 parámetros PED de la literatura y los parámetros FuzzyEn y SampEn. Ambos parámetros de entropía mejoraron la capacidad predictiva de AMSA tanto para el criterio eléctrico como para el criterio clínico.

Estos resultados confirman que la supervivencia puede ser predecida con precisiones similares a la predicción de recuperación de ritmo con complejos QRS sostenidos. En línea con estos resultados, recientemente se ha hallado evidencia de que AMSA es capaz de

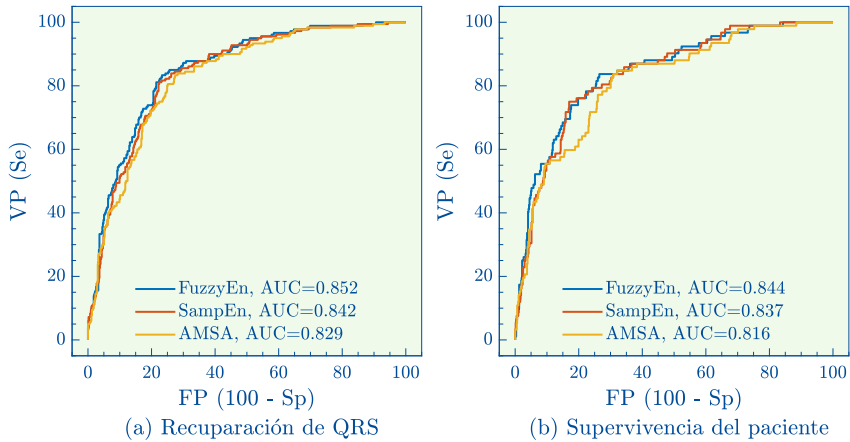


Figura 4.7. Análisis de la curva ROC para AMSA y las medidas de entropía para ambos criterios del éxito de la desfibrilación, criterio eléctrico (izquierda) y criterio clínico (derecha).

predecir supervivencia al alta hospitalaria y supervivencia a largo plazo [191, 84, 85]. Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los obtenidos por Ristagno et al. [191] pero superiores a los obtenidos por los otros autores [84, 85] (0.72 y 0.75 frente a 0.81 para AMSA y 0.84 para FuzzyEn). Esta diferencia tan significativa en el AUC puede deberse a la diferencia existente en los ratios de supervivencia, de 17 % en los datos de este estudio frente a más de 35 % en los otros dos.

4.3.3 ANÁLISIS DE LA PREDICITIBILIDAD EN FUNCIÓN DEL INTERVALO DE ANÁLISIS

Tal y como se ha descrito en el apartado 1.2 y de acuerdo con las guías de resucitación [40], cada 2 min se debe detener la RCP para analizar el ritmo en un segmento libre de artefacto y determinar si el paciente deber ser desfibrilado o no. Debido a que minimizar las interrupciones de la RCP aumenta la supervivencia [60], los métodos de predicción del éxito de la desfibrilación deberían utilizar segmentos lo más cortos posibles para analizar el ritmo y tomar la decisión de si desfibrilar o no. De hecho, si el intervalo de análisis se pudiese reducir a 2-3 s, estos métodos se podrían aplicar durante las pausas para ventilación en la RCP 30:2, las cuales tienen una

duración de 4-6 s. Diferentes estudios han probado que es posible detectar con precisión estas pausas para ventilación usando la señal

Tabla 4.6. Análisis de la predicción del éxito de la desfibrilación para los dos criterios. Los resultados se muestran ordenados de mayor a menor en función del AUC y el punto óptimo (Youden's index) para el cual se reportan Se, Sp y BAC

Parámetro	AUC	Punto óptimo		Parámetro	AUC	Punto óptimo	
		BAC	Se/Sp			BAC	Se/Sp
FuzzyEn	0.852	80.0	83.3 / 76.7	FuzzyEn	0.844	78.6	83.7 / 73.5
SampEn	0.842	79.4	81.1 / 77.6	SampEn	0.837	79.0	75.0 / 83.0
MdS	0.839	78.0	81.7 / 74.4	MSI	0.816	76.1	81.5 / 70.7
MSI	0.838	78.4	82.2 / 74.5	MdS	0.816	76.3	81.5 / 71.0
MS	0.836	78.0	83.9 / 72.2	AMSA	0.816	76.4	83.7 / 69.2
PPA	0.833	77.6	87.2 / 68.1	MS	0.812	76.0	81.5 / 70.6
AMSA	0.829	77.9	83.3 / 72.6	PPA	0.788	74.6	82.6 / 66.7
PSA	0.829	77.3	90.0 / 64.6	PSA	0.781	73.5	88.0 / 58.9
ScE	0.812	75.5	87.8 / 63.2	ScE	0.748	70.3	84.8 / 55.8
AR	0.797	76.0	87.2 / 64.8	AR	0.739	70.6	88.0 / 53.1
ENRG	0.797	75.0	89.4 / 60.5	ENRG	0.735	70.7	85.9 / 55.5
RMS1	0.794	75.3	82.8 / 67.9	RMS1	0.735	69.4	79.3 / 59.5
RMS2	0.794	74.5	84.4 / 64.6	RMS2	0.734	69.4	79.3 / 59.5
MA	0.793	74.6	90.6 / 58.7	MA	0.734	69.6	79.3 / 59.8
SigInt	0.793	74.6	90.6 / 58.7	SigInt	0.734	69.6	79.3 / 59.8
LAC	0.765	71.4	75.6 / 67.3	WE	0.728	69.6	66.3 / 72.9
MP	0.764	71.0	72.8 / 69.3	CF	0.717	68.3	73.9 / 62.6
CP	0.759	71.0	73.3 / 68.6	LAC	0.701	65.5	78.3 / 52.8
DFA2	0.731	69.8	63.3 / 76.4	PF	0.698	66.7	57.6 / 75.7
Hu	0.729	69.1	71.1 / 67.1	MP	0.695	65.6	59.8 / 71.3
PF	0.724	70.0	76.1 / 63.9	Hu	0.691	65.4	59.8 / 71.0
CF	0.688	66.8	81.7 / 52.0	CP	0.686	64.7	67.4 / 62.0
WE	0.683	66.3	78.9 / 53.8	DFA2	0.652	63.7	52.2 / 75.2
SFM	0.658	62.8	54.4 / 71.1	DFA1	0.593	57.8	64.1 / 51.6
SpecEnt	0.644	61.6	61.7 / 61.6	SFM	0.544	55.4	22.8 / 88.0
DFA1	0.532	55.2	46.7 / 63.7	SpecEnt	0.534	54.3	54.3 / 54.2

(a) Recuperación de QRS

(b) Supervivencia del paciente

de IT de los DEAs e identificando la FV durante las mismas [192, 193]. Dado que la frecuencia dominante de la FV en humanos está en el rango 3-7 Hz, en la práctica son necesarios intervalos mínimos de 2-3 s para identificar de manera precisa que el ritmo del paciente es FV [194, 193, 195].

Con el objetivo de determinar la duración mínima del segmento ECG necesario para predecir el éxito de la desfibrilación, se calcularon los valores de FuzzyEn, SampEn y AMSA para diferentes intervalos de análisis, wl , de 5 a 2 s con decrementos de 0.5 s. En cada caso el número de muestras de señal empleado fue $N = 60 \cdot wl$. Su capacidad predictiva para ambos criterios de éxito de la desfibrilación se evaluó en términos de AUC.

La figura 4.8 muestra los resultados del análisis. Los valores de entropía permanecen estables a medida que el intervalo de análisis se reduce. La capacidad predictiva de FuzzyEn se mantuvo estable para ambos criterios en todos los intervalos de análisis con una variación de AUC inferior a 1 punto. SampEn, sin embargo, no es un buen predictor de supervivencia usando segmentos cortos de la FV, y mantiene su poder predictivo para la recuperación de ritmo con complejos QRS independientemente de la longitud del segmento. Por su parte, AMSA mantuvo capacidad predictiva para segmentos cortos, en línea con resultados obtenidos recientemente [85]. AMSA resultó ser peor predictor que FuzzyEn para ambos criterios y para cualquier longitud de segmento, superando a SampEn únicamente para el criterio clínico en segmentos cortos.

4.3.4 EVOLUCIÓN DE LA ENTROPÍA DURANTE LA PAUSA PREVIA A LA DESFIBRILACIÓN

Las pausas previas a la desfibrilación, en las que no hay compresiones torácicas, deberían ser lo más cortas posibles, ya que las interrupciones largas en la terapia de RCP han sido asociadas en la literatura con una menor probabilidad de desfibrilación exitosa [61] y un menor ratio de supervivencia [60]. Algunos estudios [196] indican que la FV puede mostrar deterioro durante la pausa previa a la desfibrilación reflejando la ausencia de suministro de oxígeno, pudiendo medirse este efecto mediante los parámetros PED. Con

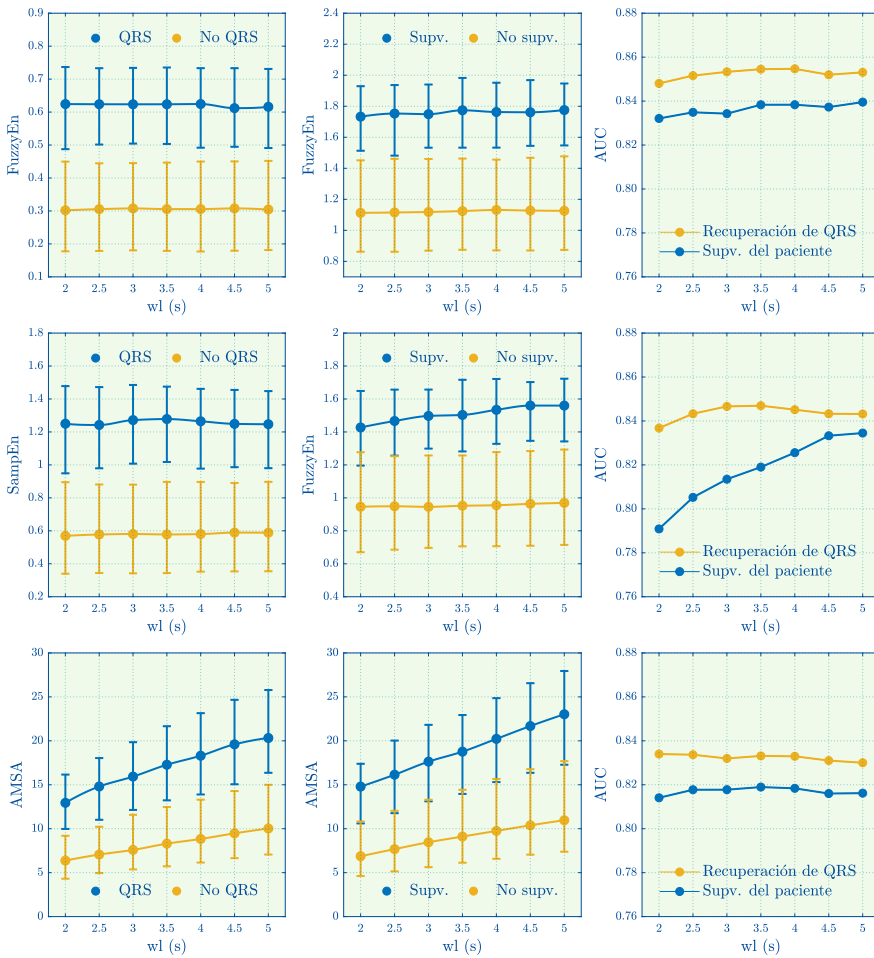


Figura 4.8. Valores de FuzzyEn (superior), SampEn (central) y AMSA (inferior) calculados utilizando diferentes longitudes de ventana (wl). Los valores de AUC para cada criterio en función de la longitud del segmento se muestran en los gráficos de la derecha. FuzzyEn y SampEn fueron calculados utilizando el par (m, r) óptimo obtenido para el segmento de 5 s tal y como se muestra en la Tabla 4.5.

el objetivo de cuantificar el deterioro de las entropías se analizó su evolución y se realizó un análisis de regresión.

Las 734 desfibrilaciones contaban como una duración mediana (percentil 10-90) de pausa previa de 21.8 (17.9-17.7) s. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = .003$) entre la duración de la pausa de los pacientes que sobrevivieron 20.5 (17.7- 28.4) s

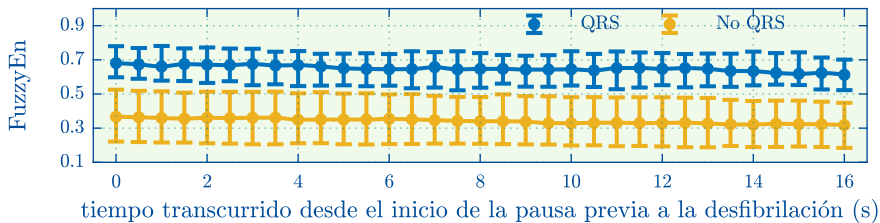
(92 desfibrilaciones de 246 pacientes) y los que no sobrevivieron 21.9 (18.0- 27.6) s (642 desfibrilaciones de 246 pacientes), en línea con resultados recientes [60].

La Figura 4.9 muestra la evolución de las entropías calculadas usando una longitud de segmento de 3 s y un intervalo entre valores de 0.5 s. Además se usó una definición distinta (m,r) de FuzzyEn/SampEn en función del criterio de éxito empleado. Eso explica los distintos valores de los parámetros observados en cada caso. Para ambos criterios y entropías se puede apreciar una clara diferencia entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas y una leve disminución del valor a lo largo de la pausa. La diferencia entre las dos clases se mantiene para pausas de hasta 16 s, lo cual muestra que, si se produce un deterioro en la dinámica de la FV durante la pausa previa a la desfibrilación, éste no se ve reflejado en el valor de entropía.

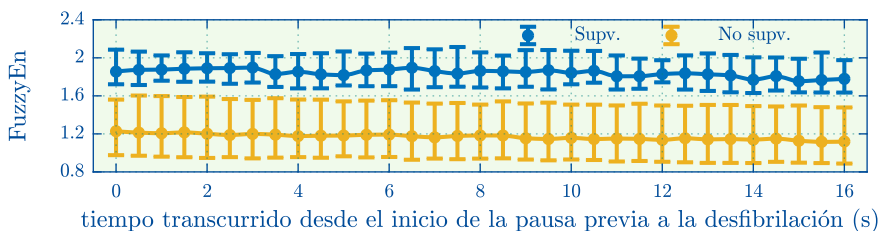
El análisis de regresión lineal con las tendencias de la Figura 4.9 se muestra en la tabla 4.7, indicándose su origen (punto de abscisa 0) y pendientes. Para todos los casos se muestra que los predictores separan correctamente ambas clases (orígenes diferentes). El deterioro de la dinámica de la FV medido por las entropías, aparte de ser muy pequeño, es similar para desfibrilaciones exitosas y no exitosas (pendientes similares). Por ejemplo, con FuzzyEn y el criterio eléctrico, para que un valor de entropía cayese de 0.664 (valor medio para caso exitoso) a 0.389 (valor medio para caso no exitoso) sería necesaria una pausa previa a la desfibrilación de 1 min y 25 s. Es decir, una pausa mucho mayor que las pausas típicas en PCREH de 10-30 s [60, 61].

Tabla 4.7. Análisis de regresión de la evolución de FuzzyEn y SampEn durante la pausa previa a la desfibrilación, desde el inicio de la pausa (interrupción de la RCP) hasta 16 s, calculados cada 0.5 s usando un intervalo de 3 s.

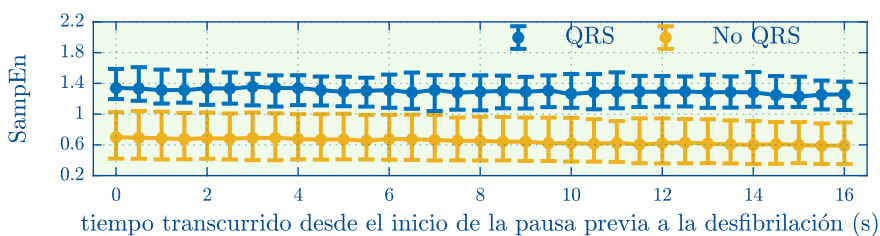
	Recuperación de QRS			Supervivencia del paciente		
	No	Si	p-val	No	Si	p-val
FuzzyEn						
Intercepto	0.389	0.664	<0.01	1.280	1.917	<0.01
Pendiente (min^{-1})	-0.167	-0.194	0.54	-0.398	-0.362	0.74
SampEn						
Intercepto	0.761	1.334	<0.01	0.866	1.417	<0.01
Pendiente (min^{-1})	-0.351	-0.385	0.72	-0.279	-0.432	0.15



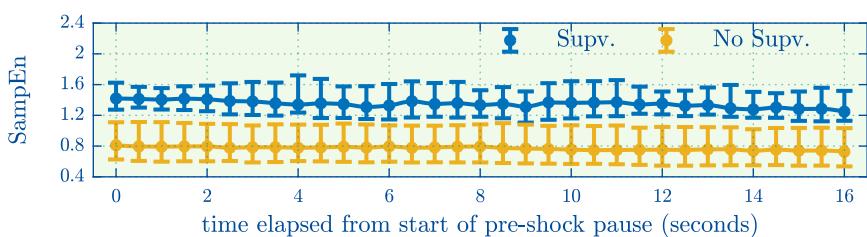
(a) FuzzyEn, Recuperación de QRS



(b) FuzzyEn, Supervivencia del paciente



(c) SampEn, Recuperación de QRS



(d) SampEn, Supervivencia del paciente

Figura 4.9. Evolución de las entropías durante la pausa previa a la desfibrilación para los diferentes criterio del éxito de la desfibrilación. El comienzo de la pausa previa a la desfibrilación se corresponde con $t = 0$ s. En todos los casos la entropía decrece (casi) linealmente a medida que el intervalo sin compresiones torácicas aumenta. Las entropías fueron calculadas cada 0.5 s utilizando intervalos de 3 s.

4.4 MODELOS MULTIPARAMÉTRICOS

Tanto los parámetros PED propuestos en la literatura y recogidos en el apartado 4.1 como los parámetros de entropía propuestos en el apartado 4.2 presentan una capacidad predictiva limitada. Estos parámetros, basados en el análisis ECG de la forma de onda de la FV, presentan unos valores máximos de AUC de 0.83.

Tal y como se ha descrito en el apartado 2.3, con el objetivo de obtener un mejor predictor se han propuesto numerosos métodos que combinan varios parámetros, aunque los resultados por el momento no son concluyentes. Algunos autores han logrado mejorar la capacidad predictiva [81, 100, 124, 139], mientras que en otros estudios [66, 101] la combinación de parámetros no ha mejorado la capacidad predictiva. Esto es debido a que, a pesar de que los métodos de cálculo de los parámetros y las transformaciones que se realizan sobre la señal FV son distintos, la mayoría de los parámetros PED dependen directamente de la amplitud de la FV. La amplitud de la FV aporta información sobre el estado del miocardio del paciente [197], y muchos de los PED codifican de alguna manera la información de amplitud de la señal. Esta hipótesis explicaría las recientes aportaciones [101] que confirman que la combinación de múltiples parámetros no mejora significativamente la predicción del éxito de la desfibrilación.

En este apartado se ha realizado un análisis de correlación para todas las combinaciones de parámetros y posteriormente se ha desarrollado un clasificador binario multiparamétrico para evaluar si la combinación de varios parámetros PED mejora la predicción del éxito de desfibrilación. Para ello, se utilizó el subconjunto de la BDEO descrito en el apartado 4.3.

4.4.1 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN

Para este estudio se utilizaron 26 parámetros, los recopilados en el apartado 4.1 y las dos medidas de entropía que mejores resultados han dado (FuzzyEn y SampEn) de entre las propuestas en el apartado 4.2. Se calculó la matriz de correlación y se determinaron los p-valores para la hipótesis nula de que no existe relación entre

variables, y se consideró que para $p < .01$ la correlación es significativa.

La Figura 4.10 muestra los coeficientes de correlación de Pearson obtenidos entre parámetros, así como la matriz de p-valores. Se observan valores altos de correlación ($p < .01$) entre los buenos

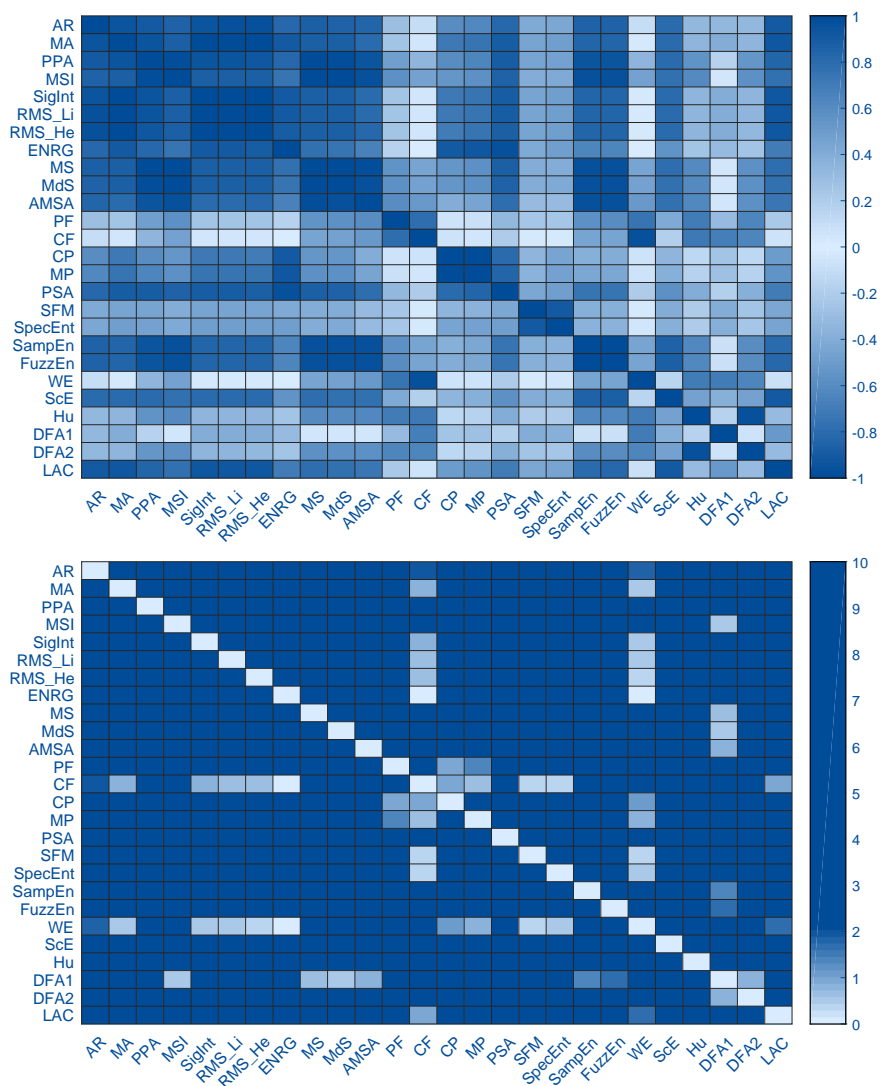


Figura 4.10. Matriz de correlación para los parámetros PED (superior) y p-valores (inferior).

predictores del éxito de la desfibrilación, por ejemplo: AR, MA, PPA, MSI, SigInt, RMS, MS, MdS, AMSA, SampEn/FuzzyEn, ScE y LAC. En todos los casos se puede demostrar (ver descripción analítica en secciones 2.2.2 y 4.2) que los parámetros son homogéneos con la amplitud de la FV. Un parámetro PED puede definirse como una transformación $T\{\cdot\}$ que devuelve un valor al aplicarla a la señal FV, $x(n)$. La dependencia de cada parámetro PED con la amplitud puede representarse mediante el siguiente modelo:

$$T\{k \cdot x\} = k^\alpha \cdot T\{x\} \quad (4.15)$$

donde α indica el grado de homogeneidad de dicho parámetro respecto de la amplitud. Por ejemplo, los valores son $\alpha = 1$ para AMSA, por ser proporcional a la amplitud espectral de la FV, y $\alpha = 2$ para LAC, calculado a partir de su autocorrelación (2.2.2).

La Tabla 4.8 muestra los valores de AUC calculados a partir de la señal de FV normalizada, es decir, eliminando la dependencia con la amplitud. Los parámetros PED dependientes de la amplitud ($\alpha \neq 0$), que eran los mejores predictores, obtienen para la FV normalizada valores significativamente inferiores, por debajo de 0.75. En el caso de AMSA el AUC pasa de 0.829 para la FV a 0.584 para la FV normalizada en amplitud. Es decir, la información de la amplitud es determinante en la predicción del éxito de la desfibrilación. Sin embargo, los parámetros PED no dependientes de la amplitud ($\alpha = 0$), no varían significativamente su AUC por la normalización de la amplitud. Estos resultados confirman la importancia de la amplitud de la FV para el cálculo de los parámetros PED.

4.4.2 CLASIFICADOR MULTIPARAMÉTRICO PARA PED

A partir de los parámetros de la tabla 4.6(a) se desarrolló un clasificador binario multiparamétrico basado en regresión logística, identificando los conjuntos de parámetros óptimos para la discriminación. Para diseñar el clasificador, se empleó un esquema de validación cruzada dejando un paciente fuera, y tomando como función objetivo minimizar el BER.

La Figura 4.11 muestra el BER para la mejor combinación de parámetros del clasificador en función del número de parámetros.

Tabla 4.8. Análisis ROC de los 26 parámetros PED utilizando segmentos de 5 s para FV normalizada, es decir, suprimiendo la información de la amplitud.

Parámetro	AUC	Se	Sp	BER
FuzzyEn	0.637	73.6	50.8	0.378
SampEn	0.662	69.7	57.7	0.363
MdS	0.679	72.4	60.2	0.337
MSI	0.674	74.1	57.2	0.344
MS	0.667	74.9	54.9	0.351
PPA	0.698	68.6	61.9	0.348
AMSA	0.584	72.0	46.4	0.408
PSA	0.674	70.1	58.4	0.358
ScE	0.747	78.8	60.1	0.306
AR	0.599	71.9	50.2	0.389
ENRG	0.554	77.2	32.1	0.454
RMS_Li	0.560	73.7	38.5	0.439
RMS_He	0.559	72.7	39.5	0.439
MA	0.557	72.0	39.2	0.444
SigInt	0.557	72.0	39.2	0.444
LAC	0.544	66.3	42.6	0.456
MP	0.542	85.7	24.6	0.448
CP	0.553	67.4	43.4	0.446
DFA2	0.753	63.4	77.2	0.297
Hu	0.740	70.5	67.8	0.308
PF	0.730	77.3	64.5	0.291
CF	0.689	79.3	54.3	0.332
WE	0.681	86.8	45.2	0.340
SFM	0.649	54.9	69.7	0.377
SpecEnt	0.632	63.2	58.6	0.391
DFA1	0.550	49.8	61.8	0.442

Los mejores resultados se dan al combinar 5 parámetros (AR, CF, SpecEnt, FuzzyEn, LAC) pero mejoran el BER en menos de 2.5 puntos respecto a usar únicamente el mejor parámetro PED.

Los resultados obtenidos en este estudio apoyan las conclusiones de otros autores [66, 101] ya que no se han hallado beneficios en la combinación de parámetros basados en el análisis ECG de la forma de onda de la FV. El análisis de correlación y dependencia de

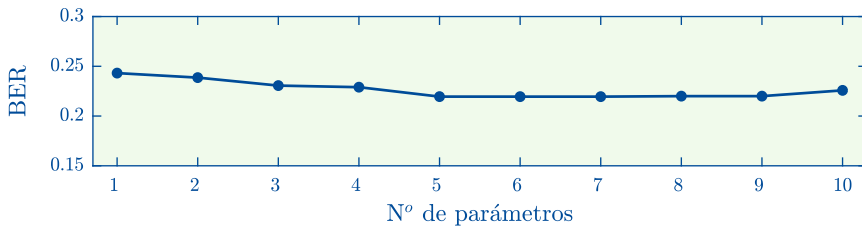


Figura 4.11. BER mínimo para la mejor combinación de parámetros PED en función del número de parámetros

la amplitud del apartado anterior explica por qué la combinación de parámetros mejora muy marginalmente la predicción. En gran medida la predictibilidad del éxito de la desfibrilación está asociada a la amplitud de la FV, como medida subrogada del estado del miocardio. Los parámetros PED individuales introducen pequeñas mejoras asociadas a la regularidad de la señal (FuzzyEn/MSI) o a sus componentes frecuenciales más altas (AMSA, MdS), pero dichas mejoras no se combinan de forma eficiente. Aquellos parámetros que no incorporan información de la amplitud (SFM o SpecEn) son malos parámetros PED.

4.5 CONCLUSIONES

En este capítulo se ha desarrollado el objetivo 2 descrito en el apartado 2.6. En primer lugar se han propuesto nuevos parámetros o combinaciones de parámetros PED que mejorasen la capacidad predictiva de los ya existentes. En segundo lugar se han evaluado dichos métodos como predictores de la supervivencia del paciente. Para ambos objetivos se han utilizado dos subconjuntos distintos de la base BDEO.

Los parámetros presentados en la literatura y recogidos en el apartado 2.2.2, evaluados en un subconjunto de la base BDEO de 419 desfibrilaciones de 163 pacientes, presentan un AUC máximo de 0.81 (apartado 4.1). En el apartado 4.2 se han presentado 6 medidas de entropía como parámetros PED, presentando FuzzyEn y SampEn mejor capacidad predictiva que los parámetros previos, tanto en términos de AUC como de BER. FuzzyEn ha resultado ser el mejor

parámetro predictor con un AUC de 0.83, dos puntos superior al resto de parámetros presentados en la literatura.

En un segundo análisis, con una base más amplia del conjunto BDEO, se ha analizado el valor de los parámetros para la predicción de la supervivencia del paciente. FuzzyEn ha resultado nuevamente el mejor predictor para ambos criterios, con un AUC para recuperación de QRS y supervivencia de 0.85 y 0.84, respectivamente. Superior a AMSA en 2 puntos para recuperación de QRS y en 3 puntos para supervivencia.

Con el objetivo de incrementar la capacidad predictiva de los parámetros PED, en el apartado 4.4 se ha implementado un clasificador binario multiparamétrico basado en regresión logística que identifica los conjuntos de parámetros con mayor capacidad predictiva. Se ha observado que FuzzyEn se incluye en el modelo con mejores resultados, que combina 5 parámetro PED. Sin embargo dicha combinación únicamente reducía el BER en 2.5 puntos respecto a un único parámetro. Esto se debe a que estos parámetros son altamente dependientes de la amplitud y están fuertemente correlacionados entre ellos. Esta dependencia de la amplitud es la que les hace ser buenos parámetros predictores, ya que la amplitud de la FV contiene información importante sobre el estado metabólico del paciente [91], pero los cálculos o transformaciones necesarias para calcular cada parámetro aportan poca información adicional. Los resultados obtenidos al implementar modelos multiparamétricos coinciden con estudios previos [101] que muestran que la combinación de parámetros no mejora significativamente los modelos uniparamétricos.

Dentro de los parámetros propuestos en este capítulo, FuzzyEn ha mejorado en 2-3 puntos la capacidad predictiva del éxito de la desfibrilación, tanto para recuperación de QRS como para supervivencia. Sin embargo, la combinación de más parámetros basados en el análisis de la forma de onda de la FV no mejora la capacidad predictiva. Se ha identificado la dependencia con la amplitud de la FV como el factor determinante en la capacidad de discriminación de los PED. Los niveles de discriminación logrados son mejorables. Por ello, a fin de mejorar la capacidad predictiva

de los sistemas actuales es necesario buscar otras alternativas como podría ser la integración de medidas subrogadas de perfusión y del estado del miocardio como el EtCO₂, que en estudios recientes ha sido propuesto como predictor del éxito de la desfibrilación.

5 | MODELOS PED BASADOS EN LA COMBINACIÓN ECG Y CAPNOGRAMA

En este capítulo se evalúa el valor añadido de la capnografía a los parámetros PED basados en el análisis de la forma de onda de la FV para predecir el éxito de la desfibrilación. En la sección 5.1 se introduce el concepto de Capnografía y la medida del EtCO₂. En la sección 5.2 se analizan las aplicaciones del capnograma como parámetro PED. En la sección 5.3 se presentan los dos subconjuntos de la base BDROC utilizados en este estudio y las métricas de la calidad de la RCP analizadas. En la sección 5.4 se describen los métodos de cálculo de los parámetros PED de la FV, AMSA y FuzzyEn, y de MEtCO₂ calculado de la capnografía, así como los análisis estadísticos realizados y el clasificador de regresión logístico implementado. A continuación, en la sección 5.5 se presentan los resultados obtenidos y se comparan con los de otros estudios previos. Finalmente, en la sección 5.6, se exponen las principales conclusiones de este capítulo.

5.1 CAPNOGRAFÍA

La capnografía es la medida continua del CO_2 expirado, y proporciona una medida continua y no invasiva que permite monitorizar los ciclos de ventilación de un paciente en PCREH. Cambios en el metabolismo, circulación o ventilación del paciente conllevan cambios en la señal de CO_2 y por consiguiente en el EtCO_2 . Por ello diversos estudios han concluido que el nivel de EtCO_2 está relacionado con el flujo sanguíneo del paciente [150], la calidad de la RCP, el RCE y la supervivencia [150, 152, 154]. Por consiguiente, instituciones como la AHA o el ERC recomiendan la motorización de la capnografía para verificar la correcta colocación del TET, monitorizar la calidad de la RCP y utilizar el nivel de EtCO_2 como indicador de RCE [23, 168, 40, 38].

El EtCO_2 fue propuesto por primera vez en 2012 como predictor del éxito de la desfibrilación [81], dado su potencial como medida subrogada de perfusión. Por consiguiente en este capítulo se plantean modelos PED combinados que incluyen parámetros de la FV y de la señal de CO_2 . Tras analizar los antecedentes en la utilización del capnograma en modelos PED, se plantea un modelo combinado del nivel de EtCO_2 con dos parámetros FV (AMSA y FuzzyEn) y se evalúa con la base de estudio descrita en el apartado 3.2 con el objetivo de analizar el valor añadido del capnograma en modelos PED.

5.2 APLICACIÓN DEL CAPNOGRAMA EN LA PREDICCIÓN DEL ÉXITO DE LA DESFIBRILACIÓN

Las propuestas de utilización del EtCO_2 como predictor del éxito de la desfibrilación son realmente recientes. Shandilya et al. [81] evaluaron si el añadir información del EtCO_2 a un modelo de predicción del éxito de la desfibrilación basado en parámetros de la FV podría mejorar la capacidad predictiva. Definieron la desfibrilación exitosa asociada a complejos QRS sostenidos con $f < 150 \text{ min}^{-1}$ con evidencia de RCE en un intervalo superior a 15 s. Para el estudio, definieron dos modelos, uno basado únicamente en parámetros de la FV y un segundo modelo en el que se combinaban

parámetros de la FV con el valor del EtCO₂. Para el primer modelo, la base se compuso de 90 desfibrilaciones, de las cuales 34 fueron exitosas y 56 no exitosas. Mientras que para el segundo modelo, se seleccionó un subconjunto en los que el EtCO₂ estaba disponible, compuesto por 48 desfibrilaciones, 20 exitosas y 28 no exitosas.

La mejor combinación de parámetros del ECG, compuesta de 6 a 10 parámetros, obtuvo un AUC de 0.85. Al añadir información del EtCO₂, únicamente para el subconjunto de 48 desfibrilaciones, el AUC se incremento en 9 puntos. Las conclusiones del estudio apoyaron el hecho de que la incorporación del EtCO₂ incrementaba la capacidad predictiva de la señal ECG. El número de casos de la base de prueba limita la validez de las conclusiones.

En un estudio más reciente, Savastano et al. [79] basándose en la relación entre la calidad de la RCP y la receptividad de la FV a la desfibrilación, proponen por primera vez la utilización del EtCO₂ como parámetro PED independiente. Para realizar el estudio seleccionaron únicamente aquellas desfibrilaciones asociadas a ritmo FV o TV, con la señal CO₂ no artefactada por las compresiones. De acuerdo con los criterios anteriores, la base de datos se compuso de 62 pacientes con 207 desfibrilaciones, de las cuales 130 fueron exitosas y 77 no exitosas. La señal de CO₂ fue adquirida haciendo uso de la tecnología Microstream. El sensor situado en la línea de salida del aire espirado, proporciona automáticamente desde el momento en que el paciente es intubado, el valor medio de EtCO₂ por minuto. Todos los pacientes que componen el estudio fueron ventilados mecánicamente de acuerdo con las recomendaciones de las guías actuales.

La variable METCO₂₆₀ que utilizaron en el estudio, la definieron como el valor medio de EtCO₂ correspondiente al minuto previo a la desfibrilación. Consideraron como desfibrilación exitosa aquella que en los 60 s posteriores a la desfibrilación, el ritmo revertía a un ritmo organizado. De acuerdo con la definición de Koster et al. [77], consideraron como ritmo organizado aquel con al menos dos complejos QRS sostenidos con una separación menor o igual a 5 s. Para el análisis de METCO₂₆₀ consideraron tres terciles: METCO₂₆₀ < 20 mmHg, 20 mmHg < METCO₂₆₀ ≤ 31 mmHg y METCO₂₆₀ > 31 mmHg, para los que encontraron una diferencia

estadísticamente significativa en el porcentaje de desfibrilaciones exitosas y no exitosas. Mostraron que el valor METCO₂ de 27 mmHg proporcionaba la mejor combinación de Se y Sp, y del análisis ROC obtuvieron un AUC de 0.67 para METCO₂. Por otro lado, indicaron que un valor de EtCO₂ inferior a 7 mmHg estaba asociado a una desfibrilación no exitosa, mientras que un valor EtCO₂ superior a 45 mmHg se asociaba a una desfibrilación exitosa. Como conclusión, el estudio demuestra que el EtCO₂, medido en el minuto previo a la desfibrilación, puede ayudar a predecir la efectividad de la desfibrilación.

En un estudio más reciente, Azeli et al.[198] analizaron la correlación entre el EtCO₂ y AMSA y su variación. Para llevar a cabo este estudio se analizó un paciente en PCREH, varón de 67 años, atendido por el SVB del SEM de Cataluña y tratado con un DEA Corpuls3. El paciente fue intubado y el valor de EtCO₂ se extrajo en el intervalo de pausa de compresiones, las cuales fueron suministradas mecánicamente haciendo uso del dispositivo LUCAS. El estudio concluyó que existe una correlación positiva entre AMSA y EtCO₂, y se confirmó que AMSA aporta información sobre el estado metabólico del miocardio y que el EtCO₂ es un indicador de la perfusión coronaria y del gasto cardíaco durante la RCP. De ahí que el análisis en tiempo real de las variaciones de los parámetros de la FV con EtCO₂, podría ayudar a encontrar el instante óptimo de desfibrilación y con ello evitar intentos de desfibrilación estériles.

5.3 MATERIALES

La base utilizada en este trabajo fue la base BDROC, ya descrita en el apartado 3.2. En la tabla 5.1 se muestra la composición de la base BDROC y de un subconjunto formado por las primeras desfibrilaciones de cada episodio, junto con el desglose de la base según el orden de la desfibrilación.

Dado que la RCP previa a la desfibrilación puede influir en el éxito de la misma, se evaluaron las principales métricas RCP en el minuto previo a la desfibrilación para incorporarlas como covariables en los análisis. Mediante la señal de profundidad de compresión obtenida de los parches de asistencia a la RCP, se marcaron las

Tabla 5.1. Composición de la base BDROC, indicando el número de desfibrilaciones exitosas y no exitosas para todo el conjunto de la base y el subconjunto formado por las primeras desfibrilaciones de cada episodio. El número de pacientes se indica en paréntesis. Análogamente, se muestra un desglose para las desfibrilaciones sucesivas.

Base BDROC	Desfibrilaciones		
	Exitosas	No exitosas	Total
Todas las desfibrilaciones	196 (138)	318 (138)	514 (214)
1º desfibrilaciones	33 (33)	42 (42)	75 (75)
<i>Desglose de la base:</i>			
2º desfibrilaciones	45 (45)	51 (51)	96 (96)
3º desfibrilaciones	34 (34)	52 (52)	86 (86)
4º desfibrilaciones	30 (30)	43 (43)	73 (73)
5º desfibrilaciones	15 (15)	32 (32)	47 (47)

compresiones mediante un detector de picos con un umbral de profundidad mínimo de 15 mm. Por cada compresión se obtuvo la profundidad y el instante de la compresión, así como los valores medios de profundidad y frecuencia de las compresiones, PC y CR respectivamente. En la Figura 5.1 se muestran las compresiones identificadas en la señal de profundidad de compresión mediante líneas rojas discontinuas. Sobre la señal CO₂ se detectaron de manera automática las ventilaciones, definiendo así la frecuencia asociada a las ventilaciones, RV. Para ello se utilizó un algoritmo automático desarrollado en Aramendi et al. [199], el cual resulta muy preciso incluso en presencia de compresiones torácicas. El inicio de cada espiración se indica en la figura mediante un triángulo verde. Una vez detectadas las ventilaciones, se definió el valor de EtCO₂ de cada ventilación como el máximo valor de CO₂ al final de la fase de espiración, tal y como se muestra en la Figura 5.1.

En la Tabla 5.2 se muestra una comparativa de las distribuciones de las variables de calidad de la RCP para desfibrilaciones exitosas y no exitosas, y el valor p para cada variable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para RV y RC, pero PC fue significativamente mayor en el caso de las desfibrilaciones no exitosas,

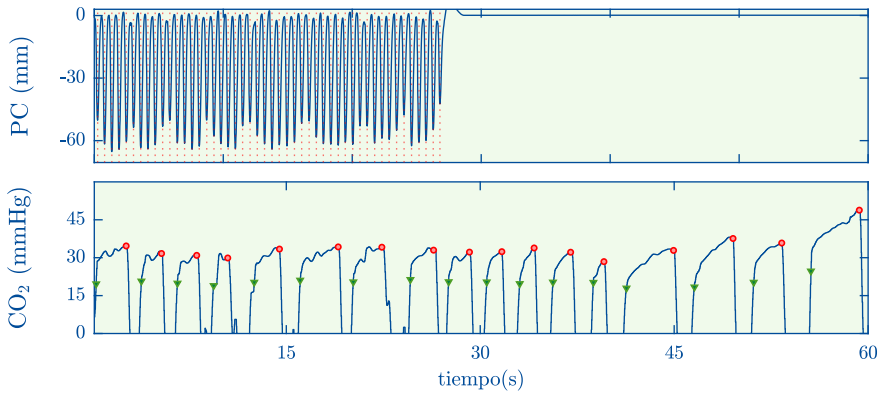


Figura 5.1. Ejemplo de anotación de las métricas de RCP. Se muestran un intervalo de 60 s de las señales de profundidad de compresión y CO_2 durante un intervalo de compresiones (0-30 s) y un intervalo libre de artefacto (30-60 s). Sobre la señal de profundidad de compresión se han anotado las compresiones con líneas rojas discontinuas. En la señal CO_2 se indica con un triángulo verde el inicio de la espiración, detectado de manera automática. El nivel de EtCO_2 para cada ventilación, se indica con un punto rojo. Las métricas de RCP para este ejemplo son: $\text{RV} = 20 \text{ min}^{-1}$, $\text{RC} = 107.14 \text{ min}^{-1}$ y $\text{PC} = 5.8 \text{ cm}$.

Tabla 5.2. Distribución de los parámetros de calidad de RCP para todas las desfibrilaciones que componen la base BDROC y para el subconjunto de las primeras desfibrilaciones. Las abreviaturas son: RV (frecuencia de ventilaciones), RC (frecuencia de compresiones) y PC (profundidad de compresión).

	Todas las desfibrilaciones			Primeras desfibrilaciones		
	Exitosa	No exitosa	p	Exitosa	No exitosa	p
RV (min^{-1})	10.0 (7.0–12.0)	9.0 (7.0–12.0)	>0.05	9.0 (5.7–10)	8.0 (6.0–9.0)	>0.05
RC (min^{-1})	107 (100–115)	107 (100–115)	>0.05	109 (100–115)	107 (100–114)	>0.05
PC (cm)	4.7 (4.1–5.2)	4.9 (4.3–5.4)	<0.05	4.4 (3.9–5.0)	5.0 (4.4–5.4)	<0.05

tanto para todas las desfibrilaciones como para el subconjunto de primeras desfibrilaciones.

5.4 MODELOS PED BASADOS EN PARÁMETROS VF Y EtCO_2

Se plantearon modelos univariable y multivariable para evaluar el potencial de la señal de CO_2 como predictor del éxito de la

desfibrilación. Para ello, se combinaron dos parámetros de la FV, AMSA y FuzzyEn, junto con información de la señal de CO₂.

5.4.1 PARÁMETROS PED

Se calcularon los tres parámetros PED: MEtCO₂, AMSA y FuzzyEn. MEtCO₂ se definió como la mediana de los valores de EtCO₂ en el intervalo de análisis de 1 min previo a la desfibrilación, tal y como se observa en la Figura 5.2. Los valores de MEtCO₂ obtenidos de las anotaciones manuales se compararon con los obtenidos de manera automática, obteniéndose un error en términos de mediana (RIC), -1 (-3 – 0) mmHg. AMSA y FuzzyEn se calcularon utilizando un intervalo de análisis de 2 s previos a la desfibrilación. En la Figura 5.2 se indican los intervalos de análisis del ECG con un rectángulo discontinuo.

5.4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las distribuciones de las métricas de calidad de la RCP, MEtCO₂, AMSA y FuzzyEn se reportaron en términos de mediana (RIC) para las desfibrilaciones exitosas y no exitosas, ya que no pasaron la prueba de normalidad Anderson-Darling. Se compararon las distribuciones para las desfibrilaciones exitosas y no exitosas mediante la prueba de Mann-Whitney, y las diferencias se consideraron significativas para $p < 0.05$.

Se realizaron dos análisis por separado, uno para todas las desfibrilaciones que componen la base BDROC, y otro para el subconjunto formado únicamente por la primera desfibrilación de cada paciente.

Para el conjunto de todas las desfibrilaciones se dividió la base por pacientes, utilizando el 60 % de los pacientes para desarrollar los modelos del clasificador basado en regresión logística y el 40 % para evaluarlo. El proceso se repitió 100 veces con particiones aleatorias para estimar la distribución estadística de las métricas de evaluación. En el conjunto de todas las desfibrilaciones los pacientes contribuyen con más de una desfibrilación, que se tomaron como medidas repetidas. Para ello se emplearon modelos lineales generalizados

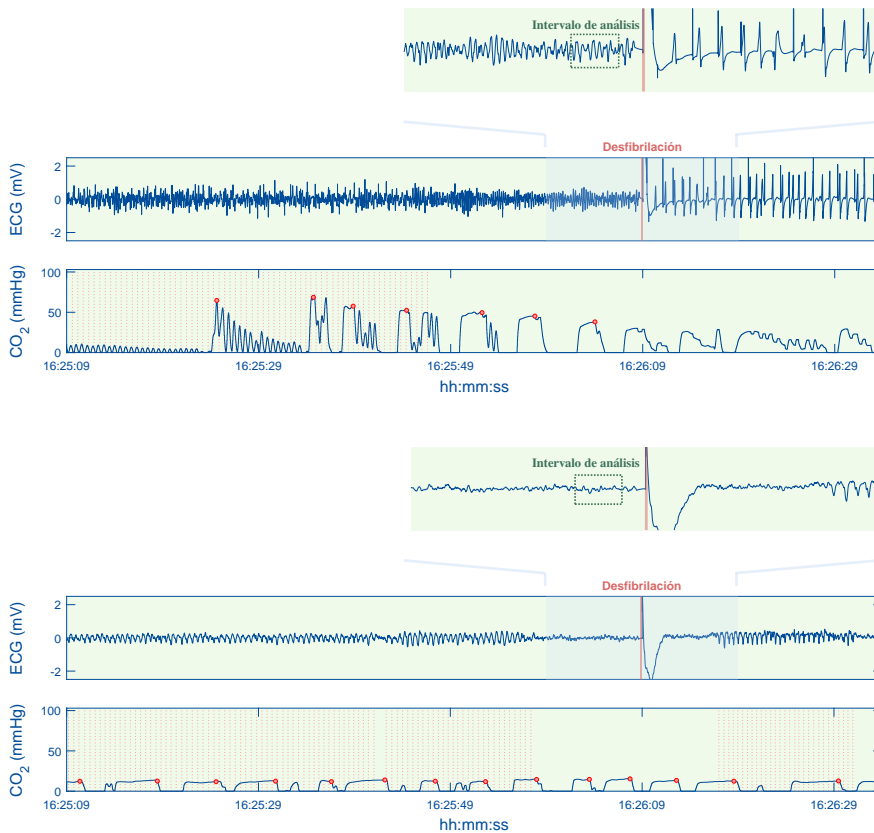


Figura 5.2. Ejemplos representativos de dos desfibrilaciones, una exitosa (superior) y una no exitosa con FV refractaria (inferior). AMSA y FuzzyEn, se calcularon en un intervalo de análisis de 2 s, dejando 1 s de guarda antes de la desfibrilación. $MEtCO_2$ y las métricas de la RCP se calcularon en el intervalo de 1 min previo a la desfibrilación. Las compresiones torácicas obtenidas de la señal PC se indican como líneas rojas verticales discontinuas, y los valores de $EtCO_2$ para cada ventilación como puntos rojos.

con correlación entre medidas, mediante ecuaciones de estimación generalizadas [200].

Los resultados se evaluaron en términos de Se, Sp y AUC. El punto óptimo en la curva ROC se determinó utilizando el índice de Youden [87].

5.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La Figura 5.3 compara las distribuciones de los parámetros PED para desfibrilaciones exitosas y no exitosas, tanto para todas las desfibrilaciones (superior) como para el subconjunto de las primeras desfibrilaciones (inferior). Los parámetros FV muestran diferencias estadísticamente significativas entre desfibrilaciones exitosas y no exitosas para ambos casos. Aunque MEtCO_2 resultó superior para desfibrilaciones exitosas en ambos casos, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para el subgrupo de primeras desfibrilaciones. Para este subgrupo la mediana (RIC) de MEtCO_2 fue 31.0 (22.5–50.3) mmHg para desfibrilaciones exitosas, y 25.0 (11.3–34.5) mmHg para desfibrilaciones no exitosas ($p < .05$).

La proporción de desfibrilaciones exitosas y no exitosas para tres rangos de MEtCO_2 se muestra en la Figura 5.4. Los valores de MEtCO_2 por debajo de 20 mmHg, asociados a RCP de baja calidad [31, 158], cuentan con una proporción de desfibrilaciones exitosas del 25 %. Los valores por encima de 40 mmHg, asociados a RCE [158], tienen una proporción superior al 60 %.

Todas las primeras desfibrilaciones con un valor de MEtCO_2 inferior a 11 mmHg ($n = 10$) fueron no exitosas. Este valor es similar al obtenido por Savastano et al. [79], y confirma que un valor de MEtCO_2 en torno a 10 mmHg podría ser utilizado como indicador para continuar con la RCP y retrasar la desfibrilación. Estos resultados coinciden con las guías de resucitación Europeas [30] y Americanas [158] que recomiendan el valor mínimo de 10 mmHg como indicador de RCP de buena calidad.

El 60 % de las desfibrilaciones con MEtCO_2 superior a 40 mmHg ($n = 22$) resultaron exitosas. Este umbral es considerablemente superior al de 31 mmHg propuesto por Savastano et al. [79]. Esto podría deberse a que se producen diferencias en la medida del EtCO_2 cuando se utilizan diferentes dispositivos, en cuyo caso no sería posible establecer valores de corte universales.

La Tabla 5.3 resume los resultados de los análisis univariable y multivariable realizados para los conjuntos de todas las desfibrilaciones y para el subconjunto de las primeras desfibrilaciones.

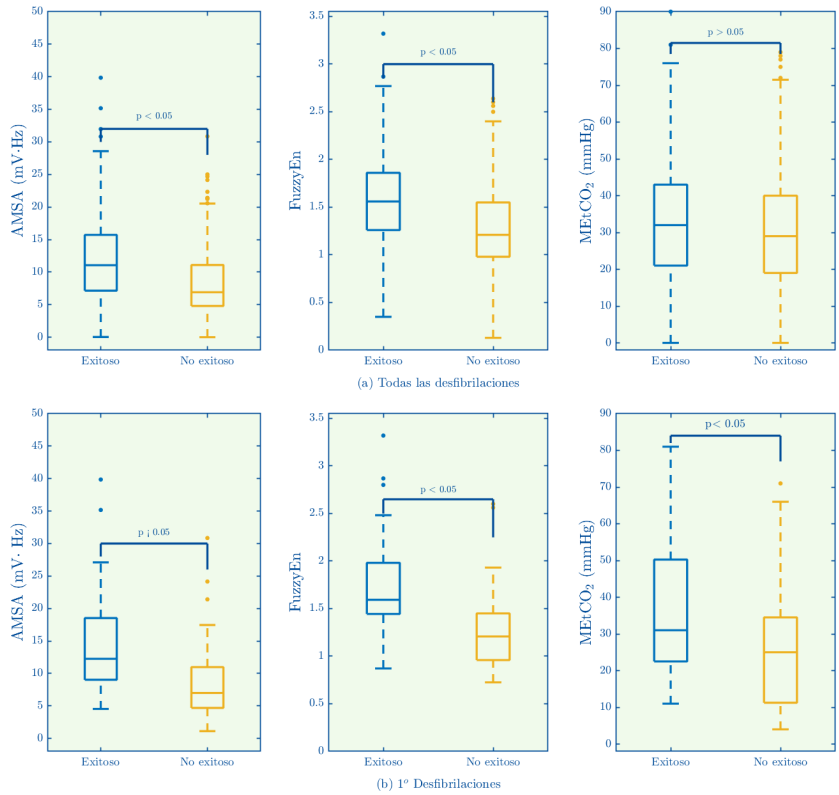


Figura 5.3. Distribuciones de los predictores del éxito de la desfibrilación. Para todas las desfibrilaciones (superior) y para el subconjunto de las primeras desfibrilaciones (inferior).

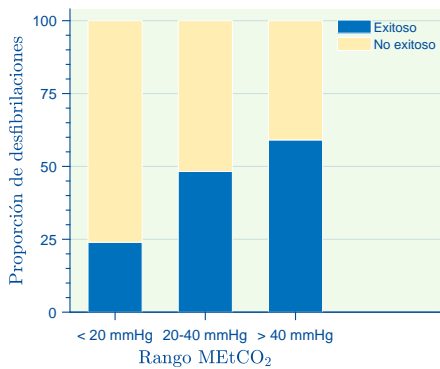


Figura 5.4. Distribuciones de las primeras desfibrilaciones como exitosas o no exitosas para tres intervalos de MEtCO₂ representativos

Tabla 5.3. Análisis de curva ROC para los cuatro predictores individuales y para la combinación de los parámetros de la FV, MEtCO₂ y PC cuando cada uno de ellos individualmente es significativo. Todos los parámetros fueron significativos con $p < .05$ excepto MEtCO₂ para todas las desfibrilaciones, por lo que no se dan los resultados de la combinación de MEtCO₂ para todas las desfibrilaciones. Se reportan los resultados en términos de mediana (RIC) para las distribuciones de AUCs, Se y Sp.

	Base BDROC					
	Todas las desfibrilaciones			Primeras desfibrilaciones		
	AUC	Se (%)	Sp (%)	AUC	Se (%)	Sp (%)
Univariable						
AMSA	0.75 (0.72–0.75)	79.8 (71.4–85.5)	63.2 (58.5–71.6)	0.76 (0.72–0.82)	82.1 (76.2–88.4)	59.9 (52.9–64.7)
FuzzyEn	0.75 (0.73–0.77)	73.6 (67.1–78.8)	69.4 (64.1–75.6)	0.77 (0.73–0.82)	83.0 (78.1–89.5)	62.5 (58.8–70.6)
MEtCO ₂	0.54 (0.51–0.57)*	48.1 (42.0–69.3)	66.1 (43.3–72.1)	0.66 (0.60–0.71)	69.1 (57.9–86.5)	53.0 (38.3–64.7)
CD	0.58 (0.56–0.60)	56.2 (34.6–75.7)	62.7 (42.2–82.8)	0.65 (0.61–0.72)	76.9 (53.8–92.3)	58.8 (35.3–85.3)
Multivariable						
AMSA+CD	0.75 (0.73–0.77)	78.5 (72.1–84.3)	63.7 (59.2–70.3)	0.76 (0.72–0.81)	69.2 (61.5–84.6)	82.4 (70.6–88.2)
AMSA+MEtCO ₂	-	-	-	0.79 (0.75–0.85)	85.1 (81.2–89.8)	60.7 (52.9–67.6)
AMSA+MEtCO ₂ +CD	-	-	-	0.82 (0.77–0.86)	92.3 (84.6–96.2)	70.6 (64.7–82.4)
FuzzyEn+CD	0.76 (0.73–0.78)	79.5 (75.8–82.2)	65.1 (60.6–69.2)	0.80 (0.74–0.85)	84.6 (76.9–92.3)	76.5 (70.6–82.4)
FuzzyEn+MEtCO ₂	-	-	-	0.83 (0.78–0.88)	85.9 (80.5–91.6)	65.4 (58.8–70.6)
FuzzyEn+MEtCO ₂ +CD	-	-	-	0.83 (0.78–0.88)	84.6 (76.9–92.3)	82.4 (70.6–88.2)

Los parámetros de la FV, AMSA y FuzzyEn, fueron significativos ($p < .05$) tanto para el subconjunto de primeras desfibrilaciones como para la base completa. Los AUCs obtenidos para AMSA y FuzzyEn se corresponden con resultados previos que están en el rango 0.60-0.85 [130, 103, 112, 81, 85, 84] superando FuzzyEn ligeramente a AMSA, aunque los AUCs fueron muy similares. En los análisis multivariable AMSA no fue significativo al combinarlo con FuzzyEn, confirmando los resultados del Capítulo 4, por lo que ambos parámetros se combinaron por separado.

El análisis univariable muestra que el AUC para MEtCO₂ fue 0.66 para las primeras desfibrilaciones, similar al obtenido por Savastano et al. [79] para todas las desfibrilaciones (AUC de 0.67). Sin embargo, en nuestros datos el AUC para todas las desfibrilaciones fue de 0.54, es decir que MEtCO₂ solo tendría capacidad predictiva en las primeras desfibrilaciones. Esto puede deberse a que los valores de EtCO₂ se ven afectados por muchos factores en FV recurrente y PCREH prolongada. Algunos de ellos podrían ser: la calidad de la RCP, tipo de RCP (ventilaciones manuales/mecánicas y compresiones manuales/mecánicas), ratio

de ventilación, ubicación de las compresiones en el esternón o tratamiento farmacológico [201, 202]. En este caso, la base BDROC presenta una frecuencia de compresiones y un ratio de ventilaciones similar para desfibrilaciones exitosas y no exitosas. No obstante, la profundidad de las compresiones fue significativamente mayor para las desfibrilaciones no exitosas. Además, las diferencias que puedan existir en las compresiones torácicas manuales pueden ser debidas a cambios de rescatador, lo cual puede afectar a la posición de las manos en el tórax y a la calidad de la RCP. En Savastano et al. [79] los pacientes fueron ventilados y reanimados mecánicamente, por lo que no había diferencias en la calidad de la RCP, lo cual podría explicar por que $MEtCO_2$ resultó un buen predictor para todas las desfibrilaciones que componían el estudio.

Para el análisis multivariable con todas las desfibrilaciones sólo se combinó PC con los PED de la FV, observando que incrementaba su AUC en escasamente 1 punto. Para las primeras desfibrilaciones añadir PC al modelo aumento en 0 y 3 puntos los AUC de AMSA y FuzzyEn, respectivamente. Añadir $MEtCO_2$ en cambio supuso una mejora en los modelos basados en AMSA y FuzzyEn de 3 y 6 puntos, respectivamente. Estos resultados sugieren que la capnografía incluye información complementaria al ECG para la predicción del éxito de la desfibrilación, y que el $MEtCO_2$ es un valor añadido que complementa la predictibilidad de los parámetros FV.

La Figura 5.5 muestra de manera combinada la distribución de los parámetros FV y $MEtCO_2$. En ella se observa cómo las desfibrilaciones exitosas (puntos azules) del subconjunto de primeras desfibrilaciones se concentran en valores altos de los parámetros de la FV y $MEtCO_2$ (esquina noreste). Las desfibrilaciones no exitosas (puntos rojos) se concentran en la esquina suroeste, correspondientes con valores bajos de $MEtCO_2$ y de los parámetros de la FV. Las áreas rojas y azules están separadas por la frontera de decisión mediana correspondiente a 100 iteraciones del clasificador de regresión logística. Las curvas de los laterales son una estimación no paramétrica de la distribución de probabilidad de cada variable (AMSA a la izquierda, FuzzyEn a la derecha y $MEtCO_2$ en la parte inferior) para desfibrilaciones exitosas (azul) y no exitosas (rojo). La línea discontinua verde indica la mediana (RIC) del umbral

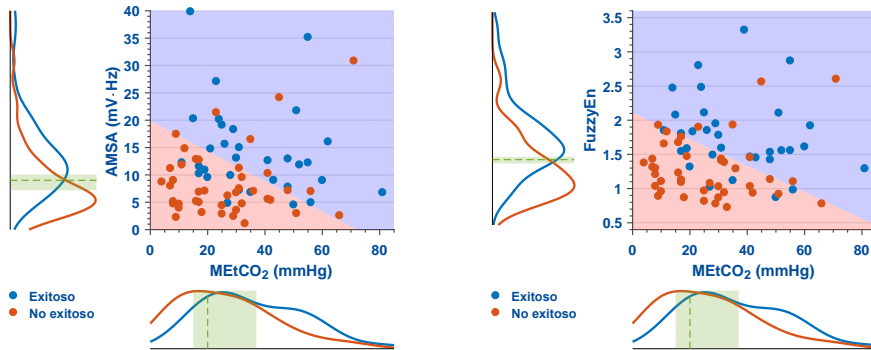


Figura 5.5. Análisis de los modelos para la predicción del éxito de la primera desfibrilación basado en la combinación de los parámetros de la FV combinado con MEtCO₂. Los diagramas de dispersión muestran como se distribuyen los valores para cada desfibrilación.

para las 100 iteraciones para AMSA, 9.0 (7.2–10.1) mVHz, FuzzyEn, 1.4 (1.4–1.5) y MEtCO₂, 20 (15–37) mmHg.

5.6 CONCLUSIONES

En este capítulo se ha desarrollado el objetivo 3 de este trabajo de tesis, centrado en analizar el potencial de la capnografía como predictor del éxito de la desfibrilación. Para ello, utilizando la base BDROC se ha analizado MEtCO₂ y dos parámetros de la FV, AMSA y FuzzyEn. Los análisis se han realizado tanto para todas las desfibrilaciones como para el subconjunto de las primeras desfibrilaciones de cada paciente.

Los resultados muestran que modelos predictivos que incluyen el MEtCO₂ mejoran los índices de precisión de los modelos basados exclusivamente en parámetros de la FV. La precisión de la predicción mejoró en 3 y 6 puntos de AUC con respecto a los obtenidos con AMSA y FuzzyEn para las primeras desfibrilaciones. Estos resultados [203] avalan las conclusiones que, con un número limitado de casos (1 paciente en [198] y 48 desfibrilaciones en [81]), se han publicado recientemente. El valor añadido del capnograma fue claro para la primera desfibrilación de cada paciente, demostrando que el nivel de CO₂ espirado incluye información adicional incorrelada con el ECG.

El método propuesto en este capítulo es totalmente automático, basado en el procesado de intervalos de 1 min de señal de CO₂ y 2 s de ECG previos a la desfibrilación. Los algoritmos para el cálculo de los parámetros y para la implementación del clasificador pueden integrarse en cualquier DEA incluyendo únicamente modificaciones software en el equipo. Hasta la fecha no se ha publicado ningún otro método automático multimodal para la predicción del éxito de la desfibrilación.

6 | CONCLUSIONES

En este capítulo se resumen las principales conclusiones y contribuciones de este trabajo de tesis. Se detallan las publicaciones en revistas indexadas y las comunicaciones en congresos tanto nacionales como internacionales a los que ha dado lugar, y se citan también los proyectos de investigación y las colaboraciones que han permitido su realización.

PRINCIPALES CONTRIBUCIONES DEL TRABAJO DE TESIS

Los objetivos de este trabajo de tesis se contextualizan en la monitorización del paciente en PCREH, y se centran, en concreto, en la predicción del éxito de la desfibrilación. La predicción del éxito de la desfibrilación permitiría proporcionar una terapia adaptada a cada paciente evitando interrupciones innecesarias durante la RCP e intentos de desfibrilaciones estériles (del orden del 60-70 % [44]). De esta manera, el paciente únicamente sería desfibrilado cuando la probabilidad de éxito de la desfibrilación fuese elevada, aumentando así sus probabilidades de supervivencia.

Desde la perspectiva del procesamiento digital de señal y de las técnicas de clasificación aplicadas a las señales biomédicas, se han desarrollado las siguientes contribuciones alineadas con los objetivos descritos en el apartado 2.6:

- Una primera etapa de este trabajo consistió en crear una base de datos de las PCREH atendidas por la red de Emergentziak-Osakidetza, lo que constituye la contribución más experimental.

Para ello los registros de los DEA fueron convertidos a un formato abierto (Matlab). Se identificaron las desfibrilaciones usando los eventos de los DEAs. Para el análisis de cada desfibrilación se desarrolló un interfaz gráfico con el que se analizó cada descarga y se anotó su ritmo resultante. Posteriormente, y de manera manual, cada registro fue asociado con su información clínica, en función de su fecha y hora. De esta manera, se creó la base de registros local (BDEO), utilizada en el objetivo 2 de esta tesis.

- Se han propuesto parámetros PED aplicando novedosas medidas de entropía basadas en el análisis de la forma de onda de la FV de la señal ECG. Entre las medidas de entropía propuestas, FuzzyEn reportó una mejora de 2 puntos de precisión respecto a los métodos clásicos utilizados para la predicción del éxito de la desfibrilación. Los resultados preliminares, con un subconjunto de BDEO de 255 desfibrilaciones de 92 pacientes, utilizando como parámetro PED SampEn, se publicaron en C1. En el artículo A1, con una base ampliada de 419 desfibrilaciones de 163 pacientes, se propusieron seis nuevas medidas de entropía que mostraron un comportamiento superior a los parámetros PED clásicos. En línea con este objetivo se han presentado dos trabajos complementarios (C2 y C4 basados en parámetros clásicos).
- Se han evaluado diferentes combinaciones de parámetros PED basados en el análisis de la forma de onda de la FV del ECG. En línea con las conclusiones presentadas por He et al. [101], la combinación de parámetros PED basados en el análisis del ECG no mejoran significativamente la capacidad predictiva de los mismos (en menos de 2.5 puntos de BER, para combinaciones de 5 parámetros, con el coste computacional que supone) debido a que son dependientes de la amplitud y por tanto están altamente correlacionados entre sí. Dichos resultados se publicaron en C5.
- Se han aplicado modelos de parámetros basados en el análisis del ECG que predicen con precisión no sólo el éxito de la desfibrilación, sino también la recuperación de pulso y la

supervivencia del paciente entendida en términos de alta hospitalaria. Los resultados se han publicado en los congresos C3 y C7 y en el artículo A2, utilizando la base BDEO compuesta de 734 desfibrilaciones de 296 pacientes.

- Por primera vez se han propuesto métodos automáticos multimodales que utilizan señales adicionales. Se ha demostrado que la combinación de parámetros del ECG (AMSA, FuzzyEn) junto con parámetros de la señal de CO₂ (EtCO₂) aporta información, mejorando la capacidad de predicción del éxito de la desfibrilación en 3 y 6 puntos para AMSA y FuzzyEn, respectivamente. Los primeros resultados, utilizando 279 desfibrilaciones de 135 pacientes de la base de Dallas, la cual es un subconjunto de la base BDROC fueron presentados en C6. En A3 se presentaron los resultados definitivos con la base BDROC completa, 514 desfibrilaciones de 214 pacientes.

PROYECTOS FINANCIADOS

Este trabajo de tesis ha sido financiado por una beca predoctoral para la formación de personal investigador P1 de la UPV/EHU, proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación P2 y P3 y por la UPV/EHU P4 y P5.

P1 *Ayudas para la formación de personal investigador.*

UPV/EHU

Ref: PIF15/190

Enero 2016 - Diciembre 2019

P2 *Estudio y caracterización de la impedancia transtorácica en un desfibrilador externo automático para la mejora de la resucitación cardiopulmonar.*

Ministerio de Ciencia e Innovación

Ref: TEC2012-31928

Febrero 2013 - Octubre 2016

Subvención: 42.471 €

P3 *Hacia la monitorización inteligente en el entorno de la resucitación cardiopulmonar.*

Ministerio de Economía y Competitividad

Ref: TEC2015-64678-R

Enero 2016 - Diciembre 2019

Subvención: 99.825 €

P4 *Ayudas a los Grupos de Investigación en la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.*

UPV/EHU

Ref: GUI17/031

Enero 2018 - Enero 2021

Subvención: 15.000 €

P5 *Hacia la monitorización de la resucitación cardiopulmonar orientada a la respuesta del paciente.*

UPV/EHU

Ref: EHU 16/18

Noviembre 2016 - Diciembre 2017

Subvención: 11.392 €

COLABORACIONES

Durante el desarrollo de esta tesis se han establecido dos redes de colaboración, una local y otra internacional, para el desarrollo y definición de las bases de datos descritas en el Capítulo 3.

- La red de colaboración local, con Emergentziak-Osakidetza, ha permitido desarrollar la base BDEO.
- La red internacional, en la que se ha colaborado con los centros clínicos de Tualatin Valley Fire and Rescue (Portland, Oregon, EEUU) y Dallas/Fort Worth Center for Resuscitation Research (UTSW, Dallas, Texas, EEUU), de la ROC, ha permitido definir la base BDROC.

PUBLICACIONES EN REVISTAS INDEXADAS

En esta sección se enumeran las publicaciones en revistas indexadas relacionadas con este trabajo de tesis.

- A1 Chicote B**, Irusta U, Alcaraz R, Rieta J, Aramendi E, Isasi I, Alonso D, Ibarguren K. Application of entropy-based features to predict defibrillation outcome in cardiac arrest. *Entropy* 2016; 18(9); 313 (17 páginas). Factor de impacto 2016 1.821 (Q2, physics multidisciplinary).
- A2 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Alcaraz R, Rieta J, Isasi I, Alonso D, Baqueriza M, Ibarguren K. Fuzzy and sample entropies as predictors of patient survival using short ventricular fibrillation recordings during out of hospital cardiac arrest. *Entropy* 2018; 20 (8); 591 (25 páginas). Factor de impacto 2017 2.305 (Q2, physics multidisciplinary).
- A3 Chicote B**, Aramendi E, Irusta U, Owens P, Daya M, Idris A. Value of capnography to predict defibrillation success in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019; 138; 74-81. Factor de impacto 2017 5.863 (Q1, emergency medicine).

COMUNICACIONES EN CONGRESOS Y PUBLICACIONES EN LIBROS DE ACTAS

En esta sección se enumeran las publicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales relacionadas con este trabajo de tesis.

- C1 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Alonso D, Jover C, Corcuera C. Sample Entropy as a Shock Outcome Predictor during Basic Life Support. En *computing In Cardiology (CinC)*, 2015. Septiembre 2015. Niza, Francia.
- C2 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Bastidad JM, Veintemillas J, Larrea A, Ibarguren K. Evolution of AMSA for shock success prediction during the pre-shock pause. En *European Resuscitation Congress (ERC)* 2015. Octubre 2015. Praga, Republica Checa.
- C3 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Gil J, Larrea A, Jover C, Veintemillas J. Differences in AMSA based shock outcome prediction between shock success and hospital admission and

- discharge. En European Resuscitation Congress (ERC) 2015. Octubre 2015. Praga, Republica Checa.
- C4 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Isasi I, Alonso D, Vicente F, Sanchez M. Nonlinear energy operators for defibrillation Shock Outcome Prediction. En computing In Cardiology (CinC), 2016. Septiembre 2016. Vancouver, Canada.
- C5 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Alonso E, Isasi I, Galdos G, Olabarria M. Análisis de la influencia de la amplitud de la fibrilación ventricular en los predictores del éxito de la desfibrilación. En Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB), 2016. Noviembre 2016. Valencia, España.
- C6 Chicote B**, Aramendi E, Irusta U, Alonso E, Elola A, Owens P, Idris A. Analysis of the end-tidal CO₂ as Shock Outcome Predictor in out-of-hospital Cardiac Arrest. En European Resuscitation Congress (ERC) 2017. Octubre 2017. Friburgo, Alemania.
- C7 Chicote B**, Irusta U, Aramendi E, Ibarguren K, Alonso D, Veintemillas J, Corcuera C, Vaqueriza M, Vicente F. Predicción del éxito de la desfibrilación mediante entropía difusa en términos de recuperación de ritmo cardíaco regular, pulso y supervivencia. En Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB), 2017. Noviembre 2017. Bilbao, España.

OTRAS CONTRIBUCIONES

En esta sección se enumeran los artículos y publicaciones presentadas en congresos que constituyen contribuciones colaterales de esta tesis doctoral.

- A4** Alonso E, Aramendi E, Daya M, Irusta U, **Chicote B**, Russell JK, Tereshchenko L. Circulation detection using the electrocardiogram and the thoracic impedance acquired by defibrillation pads. Resuscitation 2016; 99; 56-62.

- C8 Elola A, **Chicote B**, Aramendi E, Alonso E, Irusta U, Daya M, Russell JK. A method to Measure Ventilation Rate during Cardiopulmonary Resuscitation using the Capnogram. En computing In Cardiology (CinC), 2015. Septiembre 2015. Niza, Francia.
- C9 Ibaguren K, Unanue JM, Alonso D, Vaqueriza I, Irusta U, Aramendi E, **Chicote B**. Difference in survival from pre-hospital cardiac arrest between cities and villages in the Basque Country. En European Resuscitation Congress (ERC) 2015. Octubre 2015. Praga, Republica Checa.
- C10 Alonso D, Vaqueriza I, Corcuera C, Vicente F, Aramendi E, Irusta U, **Chicote B**. Quality of chest compressions for EMT CPR in the Basque Autonomous Community. En European Resuscitation Congress (ERC) 2015. Octubre 2015. Praga, Republica Checa.
- C11 **Chicote B**, Aramendi E, Alonso E, Irusta U, Russell JK, Daya M. Changes in end tidal CO₂ vs thoracic impedance for detecting restoration os spontaneous circulation. En European Resuscitation Congress (ERC) 2015. Octubre 2015. Praga, Republica Checa.
- C12 Corcuera C, Galdos G, Olabarria M, Veintemillas J, Larrea A, Bastida JM, Ibaguren K, Alonso D, **Chicote B**, Aramendi E, Irusta U. Assesment of the diagnoses of automated external defibrillators operated by basic life support personnel. En European Resuscitation Congress (ERC) 2017. Octubre 2017. Friburgo, Alemania.
- C13 Galdos G, Olabarria M, Veintemillas J, Corcuera C, Bastida JM, Larrea A, Alonso D, Ibaguren K, **Chicote B**, Aramendi E, Irusta U. Challenges for clinicians in ECG based retrospective resuscitation rhythm annotation. En European Resuscitation Congress (ERC) 2017. Octubre 2017. Friburgo, Alemania.

LÍNEAS FUTURAS

En este trabajo de tesis se han presentado dos nuevos parámetros PED basados en el análisis de la forma de onda la FV de la señal ECG (SampEn y FuzzyEn), que han presentando una mayor capacidad predictiva respecto a los parámetros clásicos. Se han evaluado los parámetros PED como predictores de la supervivencia del paciente y se han combinado parámetros del ECG con parámetros de la capnografía, mejorando los índices de predicción. En base a estos resultados, se plantean dos líneas futuras:

- *Análisis de supervivencia mediante modelos combinados de parámetros basados en el análisis de la forma de onda de la FV del ECG y datos clínicos del paciente.* Combinación de los parámetros PED propuestos en esta tesis con los datos clínicos de los pacientes siempre y cuando estos estén disponibles. Para ello se usará la base BDEO creada durante esta tesis. Los datos clínicos del paciente, tales como la edad, etiología de la parada, tiempo de llegada, si la parada ha sido presenciada o no o si se le ha realizado RCP por testigos, podrían incluir información relevante para la predicción de la supervivencia del paciente.
- *Análisis del potencial de la capnografía ante diferentes terapias de RCP.* Analizar el potencial de la capnografía en combinación con parámetros de la señal ECG para predecir el éxito de la desfibrilación en pacientes con diferentes terapias de RCP (compresiones mecánicas/manuales y ventilaciones mecánicas/manuales). Una primera contribución en este sentido está en desarrollo en colaboración con la división de Cardiología del policlínico San Matteo, en Pavía (Italia).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. *Circulation* 1991;84:960–975.
- [2] Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. *Circulation* 2004; 110:3385–3397.
- [3] Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44(6):1268–1275.
- [4] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–1276.
- [5] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479–1487.
- [6] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:143–152.
- [7] Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, et al. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade. *Circulation* 2013;128:2532–2541.
- [8] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics–2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
- [9] Fitzgibbon E, Berger R, Tsitlik J, et al. Determination of the noise source in the electrocardiogram during cardiopulmonary

- resuscitation. *Critical care medicine* 2002;30:S148–S153.
- [10] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, et al. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80.
 - [11] Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300(12):1423–1431.
 - [12] Cosin J. Muerte súbita extrahospitalaria en España 1991;:13–21.
 - [13] Ibarguren K, Unanue JM, Alonso D, et al. Difference in survival from pre-hospital cardiac arrest between cities and villages in the Basque Autonomous Community. *Resuscitation* 2015;96:114.
 - [14] Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, et al. Community study of the causes of "natural" sudden death. *Bmj* 1988;297(6661):1453–1456.
 - [15] Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991;9:91–3.
 - [16] Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian heart journal* 2014;66 Suppl 1:S10–S17.
 - [17] Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *The New England journal of medicine* 1952; 247:768–771.
 - [18] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Incidence, duration and survival of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000;44(1):7–17.
 - [19] Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* 2002;288:3035–3038.
 - [20] Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, et al. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;54:31–36.
 - [21] Fernández JÁ, Soto MÁM, Zapata MR. Supervivencia en España de las paradas cardíacas extrahospitalarias. *Medicina intensiva* 2001; 25(6):236–243.
 - [22] López Messa J. Incidencia y supervivencia del paro cardíaco. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva Artículo especial* 2009;(A102).
 - [23] Nolan J. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2005: Section 1. Introduction. *Resuscitation* 2005;67:S3–S6.

- [24] So HY, Buckley TA, Oh TE. Factors affecting outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Anaesthesia and intensive care* 1994; 22:647–658.
- [25] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, et al. Effect of bystander initiated cardiopulmonary resuscitation on ventricular fibrillation and survival after witnessed cardiac arrest outside hospital. *British heart journal* 1994;72:408–412.
- [26] Wolbinski M, Swain AH, Harding SA, et al. Out-of-hospital Cardiac Arrest Patient Characteristics: Comparing ventricular arrhythmia and Pulseless Electrical Activity. *Heart, lung & circulation* 2016;25:639–644.
- [27] Sasson C, Rogers MA, Dahl J, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010;3(1):63–81.
- [28] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, et al. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *European heart journal* 2001;22:511–519.
- [29] Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2015;372:2307–2315.
- [30] Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100–147.
- [31] Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(4):417–435.
- [32] Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *New England Journal of Medicine* 2000;343(17):1206–1209.
- [33] White RD, Bunch TJ, Hankins DG. Evolution of a community-wide early defibrillation programme: experience over 13 years using police/fire personnel and paramedics as responders. *Resuscitation* 2005;65(3):279–283.
- [34] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29–39.

- [35] Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010;81:1277–1292.
- [36] Weisfeldt ML, Kerber RE, McGoldrick RP, et al. Public access defibrillation: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation. *Circulation* 1995;92(9):2763–2763.
- [37] Moon S, Vadeboncoeur TF, Kortuem W, et al. Analysis of out-of-hospital cardiac arrest location and public access defibrillator placement in Metropolitan Phoenix, Arizona. *Resuscitation* 2015; 89:43–49.
- [38] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive summary 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132(18 suppl 2):S315–S367.
- [39] Diack A, Welborn W, Rullman R, et al. An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest. *Medical instrumentation* 1979;13(2):78–83.
- [40] Monsieurs KG, Zideman DA, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: section 1. executive summary 2015;.
- [41] Gong Y, Chen B, Li Y. A review of the performance of artifact filtering algorithms for cardiopulmonary resuscitation. *Journal of healthcare engineering* 2013;4(2):185–202.
- [42] Noc M, Weil MH, Tang W, et al. Electrocardiographic prediction of the success of cardiac resuscitation. *Critical care medicine* 1999; 27(4):708–714.
- [43] Krasteva V, Matveev M, Mudrov N, et al. Transthoracic impedance study with large self-adhesive electrodes in two conventional positions for defibrillation. *Physiological measurement* 2006;27:1009–1022.
- [44] Kuelz KW, Hsia PW, Wise RM, et al. Integration of absolute ventricular fibrillation voltage correlates with successful defibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41(8):782–791.
- [45] Dossdall DJ, Fast VG, Ideker RE. Mechanisms of defibrillation. *Annual review of biomedical engineering* 2010;12:233–258.

- [46] Roth BJ. A mathematical model of make and break electrical stimulation of cardiac tissue by a unipolar anode or cathode. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42:1174–1184.
- [47] Wikswo JP, Lin SF, Abbas RA. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation. *Biophysical journal* 1995;69:2195–2210.
- [48] Chen PS, Shibata N, Dixon E, et al. Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. Evidence of complete cessation and regeneration of ventricular fibrillation after unsuccessful shocks. *The Journal of clinical investigation* 1986;77(3):810–823.
- [49] Efimov IR, Cheng Y, Yamanouchi Y, et al. Direct evidence of the role of virtual electrode-induced phase singularity in success and failure of defibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2000; 11(8):861–868.
- [50] van Alem AP, Post J, Koster RW. VF recurrence: characteristics and patient outcome in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2003; 59:181–188.
- [51] White RD, Russell JK. Refibrillation, resuscitation and survival in out-of-hospital sudden cardiac arrest victims treated with biphasic automated external defibrillators. *Resuscitation* 2002;55(1):17–23.
- [52] Koster RW, Walker RG, Chapman FW. Recurrent ventricular fibrillation during advanced life support care of patients with prehospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;78(3):252–257.
- [53] Moreno-Millán E, Castarnado-Calvo M, Moreno-Cano S, et al. Fibrilación ventricular refractaria: ¿Cuántas veces hay que desfibrilar? *Medicina intensiva* 2010;34(3):215–218.
- [54] Hira RS, Nichol G. Management of Refractory Ventricular Fibrillation: Extracorporeal Membrane Oxygenation or Epinephrine? *Basic to Translational Science* 2017;2(3):254–257.
- [55] Hoogendijk MG, Schumacher CA, Belterman CNW, et al. Ventricular fibrillation hampers the restoration of creatine-phosphate levels during simulated cardiopulmonary resuscitations. *Europace* 2012; 14:1518–1523.
- [56] Salcido DD, Menegazzi JJ, Suffoletto BP, et al. Association of intramyocardial high energy phosphate concentrations with quantitative measures of the ventricular fibrillation electrocardiogram waveform. *Resuscitation* 2009;80(8):946–950.

- [57] Reynolds JC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Correlation between coronary perfusion pressure and quantitative ECG waveform measures during resuscitation of prolonged ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2012; 83(12):1497–1502.
- [58] Chicote B, Irusta U, Aramendi E, et al. Fuzzy and sample entropies as predictors of patient survival using short ventricular fibrillation recordings during out of hospital cardiac arrest. *Entropy* 2018; 20(8):591.
- [59] Eilevstjønn J, Kramer-Johansen J, Sunde K. Shock outcome is related to prior rhythm and duration of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75:60–67.
- [60] Cheskes S, Schmicker RH, Christenson J, et al. Perishock pause: an independent predictor of survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest. *Circulation* 2011;124:58–66.
- [61] Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, et al. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;71(2):137–145.
- [62] Snyder D, Morgan C. Wide variation in cardiopulmonary resuscitation interruption intervals among commercially available automated external defibrillators may affect survival despite high defibrillation efficacy. *Critical care medicine* 2004;32:S421–S424.
- [63] Xie J, Weil MH, Sun S, et al. High-energy defibrillation increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1997;96(2):683–688.
- [64] Povoas HP, Weil MH, Tang W, et al. Predicting the success of defibrillation by electrocardiographic analysis. *Resuscitation* 2002; 53(1):77–82.
- [65] Walcott GP, Killingsworth CR, Ideker RE. Do clinically relevant transthoracic defibrillation energies cause myocardial damage and dysfunction? *Resuscitation* 2003;59(1):59–70.
- [66] Neurauter A, Eftestøl T, Kramer-Johansen J, et al. Prediction of countershock success using single features from multiple ventricular fibrillation frequency bands and feature combinations using neural networks. *Resuscitation* 2007;73(2):253–263.
- [67] Firoozabadi R, Nakagawa M, Helfenbein ED, et al. Predicting defibrillation success in sudden cardiac arrest patients. *Journal of electrocardiology* 2013;46(6):473–479.

- [68] Weaver WD, Cobb LA, Copass MK, et al. Ventricular defibrillation—a comparative trial using 175-J and 320-J shocks. *New England Journal of Medicine* 1982;307(18):1101–1106.
- [69] Norris R, Mercer C. Significance of idioventricular rhythms in acute myocardial infarction. *Progress in cardiovascular diseases* 1974; 16(5):455–468.
- [70] Brown CG, Dzwonczyk R. Signal analysis of the human electrocardiogram during ventricular fibrillation: frequency and amplitude parameters as predictors of successful countershock. *Annals of emergency medicine* 1996;27(2):184–188.
- [71] Strohmenger HU, Lindner KH, Brown CG. Analysis of the ventricular fibrillation ECG signal amplitude and frequency parameters as predictors of countershock success in humans. *Chest* 1997;111(3):584–589.
- [72] White RD. Early out-of-hospital experience with an impedance-compensating low-energy biphasic waveform automatic external defibrillator. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 1997;1(3):203–208.
- [73] Behr JC, Hartley LL, York DK, et al. Truncated exponential versus damped sinusoidal waveform shocks for transthoracic defibrillation. *American Journal of Cardiology* 1996;78(11):1242–1245.
- [74] Gliner BE, Jorgenson DB, Poole JE, et al. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with a low-energy impedance-compensating biphasic waveform automatic external defibrillator. *The LIFE Investigators. Biomedical Instrumentation & Technology* 1998;32(6):631–644.
- [75] Poole JE, White RD, KANZ KG, et al. Low-energy impedance-compensating biphasic waveforms terminate ventricular fibrillation at high rates in victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1997;8(12):1373–1385.
- [76] International Liaison Committee on Resuscitation and others. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 3: defibrillation. *Resuscitation* 2005;67:203–211.
- [77] Koster RW, Walker RG, van Alem AP. Definition of successful defibrillation. *Critical care medicine* 2006;34(12):S423–S426.
- [78] Van Alem AP, Chapman FW, Lank P, et al. A prospective, randomised and blinded comparison of first shock success of monophasic and

- biphasic waveforms in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;58(1):17–24.
- [79] Savastano S, Baldi E, Raimondi M, et al. End-tidal carbon dioxide and defibrillation success in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;121:71–75.
- [80] Ristagno G, Gullo A, Berlot G, et al. Prediction of successful defibrillation in human victims of out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective electrocardiographic analysis. *Anaesthesia and intensive care* 2008;36(1):46.
- [81] Shandilya S, Ward K, Kurz M, et al. Non-linear dynamical signal characterization for prediction of defibrillation success through machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:116.
- [82] Nakagawa Y, Amino M, Inokuchi S, et al. Novel CPR system that predicts return of spontaneous circulation from amplitude spectral area before electric shock in ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2017;113:8–12.
- [83] Indik JH, Allen D, Gura M, et al. Utility of the ventricular fibrillation waveform to predict a return of spontaneous circulation and distinguish acute from post myocardial infarction or normal Swine in ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2011;4(3):337–343.
- [84] Indik JH, Conover Z, McGovern M, et al. Association of amplitude spectral area of the ventricular fibrillation waveform with survival of out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64(13):1362–1369.
- [85] Coult J, Sherman L, Kwok H, et al. Short ECG segments predict defibrillation outcome using quantitative waveform measures. *Resuscitation* 2016;109:16–20.
- [86] Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 2007;115(5):654–657.
- [87] Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, et al. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences* 2008;50(3):419–430.
- [88] Julian D. The significance and management of ventricular arrhythmias. The Bradshaw Lecture 1979. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1980;14(1):17–21.

- [89] Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50–57.
- [90] Caldwell JC, Burton FL, Cobbe SM, et al. Amplitude Changes during Ventricular Fibrillation: A Mechanistic Insight. *Frontiers in physiology* 2012;3:147.
- [91] Weaver WD, Cobb LA, Dennis D, et al. Amplitude of ventricular fibrillation waveform and outcome after cardiac arrest. *Annals of internal medicine* 1985;102:53–55.
- [92] Stewart AJ, Allen JD, Adgey AA. Frequency analysis of ventricular fibrillation and resuscitation success. *The Quarterly journal of medicine* 1992;85:761–769.
- [93] Eftestol T, Sunde K, Ole Aase S, et al. Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2000;102:1523–1529.
- [94] Strohmenger HU, Lindner KH, Keller A, et al. Spectral analysis of ventricular fibrillation and closed-chest cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1996;33:155–161.
- [95] Dalzell GW, Adgey AA. Determinants of successful transthoracic defibrillation and outcome in ventricular fibrillation. *British heart journal* 1991;65:311–316.
- [96] Brown CG, Griffith RF, Van Ligten P, et al. Median frequency—a new parameter for predicting defibrillation success rate. *Annals of emergency medicine* 1991;20:787–789.
- [97] Callaway CW, Sherman LD, Mosesso VN, et al. Scaling exponent predicts defibrillation success for out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation* 2001;103:1656–1661.
- [98] Watson JN, Uchaipichat N, Addison PS, et al. Improved prediction of defibrillation success for out-of-hospital VF cardiac arrest using wavelet transform methods. *Resuscitation* 2004;63:269–275.
- [99] Marn-Pernat A, Weil MH, Tang W, et al. Optimizing timing of ventricular defibrillation. *Critical care medicine* 2001;29:2360–2365.
- [100] Jekova I, Mougeolle F, Valance A. Defibrillation shock success estimation by a set of six parameters derived from the electrocardiogram. *Physiological measurement* 2004;25(5):1179.

- [101] He M, Gong Y, Li Y, et al. Combining multiple ECG features does not improve prediction of defibrillation outcome compared to single features in a large population of out-of-hospital cardiac arrests. *Crit Care* 2015;19:425.
- [102] Neurauter A, Eftestøl T, Kramer-Johansen J, et al. Improving countershock success prediction during cardiopulmonary resuscitation using ventricular fibrillation features from higher ECG frequency bands. *Resuscitation* 2008;79(3):453–459.
- [103] Lin LY, Lo MT, Ko PCI, et al. Detrended fluctuation analysis predicts successful defibrillation for out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81(3):297–301.
- [104] Gundersen K, Kvaløy JT, Kramer-Johansen J, et al. Identifying approaches to improve the accuracy of shock outcome prediction for out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;76:279–284.
- [105] Gong Y, Lu Y, Zhang L, et al. Predict Defibrillation Outcome Using Stepping Increment of Poincare Plot for Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *BioMed research international* 2015;2015.
- [106] Wu X, Bisera J, Tang W. Signal integral for optimizing the timing of defibrillation. *Resuscitation* 2013;84(12):1704–1707.
- [107] Li Y, Tang W. Optimizing the timing of defibrillation: the role of ventricular fibrillation waveform analysis during cardiopulmonary resuscitation. *Critical care clinics* 2012;28(2):199–210.
- [108] Howe A, Escalona OJ, Di Maio R, et al. A support vector machine for predicting defibrillation outcomes from waveform metrics. *Resuscitation* 2014;85:343–349.
- [109] Shanmugasundaram M, Valles A, Kellum MJ, et al. Analysis of amplitude spectral area and slope to predict defibrillation in out of hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation (VF) according to VF type: recurrent versus shock-resistant. *Resuscitation* 2012; 83(10):1242–1247.
- [110] Indik JH, Peters CM, Donnerstein RL, et al. Direction of signal recording affects waveform characteristics of ventricular fibrillation in humans undergoing defibrillation testing during ICD implantation. *Resuscitation* 2008;78(1):38–45.
- [111] Young C, Bisera J, Gehman S, et al. Amplitude spectrum area: measuring the probability of successful defibrillation as applied to human data. *Critical care medicine* 2004;32(9):S356–S358.

- [112] Ristagno G, Li Y, Fumagalli F, et al. Amplitude spectrum area to guide resuscitation—A retrospective analysis during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation in 609 patients with ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84(12):1697–1703.
- [113] Ristagno G, Mauri T, Cesana G, et al. Amplitude spectrum area to guide defibrillation: a validation on 1617 ventricular fibrillation patients. *Circulation* 2014;131(5):478–487.
- [114] Nakagawa Y, Sato Y, Kojima T, et al. Electrical defibrillation outcome prediction by waveform analysis of ventricular fibrillation in cardiac arrest out of hospital patients. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine* 2012;37(1):1–5.
- [115] He M, Lu Y, Zhang L, et al. Combining Amplitude Spectrum Area with Previous Shock Information Using Neural Networks Improves Prediction Performance of Defibrillation Outcome for Subsequent Shocks in Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Patients. *PloS one* 2016; 11:e0149115.
- [116] Schoene P, Coult J, Murphy L, et al. Course of quantitative ventricular fibrillation waveform measure and outcome following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2014;11(2):230–236.
- [117] Nowak C, Neurauter A, Wieser L, et al. Prediction of Countershock Success in Patients Using the Autoregressive Spectral Estimation. *Methods of information in medicine* 2012;51(1):13.
- [118] McGovern M, Allen D, Chaudhry F, et al. The ventricular fibrillation waveform approach to direct postshock chest compressions in a swine model of VF arrest. *The Journal of emergency medicine* 2015; 48(3):373–381.
- [119] Tsai SL, Tsai M, Jiang YF. A Novel System and Statistical Analysis for Predicting Defibrillation Timing During Ventricular Fibrillation. In *Proc. IEEE Int. Symp. Circuits and Systems (ISCAS)*. 2018, 1–5.
- [120] Xie Z, Yang Q, Li M, et al. Amplitude screening improves performance of AMSA method for predicting success of defibrillation in swine model. *The American journal of emergency medicine* 2018, 1–6.
- [121] Dzwonczyk R, Brown CG, Werman HA. The median frequency of the ECG during ventricular fibrillation: its use in an algorithm for estimating the duration of cardiac arrest. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37(6):640–646.

- [122] Endoh H, Hida S, Oohashi S, et al. Prompt prediction of successful defibrillation from 1-s ventricular fibrillation waveform in patients with out-of-hospital sudden cardiac arrest. *J Anesth* 2011;25(1):34–41.
- [123] Stewart A, Allen J, Adgey A. Frequency analysis of ventricular fibrillation and resuscitation success. *QJM* 1992;85(1):761–769.
- [124] Eftestøl T, Sunde K, Aase SO, et al. Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2000;102(13):1523–1529.
- [125] Strohmeier HU, Eftestøl T, Sunde K, et al. The predictive value of ventricular fibrillation electrocardiogram signal frequency and amplitude variables in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Anesthesia & Analgesia* 2001;93(6):1428–1433.
- [126] Goto Y, Suzuki I, Inaba H. Frequency of ventricular fibrillation as predictor of one-year survival from out-of-hospital cardiac arrests. *The American journal of cardiology* 2003;92(4):457–459.
- [127] Neurauter A, Kramer-Johansen J, Eilevstjønn J, et al. Estimation of the duration of ventricular fibrillation using ECG single feature analysis. *Resuscitation* 2007;73(2):246–252.
- [128] Jalife J, Gray R. Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart. *Acta physiologica Scandinavica* 1996;157(2):123–132.
- [129] Panfilov AV. Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation. *Chaos* 1998;8(1):57–64.
- [130] He M, Chen B, Gong Y, et al. Prediction of defibrillation outcome by ventricular fibrillation waveform analysis: a clinical review. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology* 2013;2013.
- [131] Eftestøl T, Aase S, Husoy J. Spectral characterization of ECG in out-of-hospital cardiac arrest patients. In *Computers in Cardiology*, 1999, 707–710.
- [132] Eftestøl T, Wik L, Sunde K, et al. Effects of cardiopulmonary resuscitation on predictors of ventricular fibrillation defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2004; 110(1):10–15.
- [133] Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 1988;31(2):277–283.

- [134] Lightfoot CB, Callaway CW, Hsieh M, et al. Dynamic nature of electrocardiographic waveform predicts rescue shock outcome in porcine ventricular fibrillation. *Annals of emergency medicine* 2003; 42(2):230–241.
- [135] Sherman LD, Rea TD, Waters JD, et al. Logarithm of the absolute correlations of the ECG waveform estimates duration of ventricular fibrillation and predicts successful defibrillation. *Resuscitation* 2008; 78(3):346–354.
- [136] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 1995; 5(1):82–87.
- [137] Bassingthwaighte JB, Raymond GM. Evaluating rescaled range analysis for time series. *Annals of biomedical engineering* 1994; 22(4):432–444.
- [138] Sherman LD, Callaway CW, Menegazzi JJ. Ventricular fibrillation exhibits dynamical properties and self-similarity. *Resuscitation* 2000; 47(2):163–173.
- [139] Podbregar M, Kovačič M, Podbregar-Marš A, et al. Predicting defibrillation success by ‘genetic’ programming in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;57(2):153–159.
- [140] Lever NA, Newall EG, Larsen PD. Differences in the characteristics of induced and spontaneous episodes of ventricular fibrillation. *Europace* 2007;9:1054–1058.
- [141] Kapur J, Kesavan H. Entropy optimization principles with applications. 1992;3–20.
- [142] Borowska M. Entropy-Based Algorithms in the Analysis of Biomedical Signals. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric* 2015; 43(1):21–32.
- [143] Amann A, Rheinberger K, Achleitner U, et al. The prediction of defibrillation outcome using a new combination of mean frequency and amplitude in porcine models of cardiac arrest. *Anesthesia & Analgesia* 2002;95(3):716–722.
- [144] Ivanović MD, Ring M, Baronio F, et al. ECG derived feature combination versus single feature in predicting defibrillation success in out-of-hospital cardiac arrested patients. *Biomedical Physics & Engineering Express* 2018;5(1):015012.

- [145] Terndrup TE, Rhee J. Available ventilation monitoring methods during pre-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71(1):10–18.
- [146] Muñoz LB, Matilla SB, Morales GP, et al. Capnografía, la evolución en la monitorización del paciente crítico. *Zona TES* 2013;1:16–23.
- [147] Sandroni C, De Santis P, D'Arrigo S. Capnography during cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;132:73–77.
- [148] Bhende MS, Karasic DG, Karasic RB. End-tidal carbon dioxide changes during cardiopulmonary resuscitation after experimental asphyxial cardiac arrest. *The American journal of emergency medicine* 1996;14:349–350.
- [149] Nunn J. Ventilation and end-tidal carbon dioxide tension: A study during routine anaesthesia. *Anaesthesia* 1958;13(2):124–137.
- [150] Kalenda Z. The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. *Resuscitation* 1978;6:259–263.
- [151] Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, et al. Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure. *The American journal of emergency medicine* 1985;3(2):147–149.
- [152] Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, et al. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1988;77(1):234–239.
- [153] Ditchey RV, Winkler JV, Rhodes CA. Relative lack of coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 1982;66(2):297–302.
- [154] Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA* 1989;262:1347–1351.
- [155] Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;89:149–154.
- [156] Murphy RA, Bobrow BJ, Spaite DW, et al. Association between prehospital CPR quality and end-tidal carbon dioxide levels in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehospital Emergency Care* 2016;20(3):369–377.
- [157] Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, et al. Part 1: executive summary: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with

- treatment recommendations. *Resuscitation* 2010;81(1):e1–e25.
- [158] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132(18 suppl 2):S444–S464.
- [159] Paiva EF, Paxton JH, O’Neil BJ. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2018;123:1–7.
- [160] Wayne MA, Levine RL, Miller CC. Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine* 1995;25:762–767.
- [161] Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: a predictor of outcome. *Critical care medicine* 1996; 24:791–796.
- [162] Pokorná M, Necas E, Kratochvíl J, et al. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (P(ET)CO₂) at the moment of return of spontaneous circulation. *The Journal of emergency medicine* 2010;38:614–621.
- [163] Lui CT, Poon KM, Tsui KL. Abrupt rise of end tidal carbon dioxide level was a specific but non-sensitive marker of return of spontaneous circulation in patient with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;104:53–58.
- [164] Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 1997;337:301–306.
- [165] Kolar M, Krizmaric M, Klemen P, et al. Partial pressure of end-tidal carbon dioxide successful predicts cardiopulmonary resuscitation in the field: a prospective observational study. *Critical care (London, England)* 2008;12:R115.
- [166] Callaham M, Barton C, Matthay M. Effect of epinephrine on the ability of end-tidal carbon dioxide readings to predict initial resuscitation from cardiac arrest. *Critical care medicine* 1992;20:337–343.
- [167] Grmec Š, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *European Journal of Emergency Medicine* 2001;8(4):263–269.
- [168] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 4. Adult advanced life

- support. *Resuscitation* 2010;81(10):1305.
- [169] Indik JH, Shanmugasundaram M, Allen D, et al. Predictors of resuscitation outcome in a swine model of VF cardiac arrest: A comparison of VF duration, presence of acute myocardial infarction and VF waveform. *Resuscitation* 2009;80(12):1420–1423.
- [170] Olasveengen TM, Eftestøl T, Gundersen K, et al. Acute ischemic heart disease alters ventricular fibrillation waveform characteristics in out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:412–417.
- [171] Strohmenger HU, Lindner KH, Keller A, et al. Effects of graded doses of vasopressin on median fibrillation frequency in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Critical care medicine* 1996;24(8):1360–1365.
- [172] Sherman L, Niemann J, Youngquist ST, et al. Beta-blockade causes a reduction in the frequency spectrum of VF but improves resuscitation outcome: A potential limitation of quantitative waveform measures. *Resuscitation* 2012;83:511–516.
- [173] Gundersen K, Kvaløy JT, Kramer-Johansen J, et al. Using within-patient correlation to improve the accuracy of shock outcome prediction for cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;78(1):46–51.
- [174] Davis DP, Garberson LA, Andrusiek DL, et al. A descriptive analysis of Emergency Medical Service Systems participating in the Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) network. *Prehospital emergency care*. 2007;11:369–382.
- [175] Aase SO, Myklebust H. Compression depth estimation for CPR quality assessment using DSP on accelerometer signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:263–268.
- [176] Chen W, Zhuang J, Yu W, et al. Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, SampEn. *Medical Engineering & Physics* 2009;31(1):61–68.
- [177] Li P, Liu C, Li K, et al. Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy. *Medical & biological engineering & computing* 2015;53(1):77–87.
- [178] Borowska M. Entropy-based algorithms in the analysis of biomedical signals. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric* 2015;43(1):21–32.
- [179] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:2297–2301.

- [180] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2000;278:H2039–H2049.
- [181] Chen W, Wang Z, Xie H, et al. Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering* 2007;15:266–272.
- [182] Bandt C, Pompe B. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett* 2002;88(17):174102.
- [183] Porta A, Guzzetti S, Montano N, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48(11):1282–91.
- [184] Porta A, Baselli G, Liberati D, et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern* 1998;78(1):71–8.
- [185] Lu S, Chen X, Kanters JK, et al. Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55(8):1966–1972.
- [186] Alcaraz R, Abásolo D, Hornero R, et al. Optimal parameters study for sample entropy-based atrial fibrillation organization analysis. *computer methods and programs in biomedicine* 2010;99(1):124–132.
- [187] Singh A, Saini BS, Singh D. An alternative approach to approximate entropy threshold value (r) selection: application to heart rate variability and systolic blood pressure variability under postural challenge. *Medical & biological engineering & computing* 2016; 54:723–732.
- [188] Zanin M, Zunino L, Rosso OA, et al. Permutation Entropy and Its Main Biomedical and Econophysics Applications: A Review. *Entropy* 2012;14:1553–1577.
- [189] Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–195.
- [190] Telesz BJ, Hess EP, Atkinson E, et al. Recurrent ventricular fibrillation: experience with first responders prior to advanced life support interventions. *Resuscitation* 2015;88:138–142.
- [191] Ristagno G, Mauri T, Cesana G, et al. Amplitude spectrum area to guide defibrillation: a validation on 1617 patients with ventricular fibrillation. *Circulation* 2015;131(5):478–487.

- [192] Ruiz J, Ayala U, Ruiz de Gauna S, et al. Feasibility of automated rhythm assessment in chest compression pauses during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2013;84:1223–1228.
- [193] Ayala U, Irusta U, Ruiz J, et al. Fully automatic rhythm analysis during chest compression pauses. *Resuscitation* 2015;89:25–30.
- [194] Figuera C, Irusta U, Morgado E, et al. Machine Learning Techniques for the Detection of Shockable Rhythms in Automated External Defibrillators. *PloS one* 2016;11:e0159654.
- [195] Didon JP, Krasteva V, Ménétré S, et al. Shock advisory system with minimal delay triggering after end of chest compressions: accuracy and gained hands-off time. *Resuscitation* 2011;82 Suppl 2:S8–15.
- [196] Eftestøl T, Sunde K, Steen PA. Effects of interrupting precordial compressions on the calculated probability of defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002;105:2270–2273.
- [197] Callaway CW, Menegazzi JJ. Waveform analysis of ventricular fibrillation to predict defibrillation. *Current opinion in critical care* 2005;11(3):192–199.
- [198] Azeli Y, Herrero J, Fortuny G, et al. Variation and correlation of end-tidal CO₂ and amplitude spectrum area in a refractory ventricular fibrillation. A case from the ReCaPTa study. *Resuscitation* 2018; 122:e19–e20.
- [199] Aramendi E, Elola A, Alonso E, et al. Feasibility of the capnogram to monitor ventilation rate during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2017;110:162–168.
- [200] Sternberg MR, Hadgu A. A GEE approach to estimating sensitivity and specificity and coverage properties of the confidence intervals. *Statistics in medicine* 2001;20(9-10):1529–1539.
- [201] Qvigstad E, Tømte Ø, Sunde K, et al. Changing hand position during manual chest compressions in cardiac arrest affects the hemodynamic response: a clinical pilot study 2011.
- [202] Heradstveit BE, Sunde K, Sunde GA, et al. Factors complicating interpretation of capnography during advanced life support in cardiac arrest—a clinical retrospective study in 575 patients. *Resuscitation* 2012;83:813–818.
- [203] Chicote B, Aramendi E, Irusta U, et al. Value of capnography to predict defibrillation success in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;.