

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
FACULTAD DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL AUTOMÁTICO

**Título: Detección automática del inicio de relleno
venoso durante la prueba de la bomba muscular**

AUTOR: Ing. Ignacio Sánchez Gendriz
TUTORES: MSc. Domingo Hernández Seoane
MSc. Alexander Sónora Mengana

AÑO 2012

Agradecimientos

Al MSc. Domingo Hernández Seoane y al MSc. Alexander Sónora Mengana por la imprescindible guía en la realización de esta tesis.

A la Dra. Larisa Zamora por su invaluable asesoramiento y las acertadas aclaraciones en los temas de estadística.

Al MSc. Oreste Ferrer Borges y al Dr. Alberto López Delís por sus valiosos aportes.

Al Ing. Denis Delisle por las oportunas sugerencias. Al Ing. Alcibiades Santos Turcaz y al resto de los integrantes del departamento de Bioingeniería y del Grupo de Estudios Vasculares que de una forma u otra dieron su contribución al desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Alfredo Aldama Figueroa, especialista del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular de C. Habana por la ayuda brindada en la comprensión de numerosos conceptos de fisiología vascular.

Dedicatoria

... A mis padres, mis más queridos educadores.

Resumen

El tiempo de relleno venoso (TRV) es un parámetro que puede ser usado para diagnosticar la presencia de enfermedades del sistema venoso. Para calcular el TRV es preciso determinar el inicio y fin del relleno venoso. La detección automática del inicio del relleno venoso (T_0) se reconoce como una tarea compleja. En este trabajo se presentan cuatro métodos para la detección automática de T_0 : el del máximo de la primera derivada, el del intervalo de tiempo, el de intersección de rectas y el de triangulación de áreas. Los métodos propuestos, junto con otro descrito en la literatura fueron comparados entre sí. Las anotaciones manuales realizadas por tres observadores entrenados fueron tomadas como criterio para realizar la comparación. El gráfico de Bland – Altman permitió evaluar la concordancia de los métodos estudiados respecto a los observadores. Los errores cometidos por los métodos se confrontaron mediante técnicas estadísticas de análisis de varianza y pruebas de comparaciones múltiples. Según el criterio de los observadores, los métodos de mejor desempeño resultaron: el del intervalo de tiempo, el de intersección de rectas y el de triangulación de áreas. Finalmente se modificó, mediante uno de estos métodos, un algoritmo para el cálculo del TRV descrito en la literatura sin afectar su capacidad de clasificación.

Abstract

Venous refilling time (VRT) can be employed for diagnosing venous system diseases. In order to calculate the VRT it is necessary to determine the beginning and the end of the venous refilling. The automatic detection of the beginning of the venous refilling (T_0) has been identified as a difficult task. In this work, four methods for automatic detection of T_0 are presented: the first derivative maximum, the time interval, the lines intersection and the area triangulation. Proposed methods were compared between themselves and with another one described in the literature which is based on audible indications. Manual annotations made by three trained human observers were taken as a criterion for comparison. The coincidence among studied methods and the observers was evaluated employing the Bland - Altman plot. Errors produced by all methods were compared using statistical techniques of variance analysis and multiple comparison tests. According to the observers' criteria, the methods with better performance were: the time interval, the lines intersection and the area triangulation. Finally, a VRT calculation algorithm reported in the literature was modified using one of these methods, keeping its classification capabilities.

Índice

Introducción.....	1
Capítulo I: Marco Teórico	9
1.1 Biofísica del sistema circulatorio	9
1.1.1 Hemodinámica venosa normal y patológica.....	11
1.2 Tipos de pletismografía	16
1.3 Aplicaciones de la FPG en el sistema venoso.....	17
1.3.1 La FPG y la medición del TRV durante la prueba de la bomba muscular.....	17
1.3.2 La FPG y el diagnóstico de trombosis venosa profunda	19
1.4 Fundamentos biofísicos de la FPG.....	19
1.4.1 Separación de la señal de FPG en sus componentes arterial y venosa.....	22
1.5 Análisis de la componente arterial de la señal de FPG	23
1.5.1 Puntos característicos de la onda de pulso arterial	24
1.6 Métodos para la detección de puntos sobre señales de FPG.	25
1.6.1 Método del máximo de la segunda derivada	25
1.6.2 Método de intersección de tangentes.....	26
1.6.3 Método de aproximación del pie de la onda de pulso	27
1.6.4 Método de intersección de las rectas inferior y frontal	27
1.6.5 Método de triangulación de áreas	28
1.7 Comparación entre los métodos.....	29
Capítulo II. Materiales y métodos	31
2.1 Método de las indicaciones sonoras.....	31
2.2 Aspectos comunes en los métodos propuestos para la detección de T_0	32
2.2.1 Método del máximo de la primera derivada	34
2.2.2 Método del intervalo de tiempo	35

Índice

2.2.3 Método de la intersección de rectas.....	36
2.2.4 Método de triangulación de áreas	37
2.3 Descripción de la metodología usada en la validación de los métodos	38
2.3.1 Anotaciones manuales	39
2.3.1.1 Validación de las anotaciones	40
2.3.2 Comparación entre métodos	42
2.3.4 Validación de la detección automática de T_0 en su aplicación directa al cálculo del TRV	44
Capítulo III: Resultados y discusión	46
3.1 Anotaciones.....	46
3.1.1 Análisis de la repetitividad	46
3.1.2 Concordancia entre observadores	47
3.2 Análisis de la distribución de los datos	49
3.3 Comparación entre los métodos.....	51
3.3.1 Comparación por parejas mediante el método de Scheffé.....	52
3.5 Análisis de la concordancia de los métodos respecto a los observadores .	54
3.6 Validación Clínica preliminar	58
Conclusiones.....	62
Recomendaciones.....	63
Referencias	64
Anexos	72

Introducción

Las enfermedades venosas no son de ninguna manera un fenómeno de la civilización moderna, ellas han afectado a los seres humanos desde tiempos inmemoriales y sus orígenes datan desde que el Homo Sapiens adoptara la posición erecta [1]. Los investigadores han estudiado estas dolencias desde la antigüedad; en el Museo Arqueológico Nacional de Atenas existe un bajo relieve del siglo IV a.c. (antes de Cristo) que representa una pierna con una vena varicosa [2], incluso miles de años a.c. los médicos del Antiguo Egipto conocían del “crecimiento venoso” y su tratamiento mediante cauterización (Figura 1).

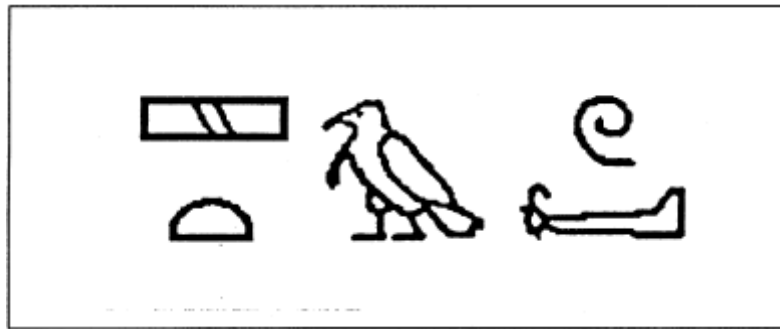


Figura 1. “Crecimiento venoso”, jeroglífico mostrado en el Papiro de Ebers que data aproximadamente de 5000 AC [3].

La Insuficiencia Venosa Crónica (IVC) ha sido definida como el conjunto de alteraciones del sistema venoso que reduce o dificulta el retorno sanguíneo hacia el corazón [4, 5]. Esta patología es causada por la obstrucción del drenaje venoso, la existencia de reflujo o a una combinación de ambas situaciones. Entiéndase por reflujo la existencia de un flujo en sentido contrario al fisiológico [6].

En la actualidad, las enfermedades venosas (EV) de los miembros inferiores acarrearán un alto impacto socioeconómico en todo el mundo, principalmente en los países desarrollados.

Los estimados de alta prevalencia, elevados costos en investigaciones, tratamientos y pérdidas en días laborales, pueden resultar alarmantes. Un estudio realizado en Alemania reveló que sólo un 9.6 % de su población no

Introducción

presentaba signos de desórdenes venosos, el 59.1 % mostró sólo telangiectasias, el 14.3 % evidenciaba venas varicosas, el 16.3 % tenía edema o cambios en la piel, el 0.6 % ulceración venosa curada y sólo un 0.1 % úlceras venosas activas [4]. Estudios realizados en Francia [7] y Polonia [8] muestran resultados similares. Estados Unidos se ha calculado que aproximadamente 2.5 millones de personas padecen de IVC [9]. En España por citar otro ejemplo, no solamente se reportan altos índices de personas afectadas por la IVC, sino que la prevalencia ha mostrado un crecimiento en los años bajo estudio [10-12]. De forma global se estima que las EV afectan del 20 al 50 % de la población adulta femenina y del 10 al 20 % de la masculina [13].

Investigadores cubanos han planteado, que la prevalencia de IVC en una población bajo estudio, se encontró dentro de los parámetros reportados por estudios foráneos [1].

El costo anual de las úlceras venosas ha sido estimado de €400 millones a €600 millones para el Reino Unido y más de \$1000 millones para E.U.A. Los costos totales asociados a la IVC se estimaron en \$1000 millones para Alemania, Francia y el Reino Unido en cada caso [14].

Resulta entonces evidente que las afecciones venosas constituyen un serio problema que golpea la calidad de vida de la población tanto en Cuba como a nivel global.

Para tener acceso a una valoración detallada de las patologías venosas, los especialistas requieren, además de un examen clínico, de pruebas complementarias, que pueden resultar invasivas o no. Dentro de los métodos invasivos podemos citar la flebografía [15, 16] y la medición invasiva de la presión en la vena del dorso del pie, esta última considerada la regla de oro para el diagnóstico de la IVC [6]. Las técnicas invasivas a pesar de brindar información de importancia, resultan incómodas para los pacientes y pueden traer complicaciones. Es por eso que estas pruebas tienen poca aceptación y es muy difícil usarlas en estudios de seguimiento, justificándose así la tendencia en las últimas décadas de usar variantes no invasivas, que resultan más cómodas y por lo general más económicas.

Introducción

Los métodos de diagnóstico no invasivos pueden ser clasificados en fisiológicos y anatómicos [17]. Los fisiológicos o funcionales brindan evidencia indirecta de la enfermedad venosa como reflejo de la hemodinámica o la bioquímica asociada. Entre estos métodos se pueden citar el doppler venoso y varias técnicas pletismográficas, como la fotopletismografía (FPG) y la pletismografía aérea (PGA). Los estudios anatómicos permiten localizar y cuantificar la enfermedad de manera directa, entre estas técnicas están las imágenes por ultrasonido modo-B [17].

Podría pensarse que la importancia de los métodos de diagnóstico anatómicos es mayor que la de los funcionales. Este planteamiento resulta arriesgado, la visualización directa del daño provocado por una patología, en muchas ocasiones solo puede realizarse cuando la enfermedad es irreversible. Además, el alto costo que por lo general tienen los métodos de diagnóstico anatómicos, es una limitante para su uso en estudios que incluyan pesquisas masivas. En cambio, las técnicas funcionales al estudiar los procesos asociados a las enfermedades permiten su diagnóstico desde que ocurren las primeras alteraciones fisiológicas. La FPG es un método funcional no invasivo empleada en el estudio del sistema cardiovascular [18] y específicamente en el diagnóstico de enfermedades venosas [19]. Actualmente esta técnica tiene un amplio uso tanto en investigaciones como en equipos comerciales, debido a su bajo costo, simplicidad y portabilidad [18].

La medición del tiempo de relleno venoso (TRV) mediante FPG, provee de una herramienta sencilla que permite discriminar pacientes con afecciones venosas. Varios estudios [20-22] han correlacionado el TRV, medido a través la FPG, con la presión venosa, mostrando buenos resultados. En los miembros inferiores, este procedimiento permite medir el tiempo que tarda la sangre en regresar al lecho vascular, una vez vaciado el mismo después del ejercicio de los músculos de la pantorrilla [23]. Un TRV corto indica la existencia de reflujo en el sistema venoso y por tanto la presencia de una patología [24]. Sus valores normalmente se encuentran en el intervalo de 30 a 120 segundos, pero específicamente cuando es menor de 20 segundos sugiere la presencia de una EV [9]. A continuación se muestra una señal de FPG venosa adquirida durante la prueba de la bomba muscular (Figura 2). En lo adelante se nombrará señal

Introducción

de FPGV a la señal de FPG adquirida durante la Prueba de la bomba Muscular (PBM).

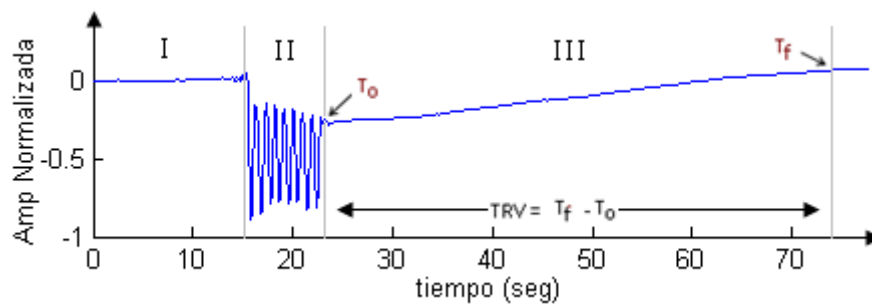


Figura 2. Señal de FPGV de un paciente sano.

Una señal típica de FPGV consta de 3 etapas consecutivas [25]:

- I. Etapa inicial de estabilización.
- II. Región de realización de las maniobras de vaciado o dorsiflexiones¹ (caracterizada por oscilaciones abruptas).
- III. Etapa del rellenado venoso, en esta región la señal varía de forma lenta.

Para calcular el TRV, se hace indispensable determinar el inicio (T_0) y fin (T_f) del rellenado venoso. La determinación de T_0 , se ve dificultada por la complejidad de la hemodinámica venosa y se reconoce como una tarea difícil [25]. Un graficado de una muestra de segmentos de señales de FPGV ayuda a valorar la magnitud real de la dificultad en la detección del punto T_0 (Figura 3).

Los métodos para la detección de T_0 descritos en la literatura revisada se refieren a continuación:

- Detección manual [26].
- Determinación del mínimo absoluto de la señal [27, 28].
- Método de sincronización de las maniobras mediante indicaciones visuales o sonoras [25, 29-31].
- Uso de un interruptor para indicar el momento en que se realizan las maniobras [32].

¹ Secuencia de ejercicios donde se eleva la planta del pie mientras se mantiene el talón apoyado.

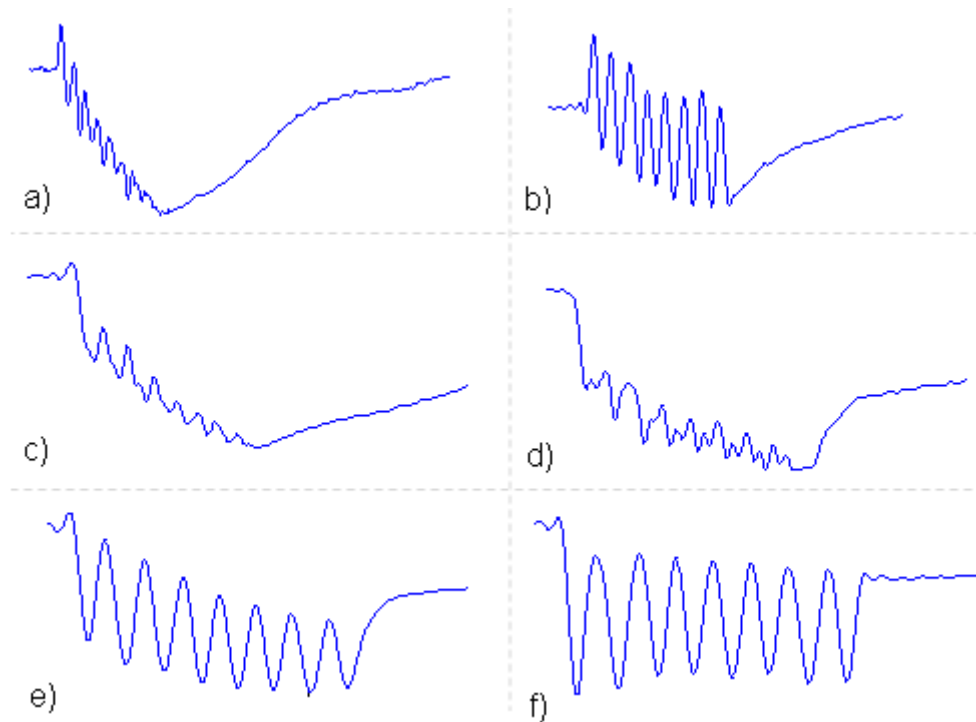


Figura 3. Muestra representativa de un grupo de señales de FPGV.

La detección manual de T_0 requiere de personal entrenado, ya que este punto presenta pocas características que lo distingan visualmente. De usar este método en pesquisas masivas, estas serían ineficientes, debido a las demoras incluidas por el procesamiento manual de los datos.

La ubicación de T_0 sobre el mínimo global de la señal [27, 28] es susceptible de cometer errores apreciables. Existen casos (Figura 3f) que de seguir esta forma de detección, T_0 contrario a lo esperado se ubicaría al inicio de las maniobras de vaciado.

En el método de sincronización se realizan indicaciones con las que debe coincidir el paciente en la ejecución de las maniobras, a partir de la última de estas indicaciones se estima T_0 . La principal desventaja de este método es la dependencia de la forma en que el sujeto estudiado realiza la prueba. La insuficiente sincronización en la realización de los ejercicios es una fuente de error latente en esta forma de detección, por lo que en ocasiones el operador debe repetir la prueba, dilatando el tiempo requerido para el estudio.

El uso de un interruptor colocado en el piso de forma tal que permita ser accionado por la planta del pie cada vez que se ejecuten las dorsiflexiones,

Introducción

presenta ciertos inconvenientes. Esta variante no podrá ser usada en pacientes incapacitados que requieran de compresión manual para la ejecución de las maniobras de vaciado, ni en el caso en el que el vaciado se realice mediante flexiones plantales sin apoyo del pie. Además, el uso de este implemento es un costo adicional que se evitaría si la detección de T_0 se realizara a partir del procesamiento de la señal de FPGV.

Todo lo planteado anteriormente permitió conformar el **problema** científico que da pie a la presente investigación: Necesidad de mejorar la detección del inicio del relleno venoso empleando la señal de FPGV adquirida durante la prueba de la bomba muscular.

Se consideró como **objeto** de estudio, la señal de FPGV.

El **campo de acción** se enmarcó en la detección de T_0 sobre la señal de FPGV.

El **objetivo** del presente trabajo es el diseño, implementación y validación de algoritmos para la detección de T_0 , sobre señales de FPGV.

La región de las dorsiflexiones sobre la señal de FPGV, se caracteriza por presentar oscilaciones con pendientes abruptas y gran amplitud. Esto se explica porque el ejercicio de la bomba muscular en los miembros inferiores provoca variaciones rápidas y considerables del volumen sanguíneo. Por el contrario, cuando los mecanismos que provocan el retorno venoso no incluyen la bomba muscular, (etapas I y III mostradas en la Figura 2) el volumen en la región bajo estudio varía de forma lenta.

Tomando como base lo planteado en el párrafo anterior, se propone la siguiente **hipótesis**:

El empleo de métodos basados en el análisis de la morfología de la señal de FPGV, permitirá la detección fiable del punto que identifica el inicio del relleno venoso.

Tareas de la investigación

Tareas que permiten la redacción del marco de referencia.

Introducción

1. Describir brevemente la biofísica del sistema circulatorio y las funciones de sus partes principales.
2. Mencionar los métodos pletismográficos principales.
3. Analizar la FPG como método de diagnóstico de las EV.
4. Explicar los principios físicos de la FPG.
5. Describir brevemente los componentes arterial y venoso de la señal de FPG.
6. Describir el hardware básico empleado para la adquisición de los componentes arterial y venoso de la señal de FPG.
7. Describir los principales métodos reportados en la literatura para la detección de puntos sobre señales de FPG.

Tareas que permiten la validación de la Hipótesis.

1. Diseñar e implementar una Interfaz gráfica de usuario (IGU) que permita obtener anotaciones de T_0 realizadas de forma manual por tres observadores entrenados sobre un conjunto de señales de FPGV tomadas como muestra de estudio.
2. Realizar filtrado digital sobre las señales a fin de eliminar ruido y componentes frecuenciales fuera del ancho de banda de interés.
3. Diseñar e implementar algoritmos basados en la morfología de la señal de FPGV para la detección de T_0 .
4. Caracterizar la precisión de las anotaciones manuales realizadas por cada observador, así como la concordancia de criterios entre ellos en la detección manual de T_0 .
5. Comparar el desempeño de los métodos propuestos respecto al implementado en el ANGIODIN[®] PD3000, para determinar el algoritmo de mejor desempeño, según el criterio de los observadores entrenados.
6. Modificar el algoritmo para el cálculo del TRV del ANGIODIN[®] PD3000, mediante la detección de T_0 , realizada por el método seleccionado en el punto anterior. Contrastar la capacidad de clasificación del algoritmo modificado contra una clasificación realizada según el criterio del examen físico.

Métodos

Los métodos que rigieron el proceso investigativo del presente trabajo a nivel teórico fueron el histórico-lógico, el método de análisis y síntesis y el de inducción y deducción; todos de gran importancia en la revisión de la bibliografía consultada y en la extracción de los fundamentos y valoraciones teóricas de los disímiles autores estudiados.

Otros métodos utilizados, principalmente en la validación de la hipótesis, fueron los métodos estadísticos, experimentales y el de observación.

Estructura de la Tesis

El presente trabajo, además de la introducción, consta de tres capítulos.

En el Capítulo I se describe el sistema vascular, especialmente el subsistema venoso, también la señal de FPG, así como los principios biofísicos que la fundamentan. Se detalla el uso de la FPG como método diagnóstico de las enfermedades venosas. Además se muestran las componentes de la señal de FPG y el hardware básico que permite su separación. Por último se describen y comparan varios métodos reportados en la literatura para la detección puntos sobre señales de FPG.

En el Capítulo II se detallan los métodos propuestos para la detección de T_0 , así como el método de las indicaciones sonoras contra el cual se comparan. También se presenta la IGU diseñada para obtener las anotaciones manuales realizadas por los observadores sobre una muestra de señales de FPGV. Finalmente se expone el andamiaje estadístico diseñado para la comparación entre los métodos.

En el Capítulo III se muestran y discuten los resultados de la comparación entre los métodos presentados en el trabajo.

Capítulo I: Marco Teórico

1.1 Biofísica del sistema circulatorio

El sistema circulatorio es el encargado de transportar oxígeno y nutrientes a los tejidos así como de retirar los productos de desecho del metabolismo tisular. Dentro de este sistema, el corazón es la bomba que genera los gradientes de presiones necesarios para llevar la sangre a todos los tejidos del cuerpo, los vasos sanguíneos constituyen las vías y la sangre el medio que transporta los materiales. La sangre viaja continuamente a través de dos lazos separados que se originan y terminan en el corazón [33]. Estos lazos son el *sistema circulatorio pulmonar*, que transporta la sangre entre el corazón y los pulmones y el *sistema circulatorio periférico* que lleva la sangre entre el corazón y todos los demás órganos y tejidos del cuerpo (Figura 4).

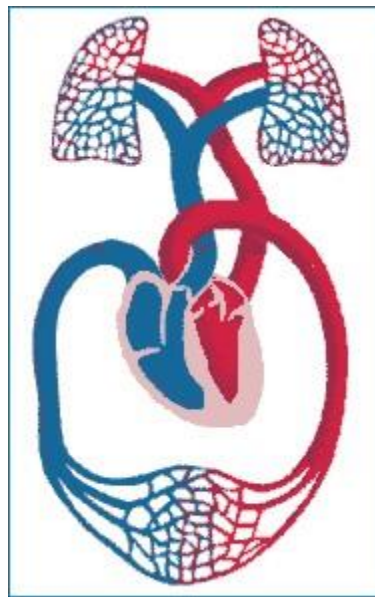


Figura 4. Representación Esquemática de la Circulación Sanguínea.

Para una comprensión cabal del sistema circulatorio es importante describir las partes y funciones de los vasos sanguíneos que lo forman (arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas) [34].

La función de las *arterias* es transportar sangre a una presión elevada hacia los tejidos, por lo que cuentan con paredes fuertes y la sangre fluye a través de ellas con rapidez.

Las *arteriolas*, mediante una fuerte pared muscular, tienen la capacidad de cerrarse por completo o dilatarse varias veces. Esta característica les permite controlar la sangre que pasa a los capilares en dependencia de las necesidades de los tejidos.

El papel de los *capilares* es el intercambio de nutrientes entre la sangre y el líquido intersticial, por lo que sus paredes son muy delgadas y con numerosos poros diminutos.

Las *vénulas* que recogen la sangre de los capilares, gradualmente se unen para formar las venas. En las *venas* la función principal es el retorno de la sangre hacia el corazón, aunque también cumplen un papel importante en la termorregulación y como reservorio de sangre. Debido a que la presión sanguínea en el sistema venoso es muy baja, sus paredes son delgadas, aunque con suficiente músculo para variar su diámetro y controlar de esta manera el reservorio de sangre según las necesidades de la circulación.

El corazón es una bomba pulsátil que lleva la sangre a la aorta con una presión elevada, en este punto la presión arterial fluctúa entre de 120 mmHg (sistólica) y 80 mmHg (diastólica), (Figura 5). A medida que la sangre fluye por el sistema arterial la presión media sanguínea va decayendo y perdiendo progresivamente pulsatilidad. Cuando la sangre proveniente de la vena cava llega a la aurícula derecha del corazón su presión es aproximadamente 0 mmHg [34].

Una característica importante del sistema vascular, es que todos sus vasos en mayor o menor medida son distensibles. Aunque no resulten del todo exactos, algunos de los principios físicos y expresiones empleadas para describir el comportamiento de la dinámica sanguínea se han extrapolado de los empleados para la descripción de los sistemas de tubos rígidos.

El flujo (Q) a través de los vasos sanguíneos está directamente determinado por el gradiente de presión (ΔP) en los extremos del vaso, e inversamente por la resistencia vascular (R) en el interior del vaso [34], ver ecuación 1.

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (1)$$

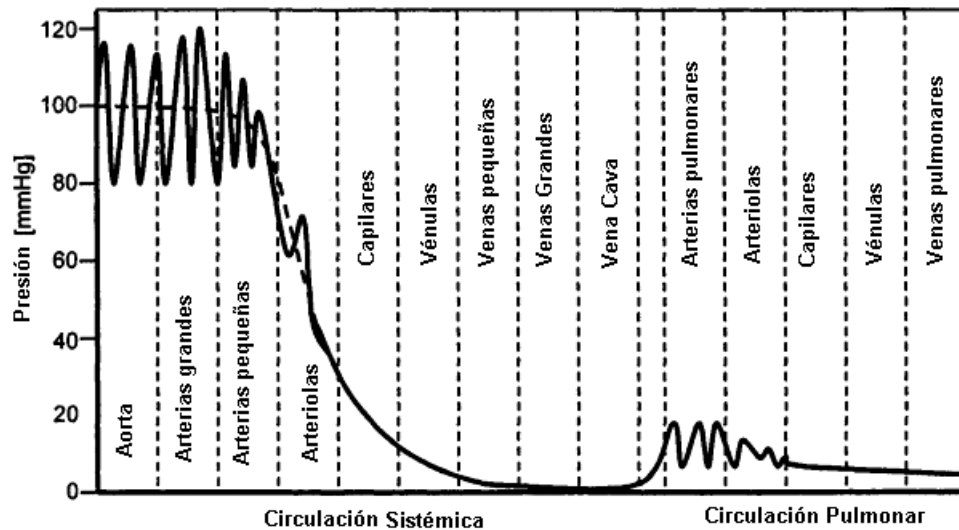


Figura 5. Presión sanguínea en las diferentes partes del sistema circulatorio de un sujeto en la posición decúbito [33].

El flujo de sangre en los vasos fluye de forma habitual, similarmente a como ocurre en los tubos rígidos, de forma laminar. Las moléculas en la sangre más cercanas al endotelio, tienen poca movilidad debido a la adherencia a la pared del vaso, las capas siguientes de moléculas, se deslizan unas sobre otras, provocando que las capas sucesivas se muevan aumentando su velocidad hasta alcanzar un máximo en la parte central del vaso en cuestión [24]. En vasos de poco calibre, gran parte de la sangre está cerca del endotelio, por lo que no existe un flujo central de sangre rápido. Se estima que la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso (2) [34].

$$R \propto \frac{\eta l}{r^4} \quad (2)$$

Donde: η , viscosidad de la sangre; l y r , longitud y radio del vaso respectivamente.

Todo lo expuesto con anterioridad, permite comprender que pequeñas variaciones en el diámetro de los vasos sanguíneos tienen efectos considerables en el flujo de la sangre .

1.1.1 Hemodinámica venosa normal y patológica.

La mayor incidencia de las patologías venosas se evidencia en las extremidades inferiores. La red venosa de las extremidades inferiores está

compuesta por el sistema venoso superficial, el sistema venoso profundo y las venas perforantes (Figura 6). Las venas perforantes comunican el sistema superficial y el sistema venoso profundo, pasando a través de la Fascia Muscular (FM), la cual separa el compartimiento superficial del profundo [35]. El compartimiento Safeno (cs), limitado superficialmente por la Fascia Safena (FS) y profundamente por la FM, contiene la Vena Safena (VS) junto al Nervio Safeno (NS). Las venas safenas accesorias (VSA) son externas al cs y están próximas a la dermis (D).

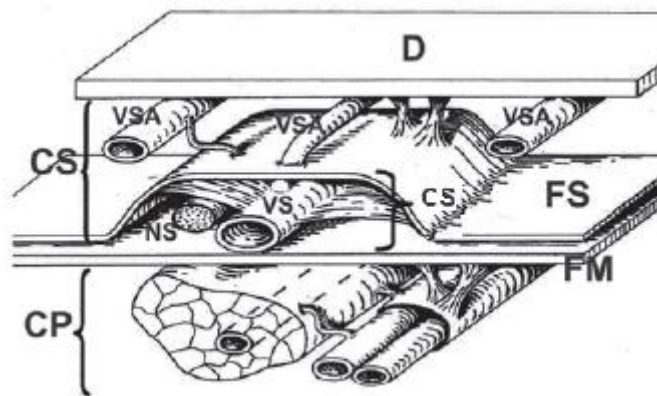


Figura 6. Esquema de los compartimientos superficial (CS) y profundo (CP) de los miembros inferiores [35].

En el sistema venoso competente el flujo sanguíneo se orienta desde las venas superficiales al sistema venoso profundo a través de las venas comunicantes, siguiendo un flujo unidireccional hacia el corazón.

Una de las características distintivas de las venas dentro del sistema vascular resultan ser las válvulas venosas (Figura 7). Estas estructuras aparentemente simples juegan un rol de suma importancia en el retorno venoso.

La función de las válvulas venosas es dividir la columna de sangre en las venas, lo que disminuye notablemente la presión en puntos críticos de los miembros inferiores y evita el flujo de sangre retrógrado.

Las paredes de las venas, debido a su bajo contenido de músculo liso, resultan muy fácilmente distensibles. Entiéndase por distensibilidad la capacidad de un cuerpo para adaptarse a los cambios producidos por una fuerza externa. En contraposición, la elasticidad es la propiedad de un cuerpo de recuperar sus

dimensiones al cesar la fuerza externa que lo ha deformado. La pared venosa, en relación con la pared arterial, resulta muy distensible pero poco elástica [24], de hecho se calcula que las venas son 8 veces más distensibles que las arterias [34]. Estas características hacen que las venas sean fácilmente colapsables desde el exterior, como de hecho ocurre en las extremidades inferiores durante la contracción muscular.

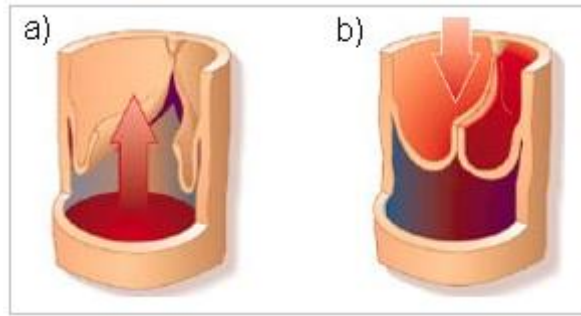


Figura 7. Representación de una válvula venosa competente, a) Válvula abierta que permite el paso de sangre en sentido fisiológico, b) Válvula cerrada que evita el paso de reflujo.

Bombas Venosas

El retorno de sangre al corazón se debe a cuatro mecanismos[36]:

1. Bomba cardíaca: El corazón impulsa la sangre a alta presión por el ventrículo izquierdo hacia las arterias, llegando a las venas con baja presión. Finalmente la aurícula derecha produce una aspiración sobre la sangre venosa.
2. Bomba tóraco-abdominal: Los cambios de presión en el tórax y en la cavidad abdominal producidos por los movimientos respiratorios, atenúan o favorecen el retorno venoso, en dependencia de la posición.
3. Bomba muscular: Unidad anátomo-funcional formada por los músculos, las venas y las válvulas que constituye una bomba sistólica-diastólica. La contracción de los músculos de la pantorrilla (sístole) produce un vaciamiento rápido del sistema venoso favoreciendo el retorno sanguíneo (Figura 8a). Durante la relajación de dichos músculos (diástole), las válvulas venosas producen el fraccionamiento de la columna de presión. La bomba muscular es de escasa importancia en el

decúbito, sin embargo en bipedestación, es imprescindible para asegurar un correcto drenaje venoso, debido a que la bomba cardíaca y la tóraco-abdominal son insuficientes para contrarrestar adecuadamente la acción de la gravedad.

4. Bomba plantar: produce un gradiente de presión cardiópeto en sístole y diástole, este mecanismo sólo se activa al caminar (Figura 8b) y se cree que su función es contribuir a la acción de la bomba muscular [37].

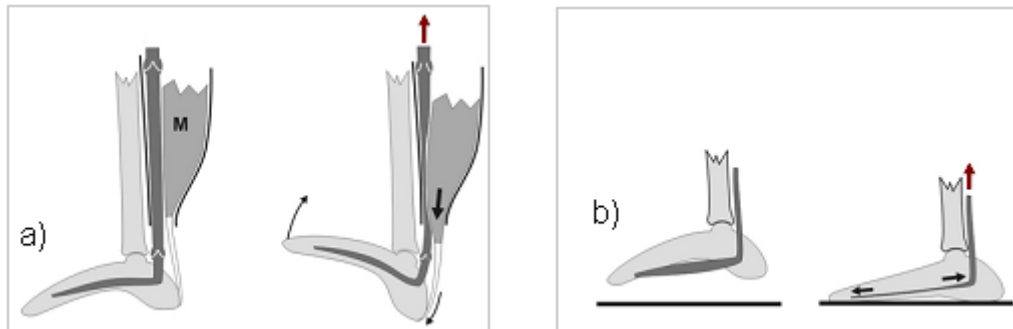


Figura 8. a) Representación de la acción de la bomba muscular, M: músculo. b) Representación de la acción de la bomba plantar [38].

De los mecanismos anteriormente mencionados, el de la bomba muscular juega un papel preponderante en el retorno sanguíneo y se reconoce como una efectiva bomba venosa, capaz de generar presiones por encima de los 200 mmHg [39, 40]. El rol de la bomba muscular en el retorno venoso ha sido comparada con el de la función del corazón en la impulsión de la sangre hacia las arterias [40]. Para estudiar el estado de la bomba muscular es posible usar técnicas como la PGA y la FPG [14, 32, 39-41]. El conjunto de acciones llevadas a cabo para realizar tal valoración se conoce como prueba de la bomba muscular (PBM).

Hemodinámica de la IVC, sus efectos

La presión constituye la variable más importante en la fisiopatología del sistema venoso. Ni el flujo, ni la resistencia venosa juegan un papel de importancia comparable al asumido por la presión en la aparición y/o desarrollo de las diferentes alteraciones del sistema venoso [24].

La presión venosa consta de dos componentes [42]:

- La presión dinámica, determinada por la acción de bomba del corazón, la cual es altamente disipada en la circulación arterial. El remanente que llega a las venas, constituye la presión venosa dinámica. En posición decúbito supino, la acción de la gravedad sobre la circulación venosa se anula, ya que prácticamente todos los vasos se encuentran a un mismo nivel y el gradiente de presión dinámico permite el retorno sanguíneo.
- La presión hidrostática, debida a la acción de la gravedad. En la posición de parado, la presión venosa de las extremidades inferiores está determinada por la densidad, cantidad y altura de la columna sanguínea.

Cuando un sujeto pasa de la posición supino a la posición erecta ocurre un aumento significativo de la presión venosa, inducida por el gran incremento de la presión hidrostática que ocurre en tales casos. En una persona sana esta hipertensión venosa es normal y se anula con la actividad de la bomba muscular. La existencia de fallos en la bomba muscular y deficiencias en las válvulas venosas, provocan que la presión venosa se mantenga elevada cuando el sujeto está en bipedación. La persistencia de una presión venosa elevada tras ejercitar la bomba muscular se denomina hipertensión venosa dinámica y es la característica esencial de la insuficiencia venosa [6, 42]. Lo expuesto hasta el momento sugiere que una presión venosa por encima de lo normal de forma permanente, en contraste con la alta distensibilidad y poca elasticidad de las venas, podrá influir en la deformación de las mismas en forma de várices. Contrario como ocurre en las venas sanas, las venas incompetentes permiten flujo retrógrado (Figura 9) y afectan el retorno sanguíneo al corazón. Varios estudios indican que un retorno venoso insuficiente en las extremidades inferiores puede ser incluso causante de ulceración [43-45].

La hipertensión venosa además, induce que la presión en los capilares se mantenga por encima de los valores normales. Esta situación es desfavorable al intercambio de sustancias entre capilares y tejidos, produciendo daños en la piel, exudación de fluidos, edemas, malnutrición tisular; favoreciendo la inflamación, infección, trombosis, necrosis en los tejidos y eventualmente ulceración [14, 42].

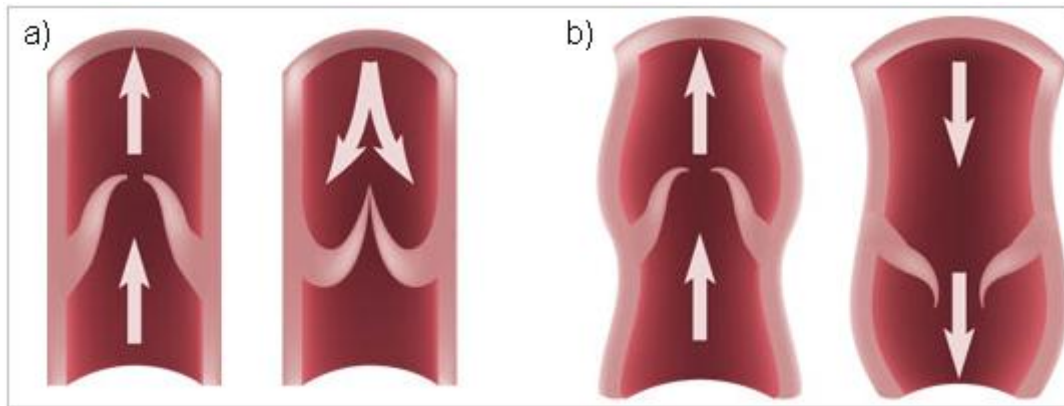


Figura 9. Válvulas venosas de los miembros inferiores durante la contracción y relajación muscular. a) Válvula venosa sana, b) Válvula venosa incompetente

1.2 Tipos de pletismografía

La palabra pletismografía proviene de la combinación de los vocablos griegos 'plethysmos' y 'grapho', que significan aumento y escritura respectivamente. La pletismografía incluye el conjunto de técnicas que permiten medir los cambios de volumen o flujo sanguíneo causados por funciones fisiológicas, como los latidos cardíacos, la respiración y la micción [46].

Esta metodología incluye las siguientes técnicas [19]:

- Pletismografía aérea (PGA).
- Pletismografía de impedancia.
- Pletismografía fotoeléctrica o FPG.
- Pletismografía de cámara de agua.

Una explicación más detallada de estas técnicas está bien documentada en estudios anteriores [30, 47]

Dentro de las técnicas pletismográficas, la FPG es ampliamente usada tanto en el campo de las investigaciones biomédicas como en equipos de diagnóstico comerciales dado a que resulta una tecnología de bajo costo, simple y portable [18]. Su rango de aplicaciones incluyen la medición de la saturación de oxígeno en sangre, presión sanguínea, gasto cardíaco, valoración de la función del

sistema nervioso autónomo, detección de enfermedades vasculares periféricas y valoración del sistema venoso, entre otros [18, 19].

1.3 Aplicaciones de la FPG en el sistema venoso

La presión venosa (PV) medida de forma ambulatoria, es la regla de oro para la valoración de la hemodinámica venosa y para la validación de las técnicas de diagnóstico no invasivas [14, 48].

La medición de la PV, es una técnica invasiva que requiere de la inserción de un catéter en las venas y se describe como incómoda y dolorosa [14] para el paciente. Esta técnica, puede traer complicaciones como sangrado y formación de hematomas, por lo que no resulta aplicable a estudios de seguimiento. En cambio, la FPG es un método funcional, que permite estudiar de forma fácil el sistema venoso y no requiere de gran entrenamiento del operador que la realiza.

Dentro de las aplicaciones de la FPG en el estudio venoso es posible citar las siguientes [42]:

- Valoración e identificación de una obstrucción.
- Valoración global de la severidad del reflujo venoso.
- Valoración del funcionamiento de la bomba muscular
- Estudio de la hemodinámica venosa luego de un tratamiento quirúrgico

1.3.1 La FPG y la medición del TRV durante la prueba de la bomba muscular.

Para realizar la prueba de la bomba muscular el paciente bajo estudio es sentado en una silla y en esta posición se le indica que realice varias dorsiflexiones en forma consecutiva lo que provoca el vaciado de las venas en las extremidades inferiores. En un sistema venoso saludable, las venas volverán a llenarse de sangre solamente a través de los capilares, lo que provoca que el TRV tome valores considerables, por el contrario en las venas incompetentes parte de la sangre bombeada por la contracción muscular retrocede y el TRV se acorta [14, 32, 49].

A través de la medición del TRV, la FPG provee de un parámetro objetivo para cuantificar el reflujo venoso [49]. Valores de TRV por encima de un umbral de clasificación (UC_{TRV}) se consideran normales, mientras que los menores a UC_{TRV} sugieren la presencia de una patología venosa. La mayoría de los autores coinciden en tomar el UC_{TRV} de 20 segundos, mientras que otros consideran el UC_{TRV} de 23 segundos [49]. Se ha reportado además que durante la niñez y adolescencia el TRV puede tomar valores entre 10 y 30 segundos, no indicando en estos casos una patología sino más bien falta de madurez en de bomba muscular [50]. Al finalizar la etapa de la adolescencia el TRV se normaliza en los sujetos sin afecciones venosas [50].

El diagnóstico de incompetencia valvular mediante FPG, puede ser llevado a cabo según el algoritmo mostrado en la Figura 10.

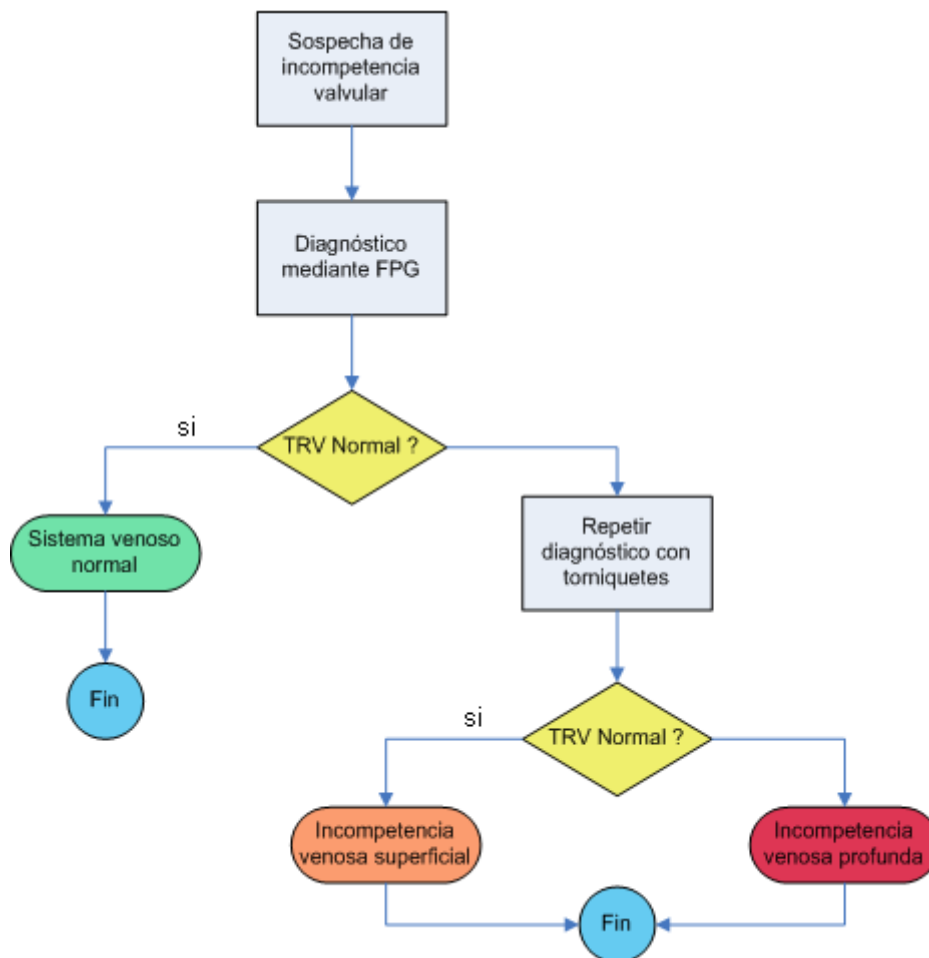


Figura 10. Algoritmo para el diagnóstico mediante FPG cuando se sospecha la presencia de incompetencia valvular [14].

Al medir el TRV, si este resulta anormalmente corto, la prueba debe ser repetida situando torniquetes, en una posición que impida el reflujo del sistema venoso superficial. La normalización del TRV tras esta repetición de la prueba, sugiere que el reflujo está confinado al sistema venoso superficial y que las venas del sistema profundo poseen válvulas competentes. Por el contrario, que el uso de torniquetes no logre normalizar el TRV, sugiere incompetencia valvular en las venas perforantes o en el sistema venoso profundo [14].

Por tanto, la medición del TRV mediante FPG y con ayuda de torniquetes que permitan la oclusión del sistema venoso superficial, ayuda a distinguir entre miembros inferiores sin patologías del sistema venoso y miembros con incompetencia de los sistemas venosos superficial o profundo.

1.3.2 La FPG y el diagnóstico de trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda (TVP), es una condición común en la población a nivel mundial. Una trombosis es la formación de una masa sólida en el sistema circulatorio, la cual puede estar formada a partir de los constituyentes de la sangre [51].

La TVP, en las primeras fases de desarrollo puede transcurrir de forma inadvertida, pero en su estado avanzado es una condición seria, ya que el trombo puede viajar hasta los pulmones produciendo tromboembolismo pulmonar. Esta complicación de la TVP, en ocasiones es capaz de causar la muerte [48]. No obstante, más del 20 % de los pacientes con una sospecha de TVP, resultan ser diagnosticados por otras causas [52], producto a que el diagnóstico clínico de esta afección es difícil y en ocasiones inexacto. Varios estudios citados en una interesante revisión [48] coinciden en que la FPG puede ser una herramienta que ayude al diagnóstico de la presencia de la TVP.

1.4 Fundamentos biofísicos de la FPG

La FPG fue uno de los métodos pletismográficos más tempranamente usados para la medición del flujo de sangre en las extremidades. Descrita por Hertzman y Spealman en 1937 [53], es uno de los procedimientos para el diagnóstico que más amplio uso encuentra en los laboratorios vasculares.

Básicamente existen dos tipos de FPG, la FPG por transmisión que es mayormente usada para la oximetría y la FPG de reflexión que es la variante más común y tiene un amplio uso en aplicaciones vasculares. Un sensor de FPG por reflexión está formado por un LED (Light-Emitting Diode, según siglas en inglés) emisor y un fotodetector, ambos ubicados en un mismo plano dentro de una pequeña carcasa.

Para la obtención de la señal de FPG, se coloca el sensor sobre la piel de forma tal que el fotodetector pueda captar la radiación luminosa que refleja el lecho vascular tras haber sido iluminado por el LED emisor (Figura 11). Los cambios en el volumen sanguíneo, tanto en las arterias como en las venas provocan cambios en la radiación reflejada. Las propiedades ópticas de los tejidos y la sangre que sustentan esta técnica son explicadas a continuación.

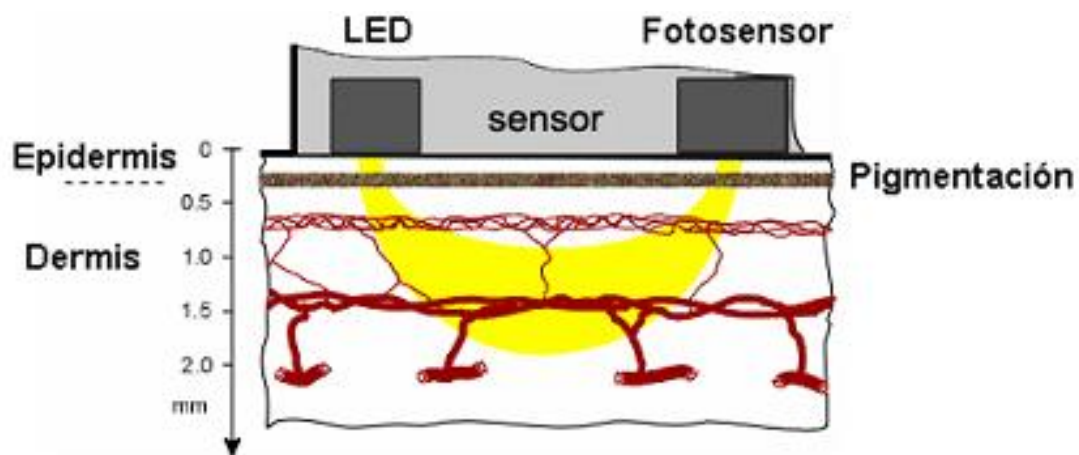


Figura 11. Medición del volumen de sangre, a través de la radiación luminosa.

Respecto a las radiaciones electromagnéticas, en el espectro visible e infrarrojo cercano, los tejidos biológicos pueden ser vistos como un material no homogéneo y altamente opaco [23].

La FPG, está sustentada en el hecho de que la hemoglobina presente en la sangre, absorbe la luz infrarroja, con mucha más intensidad que el resto del tejido presente en la piel (Figura 12).

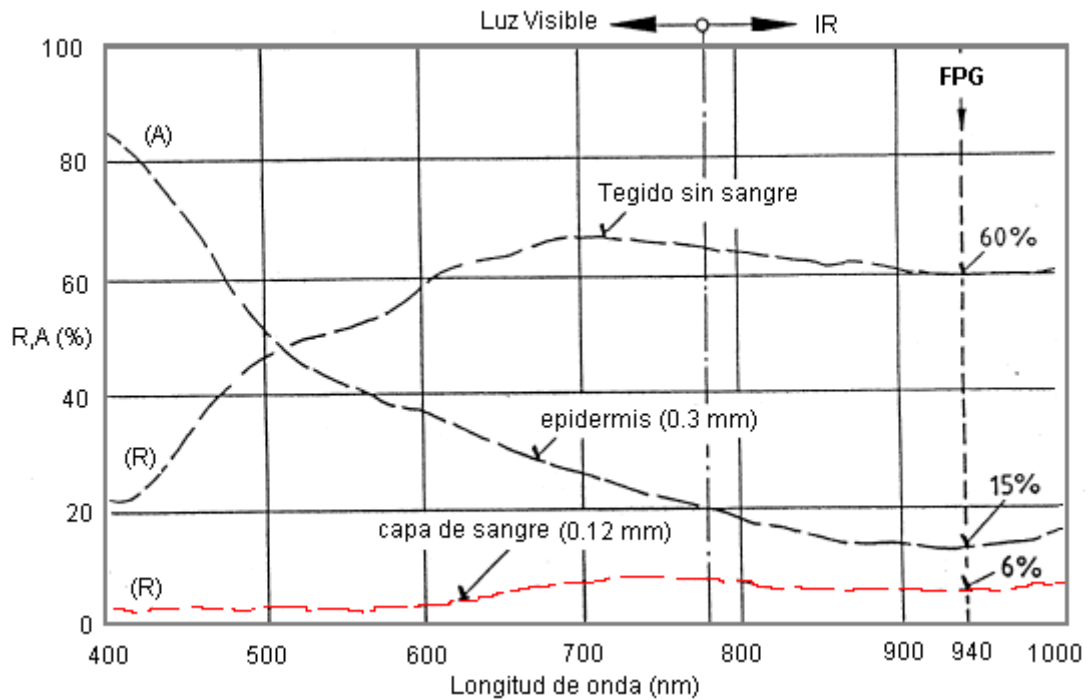


Figura 12. Características ópticas del tejido biológico en el rango del espectro del visible al infrarrojo [23]. R: Porcentaje de luz reflejada, A: Porcentaje de luz absorbida respecto a la incidente.

Es conocido que en el rango de luz invisible infrarroja, cercano a los 900 nm, existe una “ventana óptica” favorable para la medición mediante FPG. Aproximadamente sólo el 15 % de la luz que incide en la epidermis es absorbida por esta, existiendo a su vez, una gran diferencia entre la luz reflejada por el tejido sin sangre y el lecho vascular, que tiene un índice de reflexión pobre (Figura 12). Los vasos llenos de sangre reflejan aproximadamente 10 veces menos la luz que el resto del tejido. Una disminución del volumen sanguíneo, provocará una disminución de la superficie en los vasos, traduciéndose finalmente en un aumento de la señal de FPG. La señal de FPG, es por tanto función de los cambios en la luz reflejada por las capas de la epidermis, causados por las variaciones en el volumen de los vasos sanguíneos en el lecho vascular bajo estudio. Este fenómeno puede incluso ser observado a simple vista en un sujeto caucásico. La piel con menos sangre se torna de color blanca mientras que la que posee abundante sangre aparece oscura. Con la FPG Digital se hace esta discriminación pero con mayor sensibilidad y resolución.

Por lo general se realiza algún tipo de procesamiento sobre la señal de FPG de forma que esta varíe su amplitud proporcionalmente con los cambios del volumen sanguíneo.

1.4.1 Separación de la señal de FPG en sus componentes arterial y venosa

Para una medición clásica de FPG en las extremidades inferiores, aproximadamente el 90 % de la luz reflejada proviene de tejido, 10 % del volumen venoso y cerca de 0,1 % del volumen arterial [23] (Figura 13). Por tanto la señal de FPG, está compuesta por una componente predominante de DC, una componente venosa que varía lentamente (cuasi DC) y una señal arterial pulsátil (llamada componente de AC o arterial) asociada a la onda de pulso (OP). En lo adelante a la componente arterial de la señal de FPG se le llamará señal de FPGA.

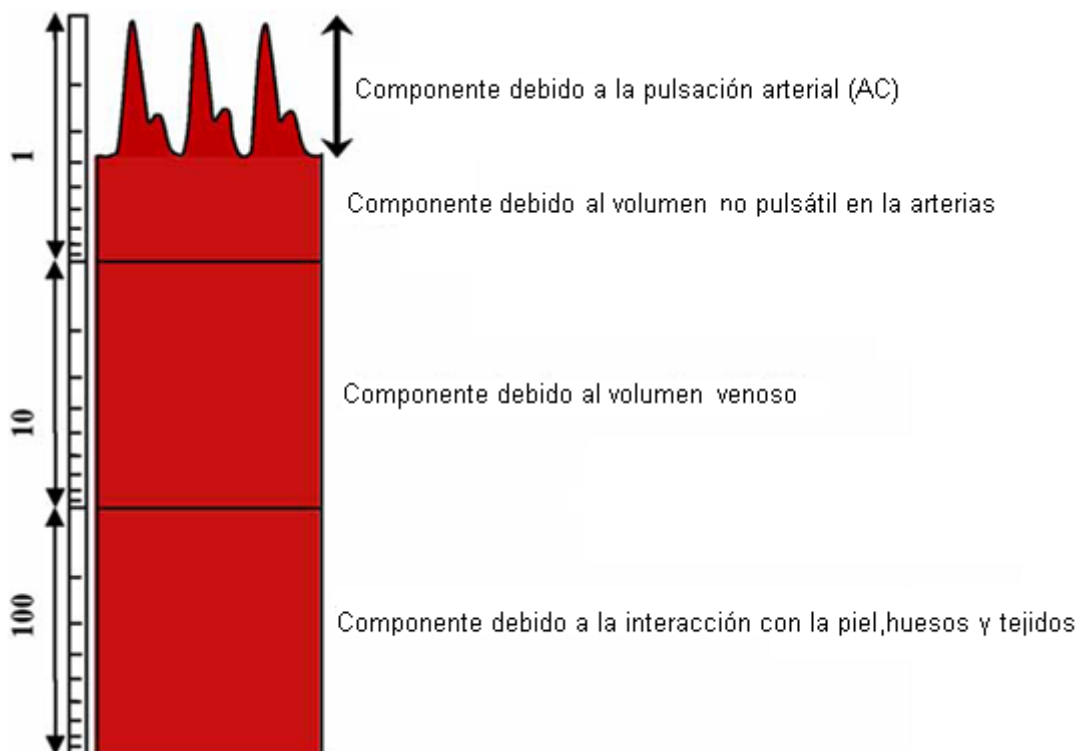


Figura 13. Componentes de la señal de FPG [19].

Los cambios de la presión venosa provocan cambios en el área de superficie de los vasos arteriales que logran ser captados por la FPG [23]. Cuando la bomba muscular de los miembros inferiores entra en acción, mediante un

sensor de FPG debidamente colocado, se podrán detectar los cambios en el volumen de sangre venoso provocados por la contracción de los músculos. En este caso el componente venoso de la señal de FPG cambiará de forma marcada, reflejando los cambios hemodinámicos que tienen lugar en la región medida.

Hardware básico para la adquisición de las componentes arterial y venosa de la señal de FPG.

Los sensores modernos de FPG usan tecnología semiconductor de bajo costo, donde el LED y el fotodetector trabajan en una región del espectro cercana al infrarrojo. El emisor y el detector deben estar emparejados ópticamente para un mejor desempeño del sensor.

El fotodetector se conecta a un amplificador de transimpedancia que convierte la señal de corriente entregada por el detector en una señal de voltaje a la salida. El voltaje a la salida de esta etapa tiene un componente de señal que es proporcional al volumen sanguíneo en las venas, sobre la que se superponen pequeñas variaciones de voltaje correspondientes a las pulsaciones arteriales (Figura 13). El esquema básico usado para separar las componentes arterial y venosa de la señal de FPG [18] es el que se muestra a continuación (Figura 14).

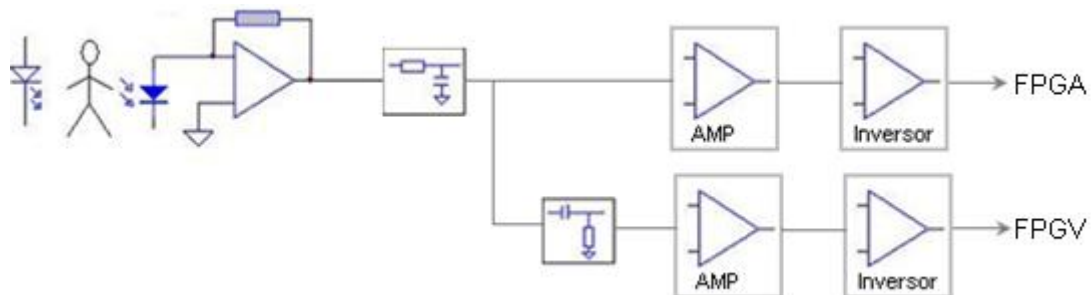


Figura 14. Esquema básico para la adquisición de la señal FPG.

1.5 Análisis de la componente arterial de la señal de FPG

La señal de FPG relacionada a la OP arterial (FPGA) se caracteriza por un ascenso rápido y un descenso más lento, relacionados a la expansión y retracción de la pared arterial respectivamente [54]. El descenso de la onda es interrumpido por un nuevo ascenso y nuevamente un descenso lento (Figura

15), esta segunda parte se conoce como onda secundaria, reflejada o dicrota [55].

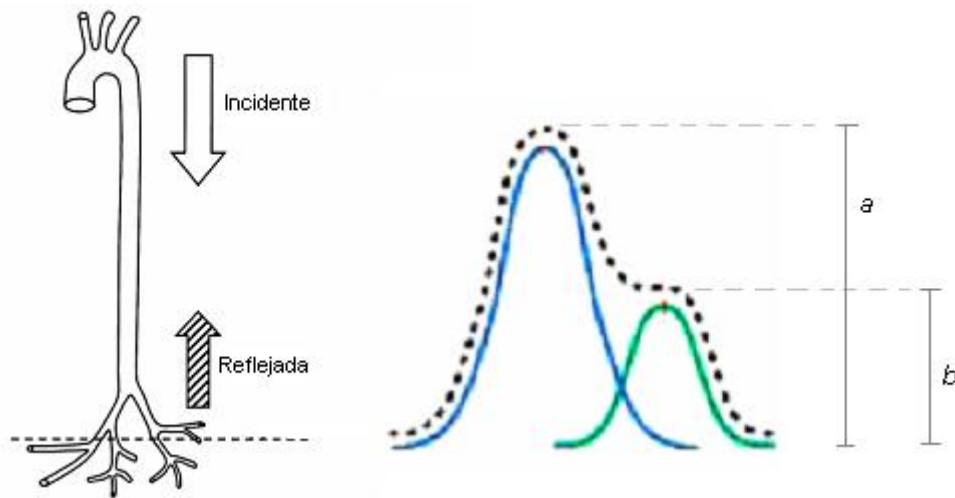


Figura 15. Composición de la onda de pulso arterial, a: amplitud de la onda incidente, b: amplitud de la onda reflejada.

1.5.1 Puntos característicos de la onda de pulso arterial

La señal de FPGA al permitir el estudio de la OP es de suma importancia en el diagnóstico de enfermedades del sistema vascular. Para caracterizar la señal de FPGA resulta imprescindible identificar sus puntos y aspectos principales (Figura 16).



Figura 16. Puntos característicos de la señal de FPG arterial.

La detección del pie y punto máximo de la señal de FPGA permiten la obtención de parámetros de gran valor [54], como el tiempo de tránsito, la velocidad, la variabilidad y la amplitud de la OP.

La medición y extracción manual de características fueron frecuentemente usadas en los tiempos en que se iniciara el análisis de la OP, usando para tales fines el papel milimetrado o el grabado de las señales mediante fotografía o en cintas magnéticas [18]. Con el desarrollo de las técnicas de procesamiento, el análisis de las señales fisiológicas ha alcanzado niveles altamente sofisticados.

1.6 Métodos para la detección de puntos sobre señales de FPG.

La detección de puntos sobre la señal de FPGV está pobremente abordada en la literatura, en cambio para la detección del pie y pico máximo de la señal de FPGV se reportan gran cantidad de trabajos [56-62]. Esta situación pudiera tener explicación en el hecho de que la hemodinámica venosa en muchos aspectos resulta más compleja que la arterial [37, 62]. Además, la alta mortalidad que reportan las enfermedades arteriales, es un factor que inclina a los investigadores a trabajar esta área, aún cuando las patologías venosas sí muestran altos índices de morbilidad. No obstante, el estudio de los métodos usados en la detección de puntos en la señal arterial sirve como punto de partida para implementar nuevos métodos en la detección sobre la señal de FPGV.

1.6.1 Método del máximo de la segunda derivada

En este método descrito en [61] se asume que el pie de la OP corresponde al punto donde la señal adquiere la aceleración máxima, es decir donde la segunda derivada de la señal alcanza su valor máximo (Figura 17).

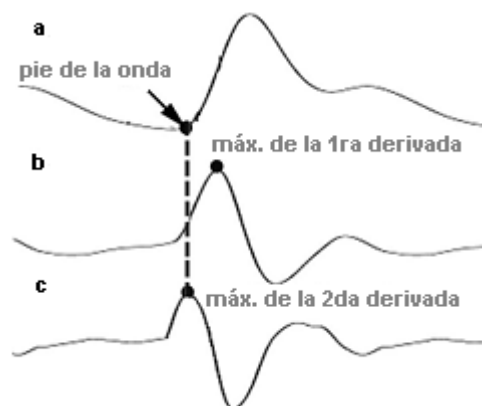


Figura 17. Método del máximo de la segunda derivada. (a) OP, (b) primera derivada de la OP, (c) segunda derivada de la OP [61].

Inicialmente la señal se pasa por un filtro pasabajo de fase lineal, para luego calcular la primera y segunda derivadas. Antes de localizar el máximo de la segunda derivada, esta se somete a un filtro de promediado.

1.6.2 Método de intersección de tangentes

Este método supone que el pie de la onda se localiza en la intersección de las rectas trazadas en la parte final (L_1) y frontal (L_2) de la OP arterial [61], (Figura 18). Estas rectas son calculadas mediante el método de mínimos cuadrados [63].

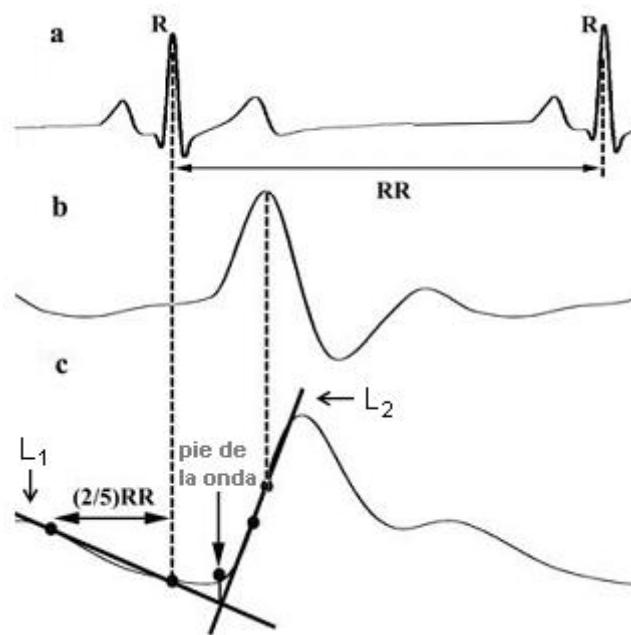


Figura 18. Método de intersección de tangentes. (a) Señal de electrocardiografía (ECG), (b) primera derivada de la OP arterial, (c) OP arterial [61].

Debido a que la parte trasera de la OP arterial termina en el punto máximo de la onda R del electrocardiograma, L_1 se determina a partir de los puntos anteriores al pico R en cuestión comprendidos en $2/5$ del tramo RR (Figura 18). La recta L_2 se calcula a partir de los puntos comprendidos entre el máximo de la primera derivada de la parte frontal de la señal de la OP y los 5 puntos que le anteceden a este.

La abscisa del punto de intersección de las rectas L_1 y L_2 coincide con la posición del pie de la OP.

1.6.3 Método de aproximación del pie de la onda de pulso

Este método [61] se basa en la identificación de un intervalo de búsqueda alrededor del pie de la OP, a partir del máximo de la onda R del electrocardiograma y el máximo de la primera derivada de la OP. El intervalo de búsqueda se divide en 10 segmentos, a partir de los cuales se calculan 10 rectas mediante el método de mínimos cuadrados. Las abscisas del punto inicial y final de cada segmento son promediados y con los valores resultantes se realiza un ajuste cúbico. Por último, el pie de la OP se considera como el mínimo resultante del ajuste realizado (Figura 19).

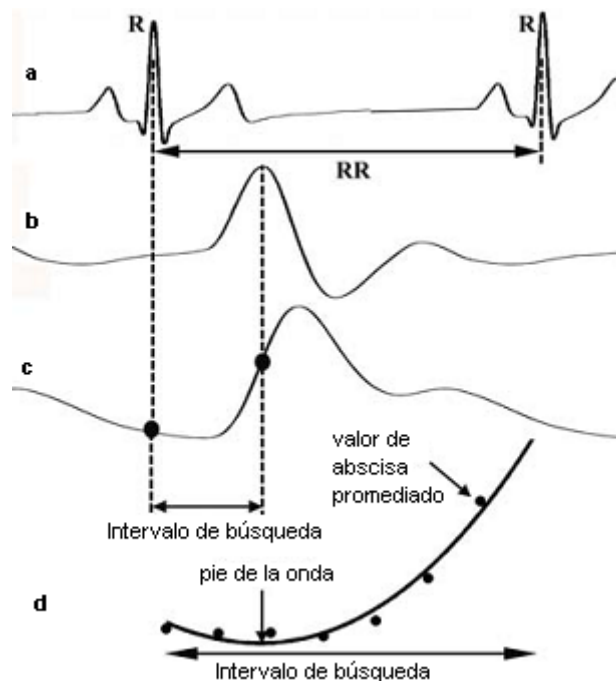


Figura 19. Método de aproximación del pie de la OP. (a) ECG, (b) primera derivada de la OP arterial, (c) segunda derivada de la OP, (d) ampliación del segmento resultante del ajuste cúbico [61].

1.6.4 Método de intersección de las rectas inferior y frontal

En este método, el punto del pie de la OP es ubicado en la intersección de la recta trazada al final de la secuencia de la OP arterial (R_1) y la recta trazada en la parte frontal de la OP (L_2), ver Figura 20. Esta es una variante del método de intersección de tangentes anteriormente descrito que se diferencia solamente en el uso de la recta R_1 en lugar de la recta L_1 . La determinación de R_1 se

realiza mediante mínimos cuadrados, a partir de los puntos de la señal que coinciden con el máximo de la onda R del ECG.

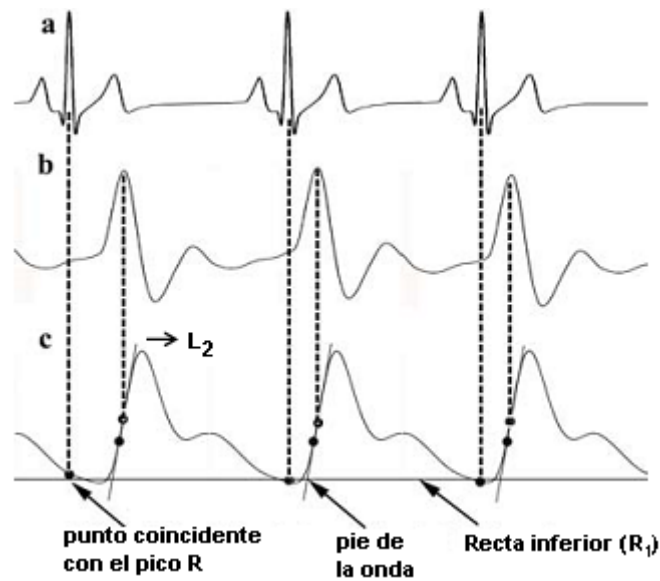


Figura 20. Método de intersección de las rectas inferior y frontal. (a) ECG, (b) primera derivada de la OP arterial, (c) OP arterial [61].

1.6.5 Método de triangulación de áreas

En el algoritmo de triangulación de áreas se calculan las áreas respectivas de los triángulos formados por dos puntos fijos y uno móvil que se desplaza sobre el contorno de la señal entre los puntos fijos (Figura 21).

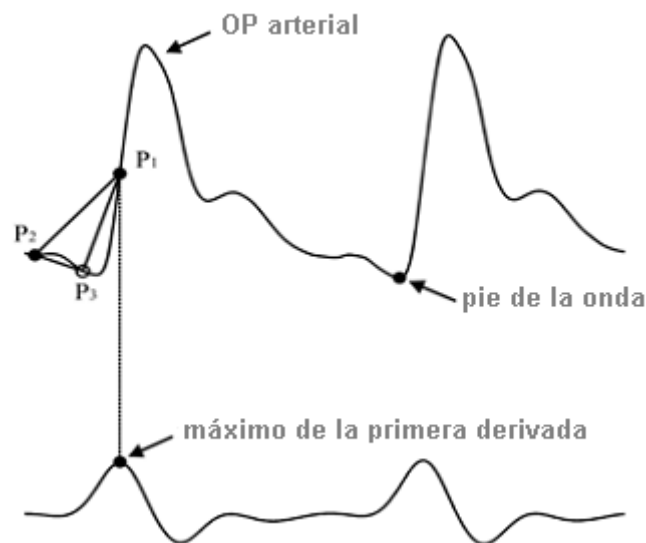


Figura 21. Ubicación de los puntos fijos (P_1 y P_2) y el punto móvil (P_3) sobre la señal de la OP en el método de triangulación de áreas [62].

Este método ha sido empleado en la detección del inicio y fin de la onda T de la señal de ECG), para estudiar movimientos oculares y más recientemente para la localización del pie de la OP arterial [62, 64, 65]. Se basa en que la posición del punto móvil que se corresponda con el triángulo de mayor área coincidirá con el pie de la OP [62].

El punto P_1 se corresponde con la ubicación temporal de aquellos máximos de la primera derivada de la OP que superen el valor cuadrático medio de dicha derivada. El punto P_2 se ubica 250 ms antes de P_1 , esta decisión se basa en el desplazamiento aproximadamente constante (200 ms) entre el complejo QRS y la señal de presión arterial.

1.7 Comparación entre los métodos

En el estudio comparativo (que será nombrado como estudio #1) mostrado en [61], se confrontan varios métodos en cuanto a inmunidad al ruido. En la Tabla 1 aparecen los métodos comparados así como el error de dispersión calculado en cada caso para un nivel de señal – ruido (NSR) de 18.19 dB.

Método	Error de dispersión
Máximo de la segunda derivada	± 14 ms
Intersección de las rectas inferior y frontal	± 12 ms
Intersección de tangentes	± 11 ms
Aproximación del pie	± 6 ms

Tabla 1. Comparación entre varios métodos de detección del pie de la OP respecto a robustez frente a ruido.

De los métodos comparados en el estudio #1 el mayor error de dispersión se obtuvo para el método del máximo de la segunda derivada, mientras que el menor error de dispersión se logró con el método de aproximación del pie de la onda.

En otra comparación (que se nombrará como estudio #2), realizada en [62], se cotejaron también algunos de los métodos descritos en el epígrafe anterior, intercambiando en esta ocasión el de triangulación de áreas por el de la Intersección de las rectas inferior y frontal. Los aspectos para la comparación fueron la robustez frente al ruido y la precisión y exactitud de los métodos

cuando se tomaron como referencia las anotaciones realizadas por tres observadores entrenados.

Respecto a la inmunidad frente al ruido, el método de triangulación resultó comparable al método de aproximación del pie de la OP.

Los resultados arrojados por el estudio #2 al comparar los métodos tomando como referencia los observadores entrenados se muestran en la Tabla 2.

Método	Observador #1 Error (ms)	Observador #2 Error (ms)	Observador #3 Error (ms)
Máximo de la segunda derivada	22.95 ± 13.9	19.27 ± 14.1	17.99 ± 12.2
Intersección de tangentes	24.97 ± 11.4	21.21 ± 11.2	19.93 ± 9.38
Aproximación del pie	7.19 ± 3.4	7.12 ± 6.35	7.36 ± 6.31
Triangulación de áreas	6.35 ± 6.34	6.49 ± 6.39	6.32 ± 4.81

Tabla 2. Error de varios métodos en la detección del pie de la OP al tomar como referencia las anotaciones manuales realizadas por tres observadores entrenados.

Los métodos del máximo de la segunda derivada y el de intersección de tangentes mostraron los peores desempeños en la comparación respecto a los observadores, mientras que los métodos de aproximación del pie onda y el de triangulación de áreas alcanzaron los menores errores. Estos dos métodos según los resultados arrojados por los estudios #1 y #2 resultaron los más robustos de los métodos descritos en el epígrafe anterior.

Capítulo II. Materiales y métodos

En este capítulo se describen cinco métodos para la detección de T_0 . Los métodos propuestos en este trabajo son: el del intervalo de tiempo, del máximo de la primera derivada, el de intersección de rectas y el de triangulación de áreas. Estos métodos junto a otro basado en indicaciones sonoras, se confrontaron entre sí seleccionando como criterio de comparación sus errores reportados respecto a las anotaciones realizadas por tres observadores entrenados sobre un conjunto de señales de FPGV. También se detalla la metodología usada en la validación de los métodos propuestos.

2.1 Método de las indicaciones sonoras

El método de las indicaciones sonoras aquí descrito fue propuesto anteriormente en la literatura [25, 30] y está implementado en el ANGIODIN PD3000 modelo B, equipo que actualmente se somete a un proceso de registro clínico. El método va indicando mediante señales sonoras con un período de 1 segundo, el instante en que se debe ejecutar cada dorsiflexión. Bajo la suposición de que el sujeto realiza las maniobras en sincronía con las indicaciones, T_0 se estima 1 segundo después de haber sido emitida la última señal sonora (Figura 22).

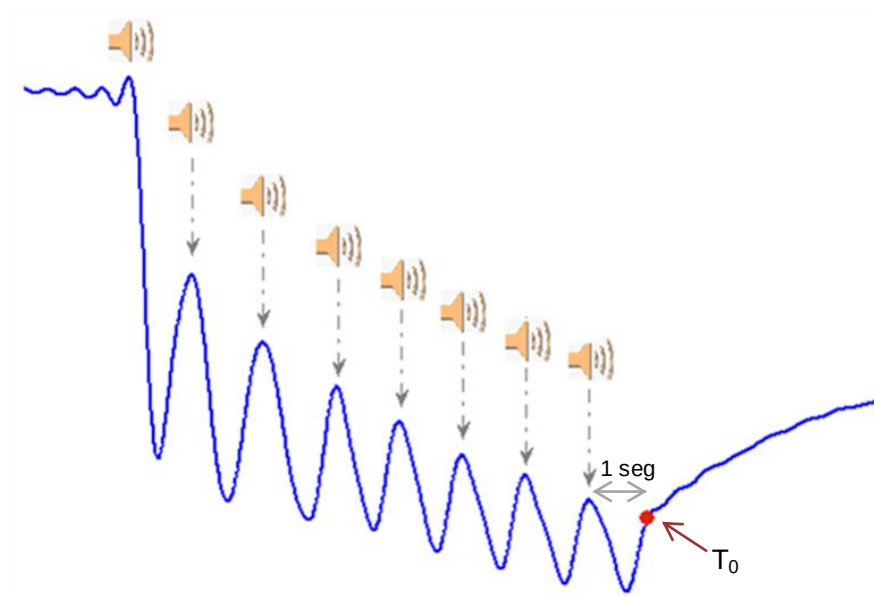


Figura 22. Representación gráfica del método de las indicaciones sonoras para la estimación de T_0 .

2.2 Aspectos comunes en los métodos propuestos para la detección de T_0

Los métodos propuestos constan de tres partes:

- Filtrado.
- Determinación del último mínimo local asociado a una dorsiflexión, que demarca el inicio de la búsqueda de T_0 .
- Detección de T_0 , en este aspecto es que radica la diferencia entre los métodos propuestos.

Para eliminar ruido y componentes frecuenciales indeseadas se diseñó un filtro FIR pasabajo de fase lineal, empleando el algoritmo de Parks-McClellan [66]. Este filtro diseñado en Matlab mediante la función `firpm`, tiene las características siguientes:

- frecuencia de corte: 2 Hz.
- ancho de la banda de transición: 0.3 Hz.
- rizado en la banda de paso: 0.1 dB.
- rizado en la banda de rechazo: – 60 dB.

El punto T_0 se encuentra después del mínimo local ($T_{\min}$) provocado por la última dorsiflexión, en un intervalo de tiempo cercano. Los métodos propuestos en este trabajo se fundamentan en localizar punto $T_{\min}$ y a partir de este localizar T_0 .

La realización de cada dorsiflexión consta de dos movimientos sucesivos y continuos (Figura 23):

- Movimiento m1: Partiendo de un apoyo plantar completo, elevación del metatarso del pie manteniendo el talón apoyado al piso.
- Movimiento m2: Recuperación de la posición inicial.

Estimando que la ejecución de una dorsiflexión dura aproximadamente 1 segundo, la duración de los movimientos m1 y m2 oscilará alrededor de 1/2 segundo cada uno. La ejecución de los movimientos m1 y m2 provocan un descenso y un ascenso de la señal de FPGV, causando un mínimo local cada vez que se realiza una dorsiflexión (Figura 24).

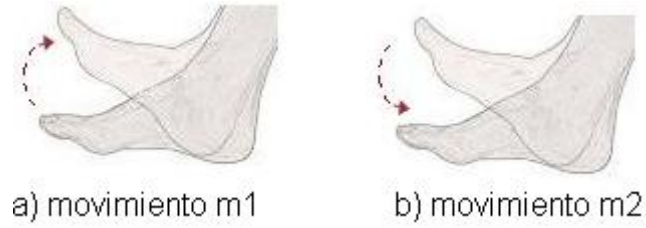


Figura 23. Representación de los movimientos que se ejecutan durante una dorsiflexión, a) movimiento de elevación, b) movimiento de recuperación.

Para dilucidar si un mínimo local determinado se debía a la realización de una dorsiflexión, primeramente se calculó un umbral (U_0) para cada señal a partir del promediado de los valores negativos de la primera derivada.

La derivada $d_y(k)$ se calculó mediante la ecuación 1.

$$d_y(k) = y(k + 1) - y(k) \quad (1)$$

Donde $y(k)$ se denominó a la secuencia formada por los valores de la señal bajo análisis.

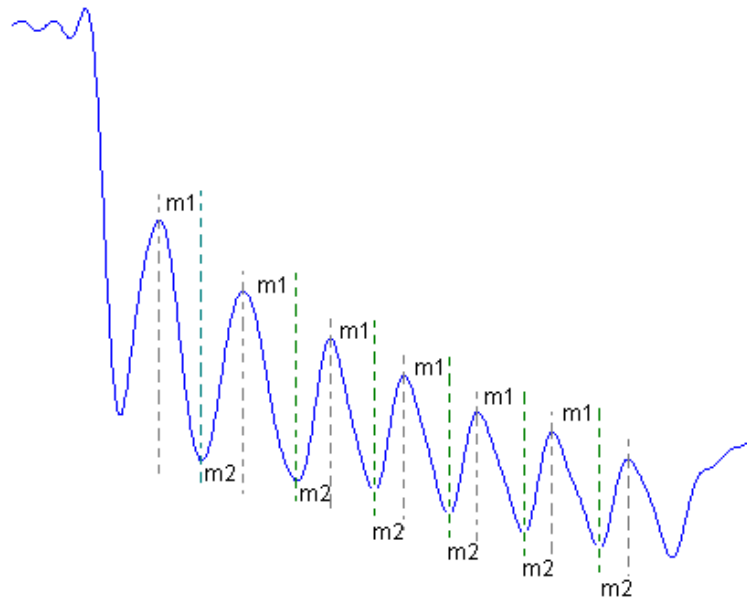


Figura 24. Representación de los efectos de los movimientos m1 y m2 sobre una señal de FPGV real.

U_0 se obtuvo a partir de la ecuación 2.

$$U_0 = \frac{\sum_{n=1}^N d_y^-(n)}{N} \quad (2)$$

Siendo $d_y^-(n)$ la secuencia formada por los valores negativos de $d_y(k)$ y N la cantidad de valores de $d_y^-(n)$.

Luego se detectaron los mínimos locales de la señal y en cada caso, con el segmento correspondiente a $1/3$ del segundo anterior, se realizó un ajuste lineal mediante mínimos cuadrados y se determinó la ecuación de la recta L_0 . La elección del tamaño del segmento de señal empleado en la determinación de L_0 se realizó de forma que se tomara en cuenta una parte representativa del movimiento $m1$ (Figura 24).

Se seleccionó como $T_{\min}$, el último mínimo en el que la pendiente de L_0 fuese menor o igual a U_0 (Figura 25).

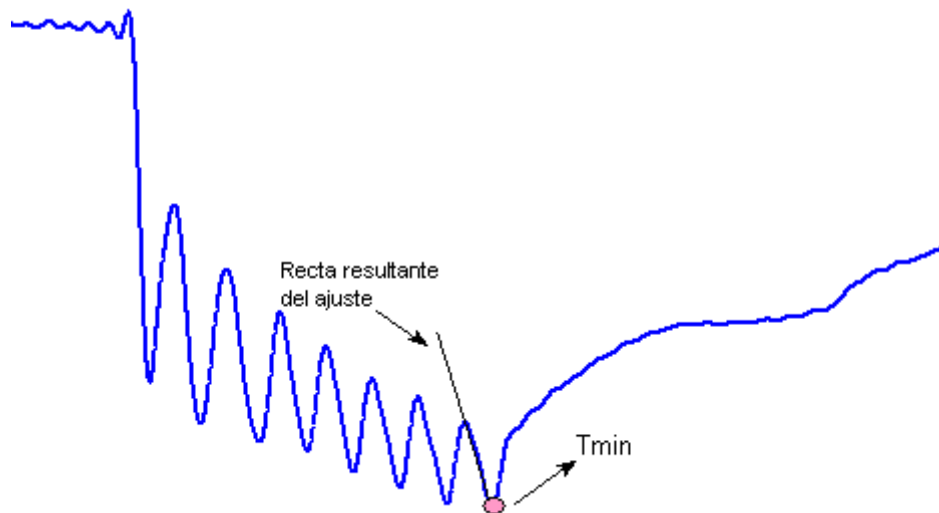


Figura 25. Ubicación del mínimo local asociado a la última dorsiflexión.

2.2.1 Método del máximo de la primera derivada

El método se basó en la identificación de T_0 sobre el máximo local de la primera derivada de la señal durante la finalización de las maniobras de vaciado (Figura 26). Inmediatamente a la culminación de la última dorsiflexión, comienza el relleno venoso mediante variaciones lentas² del volumen sanguíneo, lo que provoca el decrecimiento en la pendiente de la señal de FPGV. Por tales motivos, una vez superado $T_{\min}$, la pendiente de la señal debe

² Estas variaciones del volumen sanguíneo se consideran lentas respecto a las variaciones que tienen lugar durante la realización de las dorsiflexiones.

alcanzar un máximo local que será indicador del fin de las maniobras de vaciado y del inicio del relleno venoso (T_0).

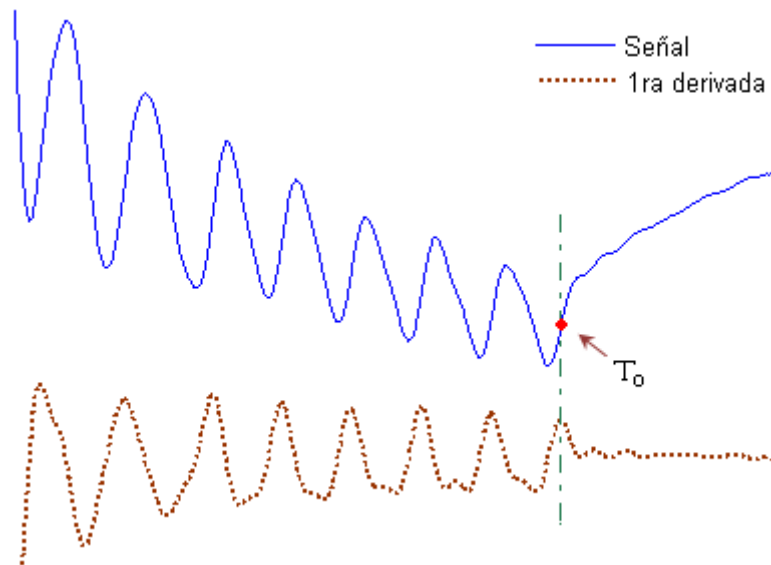


Figura 26. Ubicación de T_0 sobre la señal de FPGV a partir del máximo de la primera derivada de la señal.

2.2.2 Método del intervalo de tiempo

Se basa en la suposición de que T_0 se localiza 0.5 segundos después de $T_{\min}$ (Figura 27).

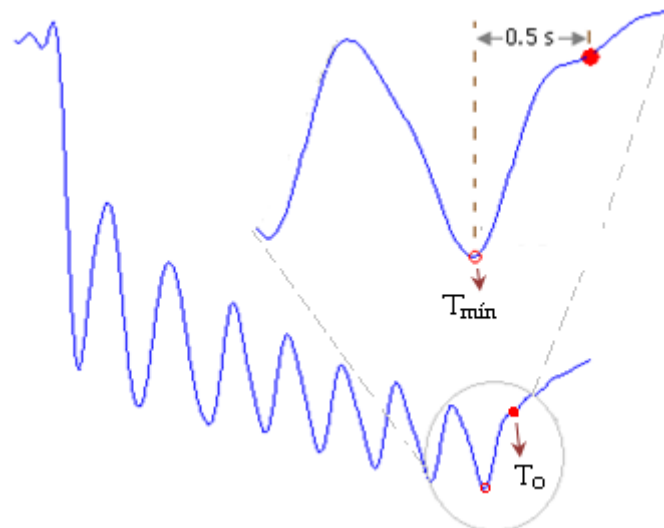


Figura 27. Estimación de T_0 0.5 segundos después de $T_{\min}$.

El intervalo de tiempo de 0.5 segundos, se sustenta sobre los siguientes aspectos:

- El desglose de la ejecución de una dorsiflexión en los movimientos m1 y m2 representado en la Figura 24.
- Desde el comienzo de la última dorsiflexión hasta que ha cesado el efecto de la contracción muscular sobre el vaciado venoso (ubicación de T_0) se estima que transcurre aproximadamente 1 segundo, (Figura 28). (Esto concuerda con las bases del método de las indicaciones sonoras).

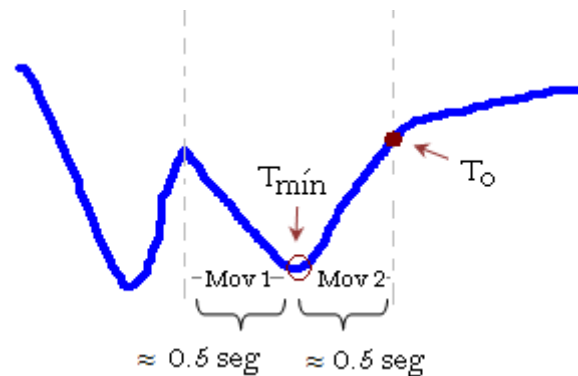


Figura 28. Representación simbólica de un segmento de señal de FPGV que muestra los supuestos sobre los que se basa el método del intervalo de tiempo.

2.2.3 Método de la intersección de rectas

En este método, T_0 se elige como el valor en tiempo sobre la señal donde se interceptan 2 rectas L_1 y L_2 , determinadas por ajuste lineal mediante mínimos cuadrados. L_1 se calcula a partir del segmento de señal comprendido en el intervalo de T_{min} a $T_{min}+1/2$ de segundo, mientras que L_2 se calcula del intervalo de $T_{min}+1/2$ de segundo a $T_{min}+1$ segundo. Finalmente T_0 se escoge como el valor en tiempo sobre la señal donde se cortan L_1 y L_2 (Figura 29).

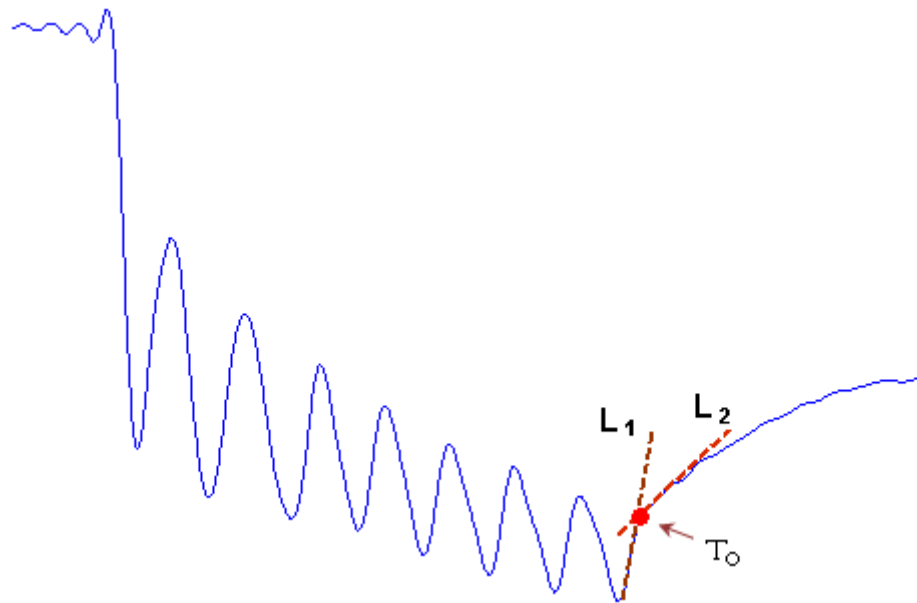


Figura 29. Ubicación de T_0 sobre la intersección de L_1 y L_2 .

2.2.4 Método de triangulación de áreas

Para la determinar T_0 mediante el método de triangulación de áreas, se fijó P1 sobre $T_{\min}$ y P2 se situó sobre la señal, 1 segundo después. T_0 se escogió sobre el punto P3 que formara el triángulo de mayor área posible entre los puntos P1, P2 y P3. Para determinar el triángulo de mayor área P3 se movió entre todos los puntos de la señal comprendidos entre P1 y P2.

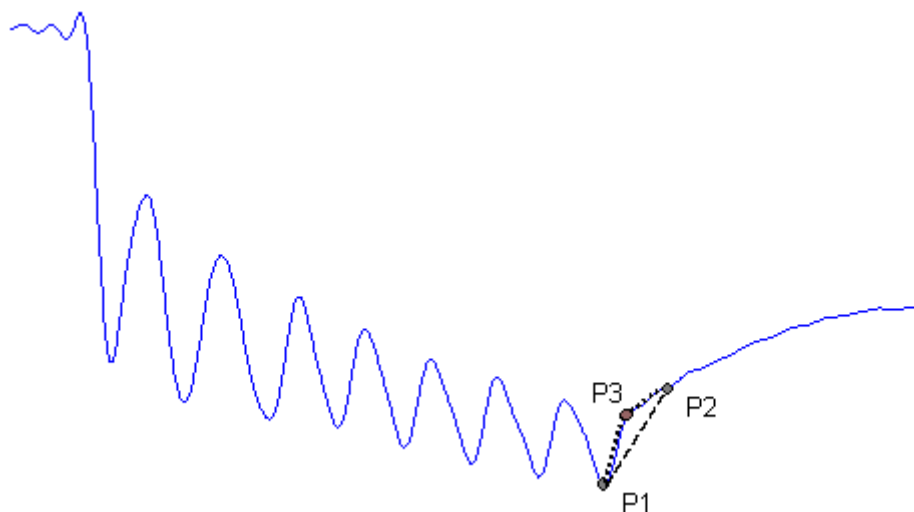


Figura 30. Método de la triangulación de áreas para la detección de T_0 .

2.3 Descripción de la metodología usada en la validación de los métodos

A modo de simplificar la forma de referenciar los métodos anteriormente descritos estos se numeraron como se muestra en la Tabla 3.

Numeración	Nombre del método
Método 1	Método del máximo de la primera derivada
Método 2	Método del intervalo de tiempo
Método 3	Método de intersección de rectas
Método 4	Método de triangulación de áreas
Método 5	Método de las indicaciones sonoras

Tabla 3. Numeración de los métodos comparados.

Para la validación de los métodos se utilizaron 37 registros de FPGV de 100 segundos de duración muestreados a 100 Hz y adquiridos con el fotoplefetismógrafo Angiodin® PD3000 durante la PBM.

El protocolo usado en la PBM para la recogida de las señales constó de las siguientes etapas (Figura 31):

- 1) Sujeto sentado con apoyo plantar del pie, pierna ligeramente extendida, formando un ángulo de 110° entre la tibia y el fémur.
- 2) Sensor de FPG colocado en la cara interior de la pierna, 10 cm por encima del tobillo. Esperar la estabilización del volumen sanguíneo en la región bajo estudio.
- 3) Realización de 8 a 10 dorsiflexiones con un período de 1 segundo.

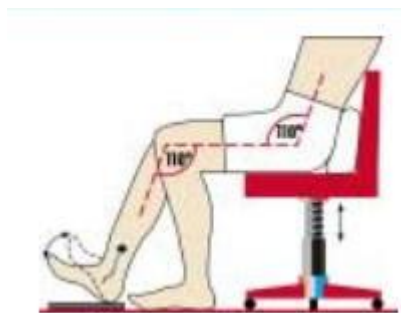


Figura 31. Posición del paciente y ubicación del sensor de FPG en el protocolo usado en la recogida de datos.

2.3.1 Anotaciones manuales

Recogida de las anotaciones manuales

Para las anotaciones manuales de T_0 se implementó una interfaz gráfica de usuario (IGU) en Matlab 7.6 (Figura 32).

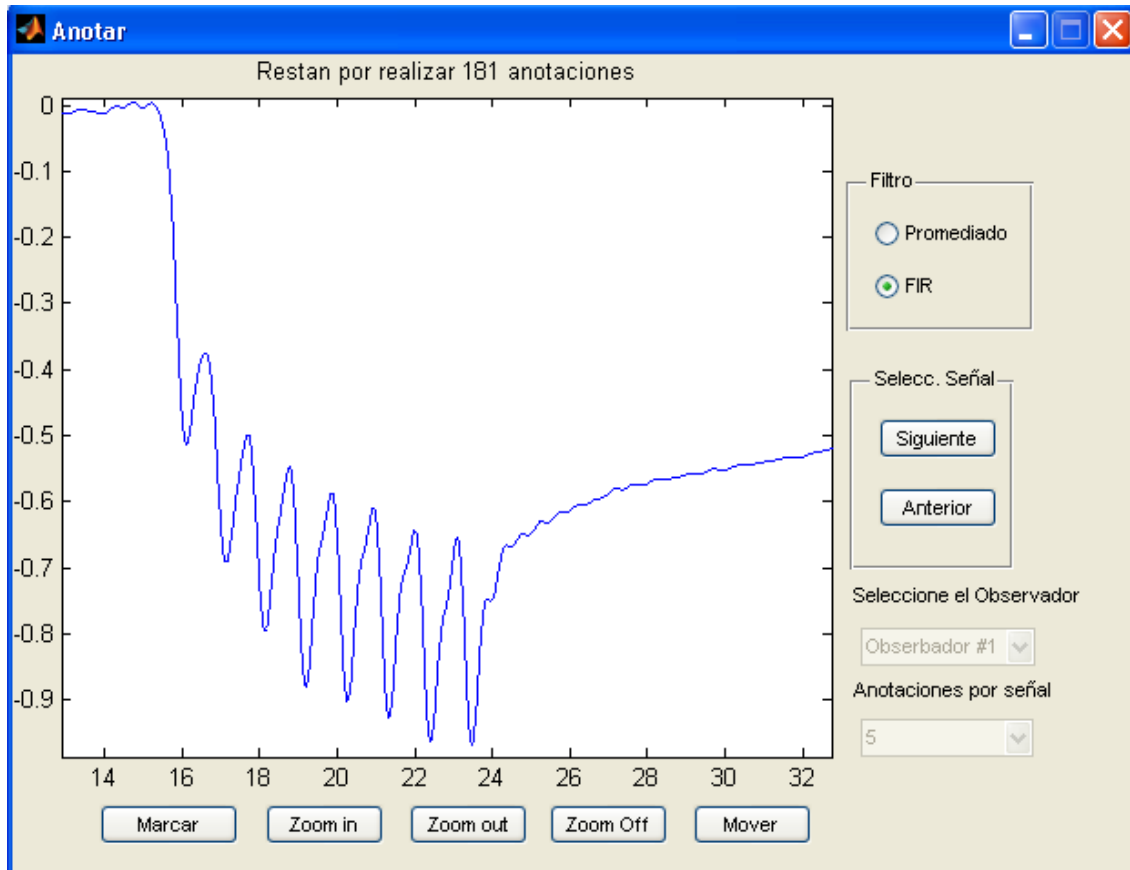


Figura 32. Interfaz Gráfica implementada para la anotación manual de las señales de FPGV.

La IGU diseñada brinda las siguientes prestaciones:

- Anotación manualmente del punto T_0 .
- Eliminación la última marca realizada en caso de equivocación.
- Ampliación y desplazamiento de las señales para una observación de los detalles morfológicos y una anotación más cómoda.
- Garantía de la anotación no consecutiva sobre una misma señal³.

³ Esta restricción permitió que primara el criterio real del observador en la anotación de T_0 , al evitar que se recurriera a la memoria en el proceso de marcaje.

Las señales se presentaron a los observadores tras ser pasadas por el mismo filtro pasabajo implementado en los métodos de detección. Los 3 observadores entrenados anotaron 5 veces cada registro de FPGV. El conjunto de anotaciones resultantes se representó mediante el arreglo de tres dimensiones $X(r,i,k)$. Donde $r = 1, 2, \dots, 5$ representa la repetición, $i = 1, 2, \dots, 37$ la señal y $k = 1, 2, 3$ el observador.

El valor de T_0 marcado por observador para cada señal se estimó como la media de las repeticiones y se designó como $X_e(i, k)$, (ecuación 3).

$$X_e(i, k) = \sum_{r=1}^5 X(r, i, k) \quad (3)$$

Donde $i = 1, 2, \dots, 37; k = 1, 2, 3$

2.3.1.1 Validación de las anotaciones

Para demostrar la validez de las anotaciones como patrón de referencia, primeramente se analizó la repetitividad de cada observador, lo que proporcionó una medida de la precisión con que estos ubicaron el punto T_0 . Luego para estudiar la similitud de criterios entre los observadores se empleó el método de Bland – Altman [67].

Análisis de la repetitividad

La repetitividad fue definida como el valor por debajo del cual se espera que esté la diferencia entre los resultados de dos mediciones con una probabilidad determinada [68]. El cálculo de la repetitividad requiere que las mediciones fueran obtenidas mediante un único método y bajo similares condiciones (el mismo operador, el mismo equipamiento, en el mismo laboratorio y en intervalos de tiempo pequeños) [69].

Para determinar la repetitividad por observador, a partir de las $N = 5$ mediciones realizadas por señal, se tomaron todos los pares posibles. La cantidad total de pares (P) se calculó mediante la ecuación 4:

$$P = C_N^2 = \frac{N!}{2!(N-2)!} \quad (4)$$

Resultando $P = 10$.

El conjunto de las P diferencias, sobre todas las señales para cada observador se designó como $d(p, i, k)$, sus valores se calcularon mediante ecuación 5.

$$d(p, i, k) = X(r_1, i, k) - X(r_2, i, k) \quad (5)$$

Donde $p = 1, 2, \dots, 10$; $i = 1, 2, \dots, 37$; $k = 1, 2, 3$ y r_1 y r_2 constituyen las repeticiones usadas para el par p .

Al analizar las diferencias no se tiene en cuenta el valor medido en cada caso, sino que el análisis se centra en los errores de medición. Los errores de medición tienen mayor tendencia a seguir una distribución normal y eliminan parte de la variación entre señales medidas para diferentes sujetos [67]. Al restar dos mediciones los errores de medición se suman, lo que explica la tendencia a la normalidad anteriormente mencionada, según el teorema del límite central [70].

Utilizando la ecuación 6, para cada observador se calculó la media de las diferencias $\overline{d_k}$.

$$\overline{d_k} = \frac{1}{P \cdot M} \sum_{p=1}^{10} \sum_{i=1}^{37} d(p, i, k) \quad (6)$$

Para $k = 1, 2, 3$, $P = 10$, $M = 37$.

Luego se realizó una prueba de hipótesis con el fin de probar que $\overline{d_k}$ no se diferenció significativamente de cero. Esta condición es de necesario cumplimiento cuando se pretende evaluar la repetitividad en cualquier conjunto de mediciones [67].

La prueba de hipótesis para las diferencias entre las anotaciones obtenidas para cada observador se realizó empleando la distribución t-Student. Se supuso que estas diferencias provenían de una distribución normal (por el tamaño de las muestras) con varianza desconocida. La hipótesis nula (H_0) y alternativa (H_1) planteadas en cada caso resultaron:

$$H_0: \overline{d_k} = 0$$

$$H_1: \overline{d_k} \neq 0$$

Por último, mediante la ecuación 7 se procedió al cálculo del coeficiente de repetitividad (CR_k) según lo indicado en [67]:

$$CR_k = 2 \cdot \sqrt{\frac{1}{M \cdot P} \sum_{p=1}^P \sum_{i=1}^M (d(p, i, k))^2} \quad (7)$$

Donde $M = 37$ representa la cantidad de señales anotadas y $P = 10$ la cantidad de pares formados para cada señal.

Estudio de la concordancia entre las anotaciones

Se determinaron las diferencias (D_m) y el promedio (P_m) entre los valores estimados $X_e(i, k)$ para el observador k_1 y el observador k_2 , según la ecuación 8 y ecuación 9 respectivamente.

$$D_m(i) = X(i, k_1) - X(i, k_2) \quad (8)$$

$$P_m(i) = \frac{X(i, k_1) + X(i, k_2)}{2} \quad (9)$$

Donde $m = 1, 2, 3$ para $k_1 = 1, k_2 = 2$; $k_1 = 1, k_2 = 3$; $k_1 = 2, k_2 = 3$ respectivamente.

Por último se analizó la concordancia entre los observadores en la detección de T_0 sobre el conjunto de señales mediante el método de Bland – Altman, para lo que se graficaron D_m contra P_m para los tres casos posibles. Los límites de concordancia ($l_{m1,2}$) se calcularon mediante la ecuación 10.

$$l_{m1,2} = \overline{D_m} \pm 2 \cdot S_{D_m} \quad (10)$$

Donde $\overline{D_m}$ y S_{D_m} representan la media y desviación estándar de D_m respectivamente.

2.3.2 Comparación entre métodos

Establecidas las anotaciones manuales como referencia, se calcularon los errores cometidos por cada método. Los valores formados por los puntos

detectados por el método q para el conjunto de todas las señales se denotó como $Y(i, q)$. El error cometido por el método q , sobre cada señal, al tomar como referencia el observador k se denotó por $e(q, i, k)$ y se determinó mediante la ecuación 11.

$$e(q, i, k) = X_e(i, k) - Y(i, q) \quad (11)$$

La comparación entre los métodos se realizó mediante el análisis estadístico de las filas de las matrices de error $e(q, i, k)$ para cada observador k . Primeramente se comprobó si cada una de estas filas constituía una muestra extraída de una población con distribución normal. La determinación de la normalidad de los datos resulta de suma importancia para seleccionar la prueba estadística ante una situación determinada.

Para analizar la distribución muestral, los datos fueron dibujados sobre el gráfico probabilístico normal [71]. Este gráfico de normalidad puede ser usado para estudiar muestras de cualquier tamaño [70]. Si los datos quedan situados alrededor de una línea recta sobre el gráfico probabilístico normal, entonces su distribución es aproximadamente normal [72]. Para corroborar este análisis grafico, se empleó la prueba normalidad de Lilliefors [73].

Una vez analizada la normalidad de los datos se desarrolló la comparación entre los métodos. El criterio empleado para la selección del mejor de los métodos se basó en determinar cual de ellos reporta los menores errores respecto a los observadores. Con tal objetivo se compararon las medias de las muestras representadas en las filas de cada matriz de error.

Son varias las pruebas que permiten determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de más de dos grupos, es posible citar la prueba F o Análisis de varianza (ANOVA) clásico, la prueba de Kruskal – Wallis [74] y la prueba de Friedman [75]. De estas la que permite comparar las medias pertenecientes a grupos de muestras relacionadas es la prueba de Friedman. Esta prueba no paramétrica no se sustenta sobre supuestos de homocedasticidad ni de normalidad de los datos [75].

Los errores reportados por los métodos fueron calculados a partir de un mismo grupo de señales, por lo que constituyen muestras relacionadas y la prueba elegible en este caso resulta ser la Prueba de Friedman.

Si se detectan diferencias entre el conjunto de grupos comparados, deben emplearse pruebas de comparación múltiple a fin de determinar que grupos se diferencian entre sí. Según lo descrito en [76], en caso que los datos resultaran normalmente distribuidos se puede utilizar la prueba de Tukey – Kramer [77], en caso contrario se puede emplear la prueba de Scheffé [78].

En cualquier caso, la prueba de inferencia múltiple seleccionada se encuentra implementada en Matlab mediante la función *multcompare*. Esta función devuelve una matriz con una fila por cada pareja a comparar. Cada fila de esta matriz contiene en su primer y segundo elementos los grupos comparados respectivamente, e incluyen además intervalos que pueden ser usados para detectar si existen diferencias entre las medias de los grupos. Si los intervalos resultantes de la comparación entre dos grupos incluyen al cero, el método indica que las medias no difieren de forma significativa, con una probabilidad de error de un 5 %.

Otro indicador empleado en la comparación entre los métodos fue la raíz cuadrada del error cuadrático medio ($RECM_{qk}$), el cual se obtuvo a partir de la ecuación 12, según lo planteado en [79].

$$RECM_{qk} = \sqrt{\sum_{i=1}^{37} \frac{(e(q,i,k))^2}{37}} \quad (12)$$

Partiendo del conjunto de pruebas anteriormente expuestas se seleccionó el método de mejor desempeño.

2.3.4 Validación de la detección automática de T_0 en su aplicación directa al cálculo del TRV

El objetivo de los métodos presentados para la detección automática de T_0 es la mejora de los algoritmos para el cálculo del TRV. Por tal motivo, como etapa final se modificó un algoritmo para el cálculo del TRV [25, 30], mediante la detección de T_0 efectuada por el método seleccionado en el análisis estadístico ya descrito. Se determinaron la sensibilidad, especificidad y efectividad del

Capítulo II. Materiales y métodos

algoritmo mejorado y se compararon con los resultados arrojados por el método tradicional.

Finalmente se analizó si existían diferencias significativas entre la proporción de enfermos detectados por el algoritmo mejorado respecto a la reportada por la clínica. Con tal objetivo se emplearon tablas de contingencia, la prueba de McNemar [80] y el cálculo del intervalo de confianza para las diferencias entre proporciones de muestras relacionadas [72].

Capítulo III: Resultados y discusión

3.1 Anotaciones

Los valores de las anotaciones manuales realizadas por los tres observadores sobre el conjunto de señales aparecen en los anexos 1, 2 y 3 respectivamente, las diferencias entre ellos se muestran en el anexo 4.

3.1.1 Análisis de la repetitividad

Los valores del coeficiente de repetitividad (CR) para los observadores se muestran en la Tabla 4.

Observador	CR (seg)
#1	0.38
#2	0.44
#3	0.40

Tabla 4. Coeficientes de repetitividad calculados para los tres observadores

Para cada observador fue factible al cálculo de CR ya que se encontró una fuerte evidencia, (nivel de significación del 5%) a favor de que la media de las diferencias ($\overline{d_k}$) en cada caso no se alejó significativamente de cero.

A partir de los datos mostrados en la Tabla 4, es posible plantear con una probabilidad del 95% en cada caso que la diferencia entre dos anotaciones siempre estará por debajo de:

- 0.38 segundos para el observador #1.
- 0.44 segundos para el observador #2.
- 0.40 segundos para el observador #3.

Como se ha expuesto anteriormente, la detección de T_0 tiene su aplicación principal en el cálculo del TRV. De forma general en la literatura especializada se acepta el UC_{TRV} igual a 20 segundos como valor que sugiere la presencia o no de una patología venosa (consultar epígrafe 1.3.1). Teniendo en cuenta tales consideraciones y los resultados plasmados en la Tabla 4, se pudo plantear que el conjunto de las anotaciones manuales realizadas por los observadores resultaron precisas.

3.1.2 Concordancia entre observadores

En la Tabla 5 se exponen las medias de las diferencias entre las anotaciones manuales realizadas por los observadores así como los límites de concordancia ente ellos y el error cuadrático medio (E_{CM}) calculado en cada caso.

Comparación	$\bar{x} \pm 2s$	Límites	RECM
Obs1 vs Obs2	$-0.02 \pm 2*0.23$	(-0.49; 0.44)	0.23
Obs1 vs Obs3	$-0.08 \pm 2*0.49$	(-1.05; 0.90)	0.49
Obs2 vs Obs3	$-0.05 \pm 2*0.54$	(-1.13; 1.03)	0.53

Tabla 5. Diferencias entre las anotaciones realizadas por los observadores, los límites de concordancia entre ellos y la RECM calculada en cada caso.

El gráfico de Bland – Altman construido a partir de las anotaciones muestra visualmente la concordancia entre los observadores (Figura 33).

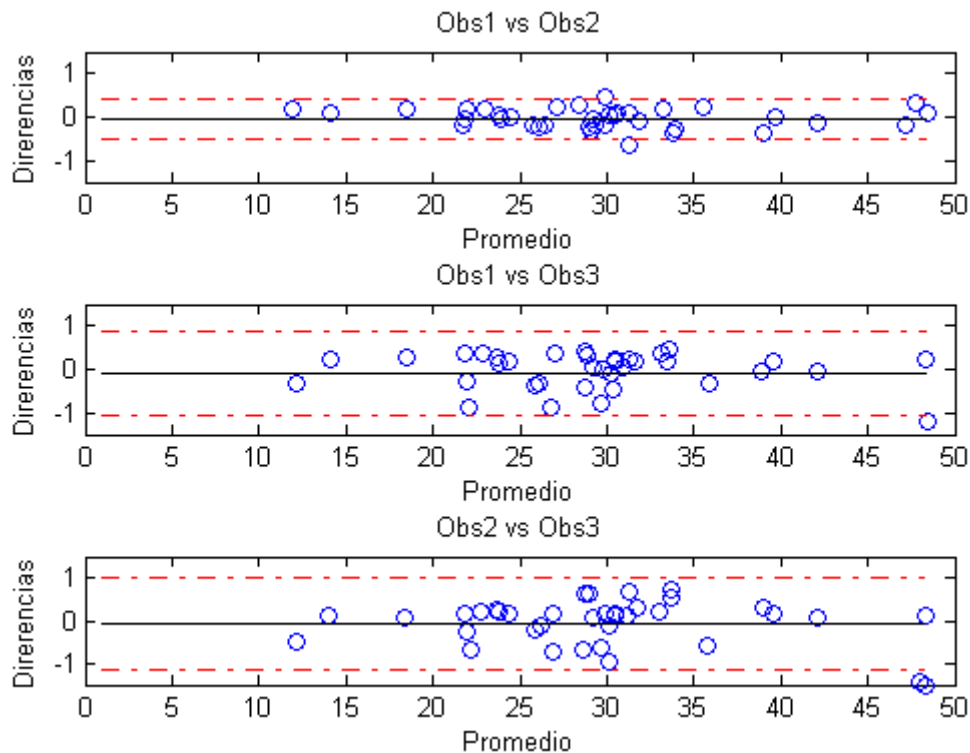


Figura 33. Concordancia inter – observadores en las anotaciones manuales sobre el conjunto de señales.

Se examinó si las diferencias mostradas entre el observador # 2 y el observador #1, si seguían una distribución normal. El análisis gráfico (Figura 34), así como las pruebas de normalidad de Lilliefors y de Chi – cuadrado para

un nivel de significación de 5%, coincidieron en que estos datos seguían una distribución normal. Tomando estas evidencias como basamento se pudo argumentar a partir de la Tabla 5, que las diferencias entre las anotaciones realizadas por el observador #1 y el observador #2 sobre una misma señal se encontrarán dentro del rango de -0.43 a 0.46 segundos con una probabilidad de un 95 %, lo que se considera aceptable dentro el marco del estudio realizado.

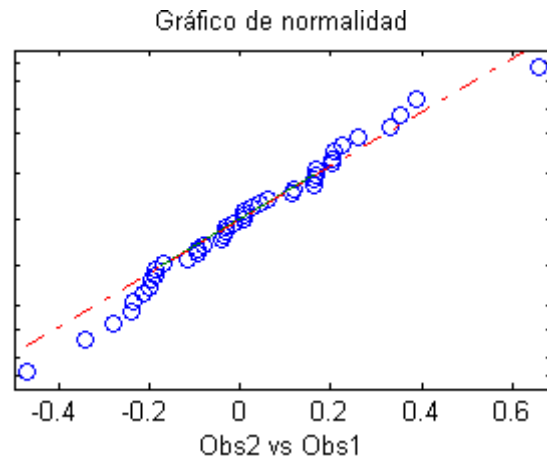


Figura 34. Gráfico de normalidad construido a partir de las diferencias entre el observador #2 y el observador #1.

A partir de los datos expuestos en la Tabla 5 y de una inspección visual de la Figura 33 se determinó que el observador #3 es el que más se diferencia del criterio de los otros. Suponiendo que las diferencias entre el observador #3 y los otros dos siguieran una distribución normal, los intervalos de confianza de un 95% de las diferencias coincidirían con límites de concordancia mostrados en la Tabla 5. Es posible apreciar entonces que las diferencias en tales casos pueden tomar valores de aproximadamente 1 segundo, con una probabilidad del 95%. En caso de no seguir una distribución normal estas diferencias podrían tomar valores mayores, siendo la divergencia del observador #3 superior a la mostrada.

No obstante a las consideraciones anteriormente expuestas, el observador #3 se siguió usando como referencia, con la precaución que de existir discordancia entre sus resultados con el resto de los observadores, se le atribuye menos peso a su criterio.

3.2 Análisis de la distribución de los datos

Es posible notar de la observación de los gráficos de normalidad que se muestran a continuación (Figura 35 a Figura 37) que los grupos de errores analizados en su mayoría se alejan de la normalidad. (El anexo 5 muestra los valores de T_0 detectados por los métodos, en los anexos 6,7 y 8 aparecen los errores calculados para los métodos respecto a los tres observadores respectivamente).

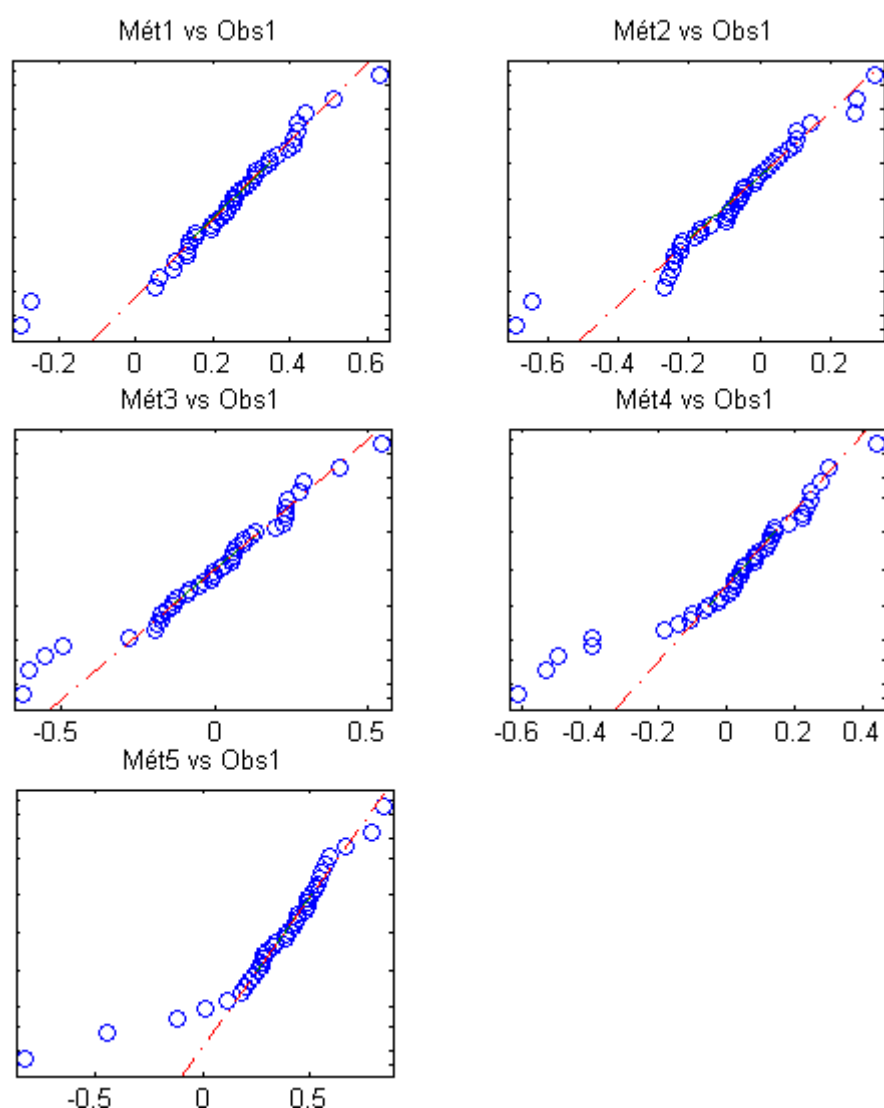


Figura 35. Gráficos de normalidad contruidos a partir de los errores estimados por los métodos respecto al observador # 1.

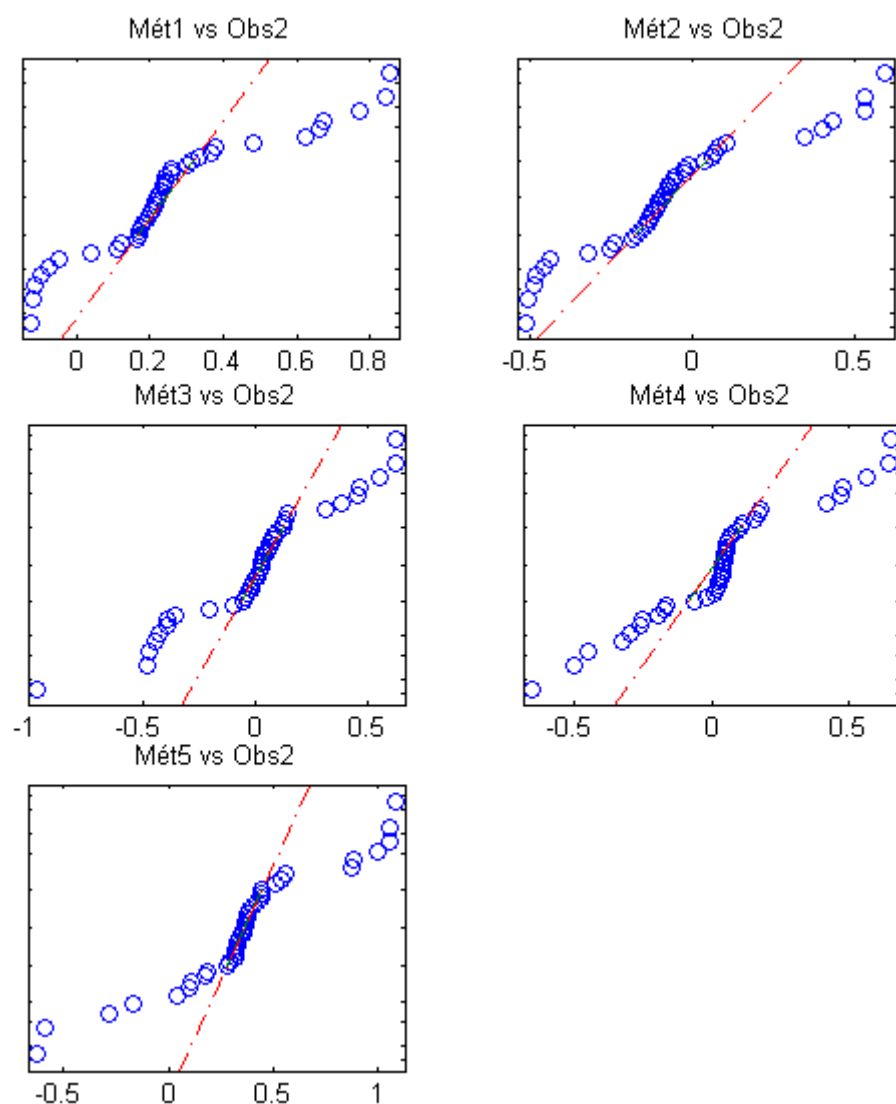


Figura 36. Gráficos de normalidad contruidos a partir de los errores estimados por los métodos respecto al observador # 2.

La matriz H que se muestra a continuación representa el resultado del estudio de la normalidad obtenido mediante la prueba de Lilliefors.

$$H = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Las columnas se corresponden con el observador y las filas con los métodos. El valor 0 indica la aceptación de la hipótesis H_0 de normalidad, el valor de 1 indica rechazo de H_0 . El nivel de significación usado fue de 5%.

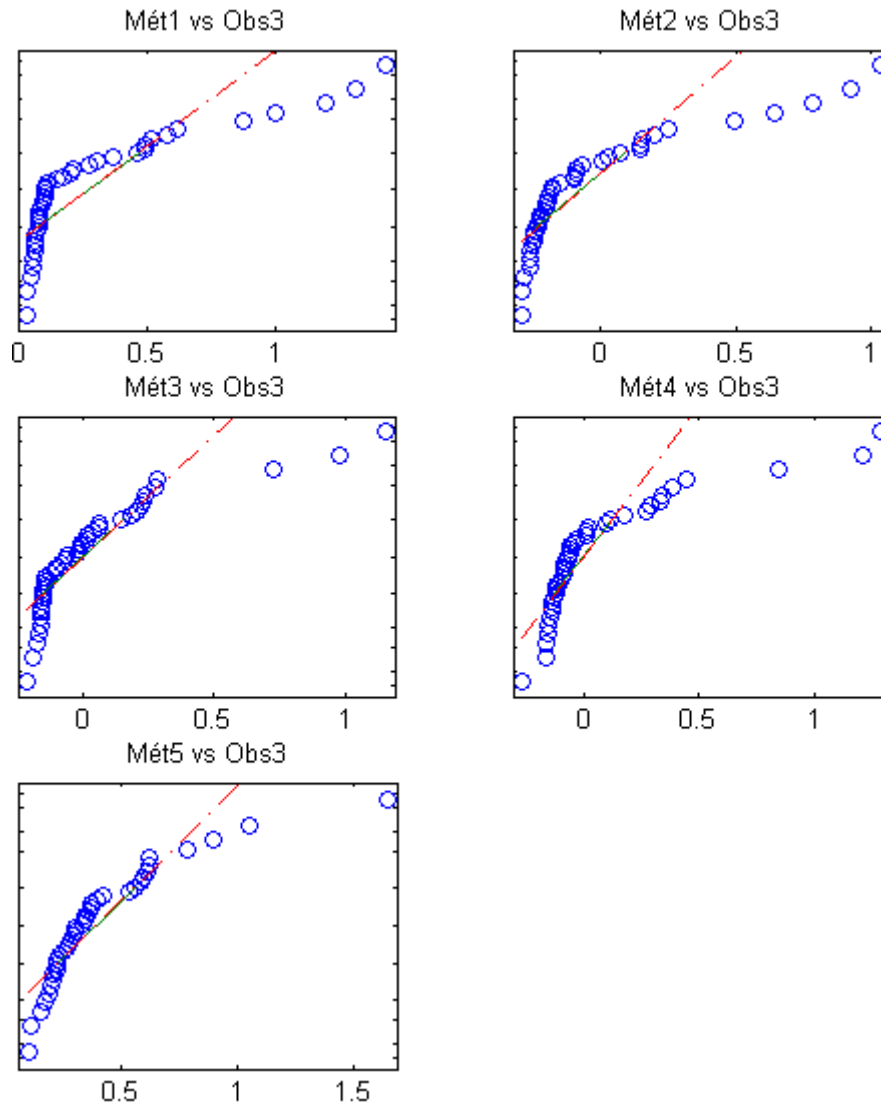


Figura 37. Gráficos de normalidad contruïdos a partir de los errores estimados por los métodos respecto al observador # 3.

Mediante esta prueba se obtuvo que solamente los errores calculados a partir del observador #1 para los métodos 1, 2 y 3 se pueden considerar como muestras extraïdas de poblaciones con distribución normal. Este comportamiento sugirió que para el análisis estadístico subsiguiente se emplearan pruebas no paramétricas [75] o que resultaran robustas frente a la desviación del supuesto de normalidad.

3.3 Comparación entre los métodos

Al aplicar la prueba de Friedman sobre cada una de las matrices de errores de $e(q, i, k)$, las matrices de rangos obtenidas en cada caso resultaron iguales entre sí. Esta particularidad ocurrió debido a que el orden de los errores

reportados por los métodos para cada una de las señales resultó el mismo frente a cada uno de los observadores. Este acontecimiento provocó que los resultados estadísticos para cada observador fueran iguales.

En la Tabla 6 se muestra el estadístico X_r^2 reportado por la prueba de Friedman así como la probabilidad p asociada a X_r^2 para $m-1$ grados de libertad, donde $m = 5$ es la cantidad de métodos.

<i>Estadísticos</i>	<i>Valores</i>
X_r^2	119.34
p	0

Tabla 6. Resultados reportados por la prueba da Friedman al comprobar la existencia de diferencias significativas entre los errores de los métodos para cada observador.

Como el valor de p resultó menor que 0.01 la prueba de Friedman permitió determinar, con un nivel de significación de un 1% que las medias de los errores reportados por los métodos respecto a cada observador diferían significativamente entre sí.

3.3.1 Comparación por parejas mediante el método de Scheffé

Debido a la distribución no normal de los datos (de forma general), se seleccionó la prueba de Scheffé para localizar entre que grupos se encontraban las diferencias. La prueba de Scheffé implementada mediante la función *multcompare* de Matlab utiliza los resultados arrojados por la prueba a priori aplicada (prueba de Friedman). Como la prueba de Friedman arrojó exactamente los mismos resultados para la comparación entre los errores respecto a cada uno de los observadores, el análisis mediante Scheffé también evidenció el mismo resultado para cada observador.

Los resultados reportados por la prueba de Scheffé para los 3 observadores además de representarse gráficamente (Figura 38) se muestran en la Tabla 7.

A partir de la Tabla 7 y la Figura 38 se detectó que los métodos 1 y 5, los métodos 2 y 3 y los métodos 3 y 4 no difieren significativamente entre sí. Al comparar los errores reportados por los métodos respecto a cada observador, se obtuvo el mismo resultado.

<i>No.</i>	<i>Comparación</i>	<i>Intervalos</i>
1	Mét1 vs Mét2	(1.68; 3.94)
2	Mét1 vs Mét3	(0.91; 3.17)
3	Mét1 vs Mét4	(0.36; 2.62)
4	Mét1 vs Mét5 ⁴	(-1.72; 0.54)
5	Mét2 vs Mét3	(-1.90; 0.36)
6	Mét2 vs Mét4	(-2.45; -0.19)
7	Mét2 vs Mét5	(-4.54; -2.28)
8	Mét3 vs Mét4	(-1.68; 0.58)
9	Mét3 vs Mét5	(-3.77; -1.51)
10	Mét4 vs Mét5	(-3.21; -0.95)

Tabla 7. Valores retornados por la prueba de Scheffé en la comparación de los métodos respecto al observador #1.

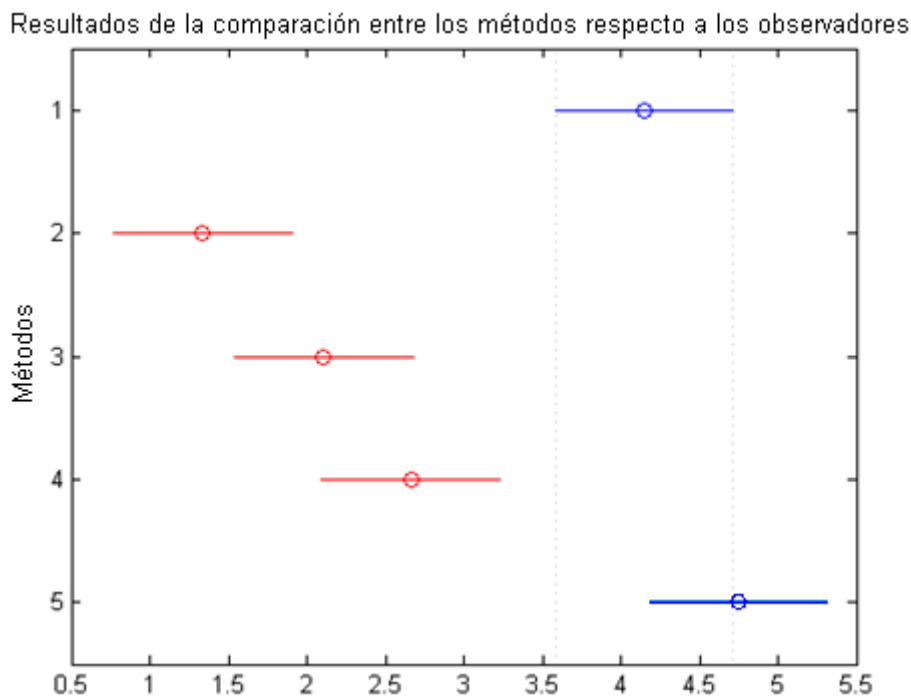


Figura 38. Comparación entre los errores de los métodos respecto a los observadores realizada mediante la prueba de Scheffé.

El no haber encontrado diferencias entre los métodos 3 y 4 se atribuye al hecho de que ambos métodos presentan semejanza desde el punto de vista geométrico en la forma de detección de T_0 . Esto se puede constatar a partir de la inspección visual de las Figura 29 y Figura 30 respectivamente. La explicación del por qué no se encontraron diferencias significativas entre los métodos 2 y 3 se adjudica a que la prueba de Scheffé es conservadora,

⁴ Se marcan las parejas de métodos para las que no se encontraron diferencias significativas.

pudiendo en ocasiones aceptar la no existencia de diferencias cuando esta hipótesis pudiera ser legítimamente rechazada mediante otros procedimientos [81]. La variante de utilizar otra prueba que permitiera demarcar aún más las posibles diferencias entre los métodos fue desechada. Aún cuando se demostraran tales diferencias, las existentes entre los métodos 2, 3 y 4 no resultan importantes para el marco de la presente investigación (sobre este particular se abunda en la siguiente sección).

Mediante el método 1, T_0 se detecta sobre el primer punto de inflexión subsiguiente a $T_{\min}$, es decir, inmediatamente después que la pendiente de la señal comienza a decrecer. Los métodos 3 y 4 de forma general, localizan T_0 cuando detectan cambios sustanciales en la pendiente de la señal alrededor de dicho punto. Esto explica porque el método 1 se diferenció de los métodos 3 y 4.

3.5 Análisis de la concordancia de los métodos respecto a los observadores

Las medias de los errores calculados para los métodos en relación a los observadores se reflejan en las tablas Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10. El gráfico de Bland – Altman permitió evaluar de forma visual la similitud de criterios en la detección de T_0 de los métodos (Figura 39, Figura 40 y Figura 41) respecto los observadores.

Métodos	$\bar{x} \pm 2 \cdot s$ (seg)	Límites conc. (seg)	RECM(seg)
Met1	$0.24 \pm 2 \cdot 0.18$	(-0.12; 0.60)	0.30
Met2	$-0.08 \pm 2 \cdot 0.21$	(-0.49; 0.34)	0.22
Met3	$-0.02 \pm 2 \cdot 0.25$	(-0.53; 0.48)	0.25
Met4	$0.01 \pm 2 \cdot 0.24$	(-0.47; 0.49)	0.24
Met5	$0.34 \pm 2 \cdot 0.31$	(-0.28; 0.96)	0.46

Tabla 8. Errores, límites de concordancia y error cuadrático medio calculados para los métodos al tomar como referencia al observador #1.

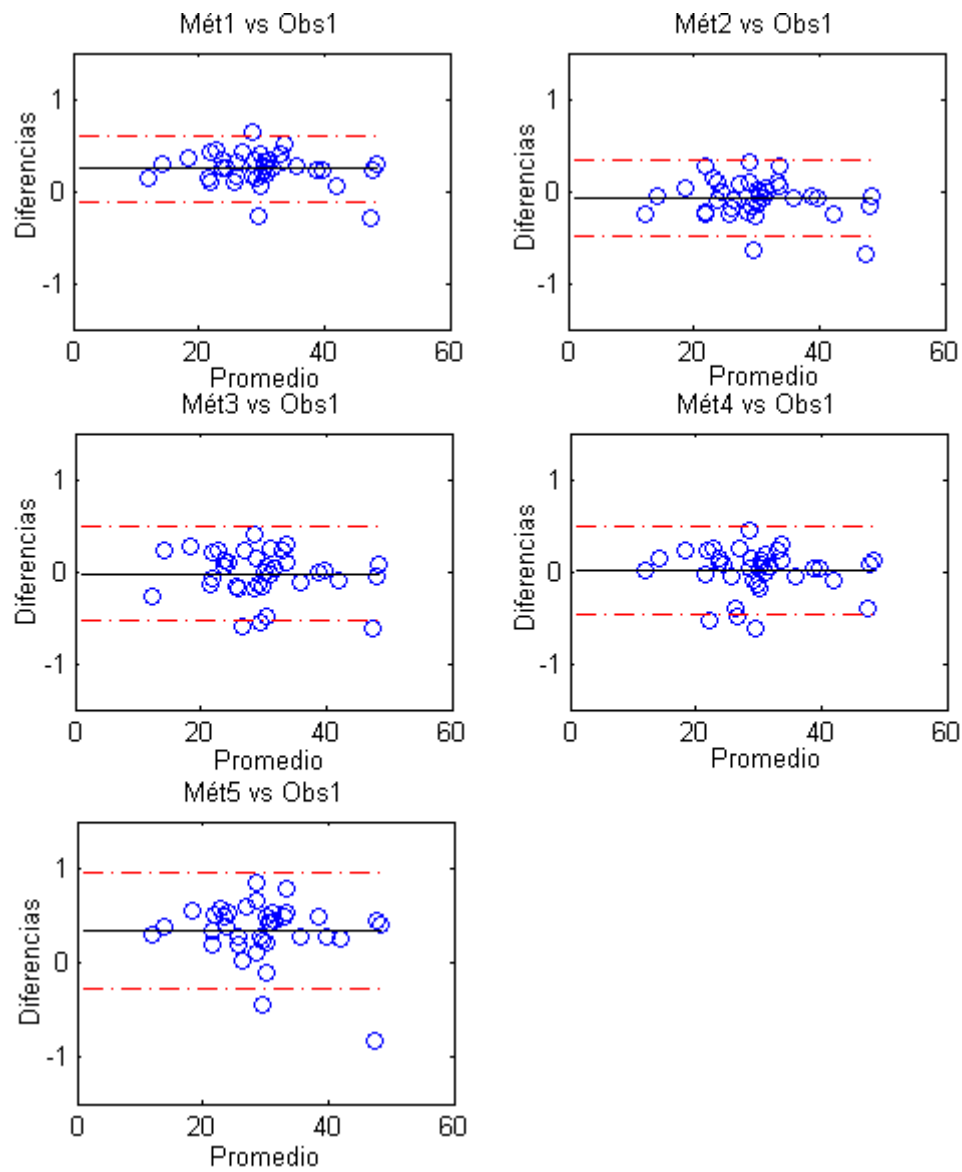


Figura 39. Concordancia en la detección de T_0 de los métodos propuestos respecto al Observador #1.

Métodos	$\bar{x} \pm 2 \cdot s$ (seg)	Límites conc. (seg)	RECM(seg)
<i>Met1</i>	$0.27 \pm 2 \cdot 0.26$	(-0.25; 0.78)	0.37
<i>Met2</i>	$-0.05 \pm 2 \cdot 0.29$	(-0.63; 0.53)	0.29
<i>Met3</i>	$0.00 \pm 2 \cdot 0.33$	(-0.66; 0.66)	0.33
<i>Met4</i>	$0.03 \pm 2 \cdot 0.30$	(-0.56; 0.63)	0.30
<i>Met5</i>	$0.36 \pm 2 \cdot 0.39$	(-0.41; 1.14)	0.53

Tabla 9. Errores, límites de concordancia y error cuadrático medio calculados para los métodos al tomar como referencia al observador #2.

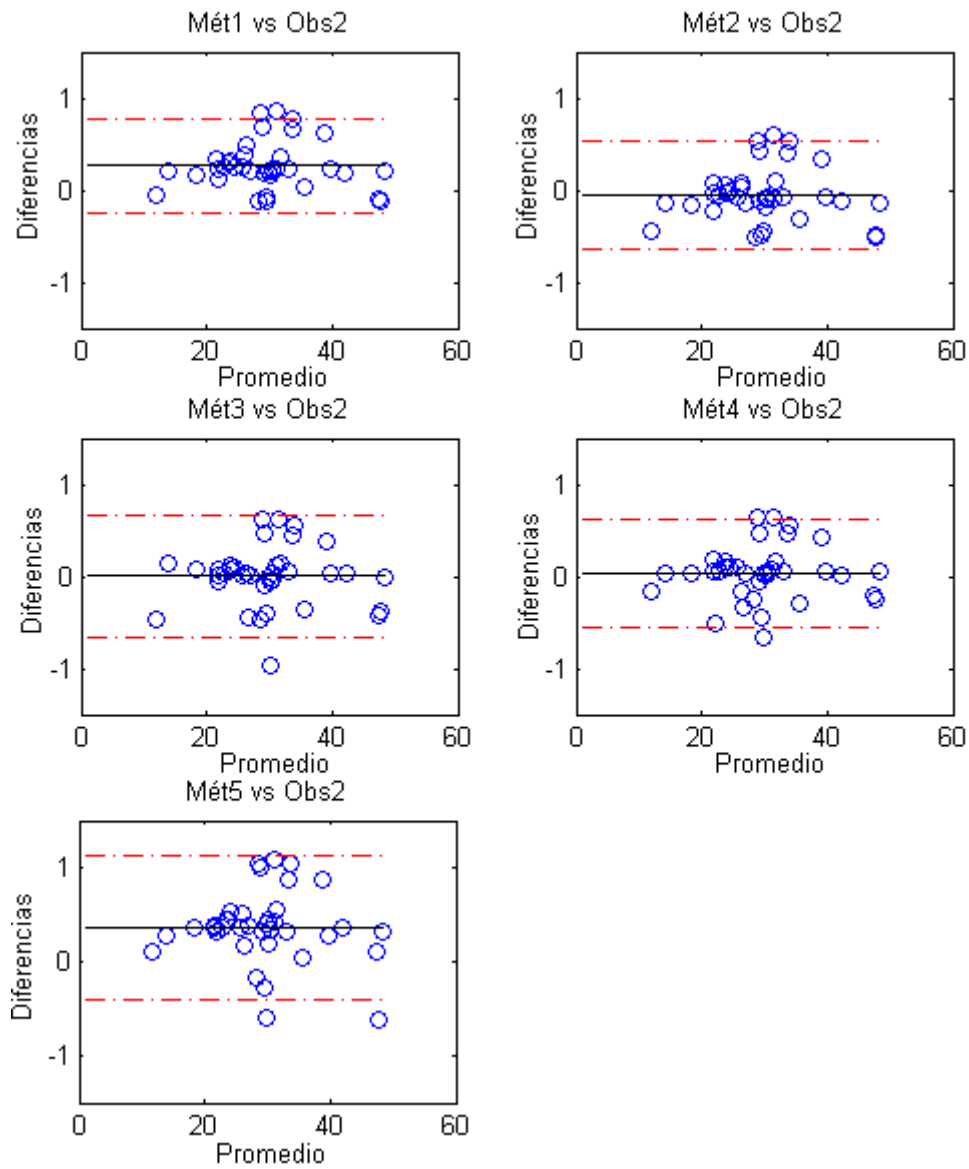


Figura 40. Concordancia en la detección de T_0 de los métodos propuestos respecto al Observador #2.

Métodos	$\bar{x} \pm 2 \cdot s$ (seg)	Límites conc. (seg)	RECM(seg)
Met1	$0.32 \pm 2 \cdot 0.39$	(-0.45; 1.09)	0.50
Met2	$0.00 \pm 2 \cdot 0.35$	(-0.71; 0.70)	0.35
Met3	$0.05 \pm 2 \cdot 0.31$	(-0.57; 0.67)	0.31
Met4	$0.08 \pm 2 \cdot 0.36$	(-0.64; 81)	0.37
Met5	$0.41 \pm 2 \cdot 0.30$	(-0.19; 1.02)	0.51

Tabla 10. Errores, límites de concordancia y error cuadrático medio calculados para los métodos al tomar como referencia al observador #3.

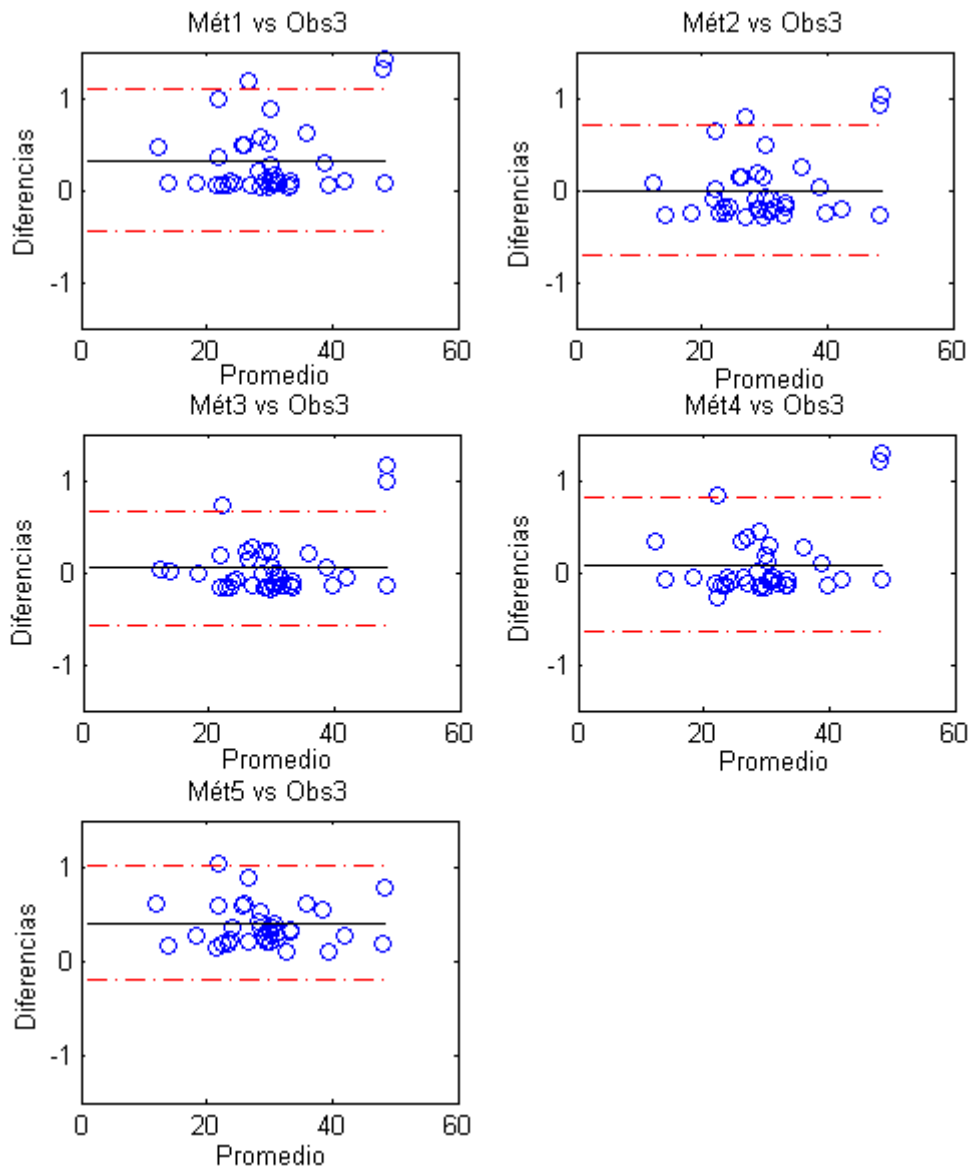


Figura 41. Concordancia en la detección de T_0 de los métodos propuestos respecto al Observador #3.

Las diferencias entre las medias de los errores de los métodos 2, 3 y 4 no superaron los 0.10 segundos en ninguno de los casos según muestran las tablas Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10 respectivamente. Partiendo de que los valores UC_{TRV} aceptados en la literatura superan las decenas de segundos, fue posible plantear que los métodos 2, 3 y 4 no presentaron diferencias importantes entre sí, a pesar de ser significativas entre los métodos 2 y 4.

De los resultados mostrados en las tablas y figuras del presente epígrafe se determinó que los métodos 1 y 5 tuvieron un desempeño más pobre que el

resto. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El método de las indicaciones sonoras se auxilia de una señal de sincronización externa para determinar cuándo se debió realizar la última de las maniobras de vaciado. En cambio los métodos implementados en este trabajo emplean la morfología de la propia señal de FPGV para ubicar la última dorsiflexión y a partir de este punto detectan la localización de T_0 . La insuficiente sincronización en la realización de los ejercicios es una fuente de error latente en el método de las señalizaciones auditivas. No se demostró estadísticamente que el método basado en el máximo de la primera derivada fuera superior al método de las indicaciones sonoras, a pesar de los inconvenientes de este último.

De los tres métodos que manifestaron mejor desempeño según el criterio de los observadores entrenados, el más sencillo de implementar resulta el método del intervalo de tiempo. Por tales motivos este método se recomienda como una solución factible ante al problema de la detección automática de T_0 .

3.6 Validación Clínica preliminar

El método del intervalo de tiempo fue implementado en el procedimiento para el cálculo del TRV propuesto en [30], obteniéndose de esta manera un método para el cálculo del TRV mejorado (TRVM).

Con el objetivo de calcular los valores de sensibilidad, especificidad y efectividad del método TRVM se empleó una clasificación clínica previamente realizada a partir de los registros analizados para el cálculo de TRV. Estos registros fueron clasificados en el Grupo I si pertenecían a piernas enfermas y en el Grupo II si pertenecían a piernas sanas. Los miembros inferiores se clasificaron en patológicos o sanos según el criterio clínico del examen físico, ante la presencia de varices y venas comunicantes insuficientes y apoyándose en técnicas complementarias como el ultrasonido Doppler.

Los valores reportados por el método TRVM para los grupos I y II se muestran en la Tabla 11.

	Grupo I	Grupo II
Señal	TRV (seg)	TRV (seg)
1	3.14	60.59
2	7.09	37.66
3	54.64 ⁵	27.57
4	6.57	27.62
5	15.64	65.37
6	12.05	49.98
7	7.61	47.04
8	14.72	25.08
9	5.31	28.94
10	9.71	44.65
11	8.30	31.24
12	3.48	35.25
13	3.14	30.04
14	17.83	64.31
15	-	76.00
16	-	18.74
17	-	17.00
18	-	31.26
19	-	24.75
20	-	48.72
21	-	21.00
22	-	15.02
23	-	39.21
24	-	53.04

Tabla 11. Valores reportados por el método TRVM para las señales clasificadas en los grupos I y II según el criterio del examen clínico.

El método TRVM empleó el valor de $UC_{TRV} = 20$ segundos para discriminar entre piernas enfermas y sanas. Empleando este umbral y a partir de la Tabla 11 se determinaron los valores de:

- VN = 20: Verdadero negativo (Casos sanos que se detectan como sanos)
- FP = 3: Falso positivo (Casos sanos que se detectan como patológicos)
- FN = 1: Falso negativo (Casos patológicos que se detectan como sanos)
- VP = 13: Verdadero positivo. (Casos patológicos que se detectan como enfermos)

⁵ Se resaltan los valores reportados por el método TRVM que no concuerdan con la clasificación realizada según el criterio del examen clínico.

Capítulo III: Resultados y discusión

Mediante los valores de VN, FP, FN y VP se determinaron la Sensibilidad (S_e , ecuación 13), Especificidad (S_p , ecuación 14) y Efectividad (E , ecuación 15) del método según lo planteado en [30].

$$S_e = \frac{TP}{TP + FN} = 93\% \quad (13)$$

$$S_p = \frac{TN}{TN + FP} = 87\% \quad (14)$$

$$E = \frac{TN + TP}{N} = 89\% \quad (15)$$

Los valores de S_e , S_p y E se mantuvieron igual que los reportados en [30] para el cálculo del TRV sin el método del intervalo de tiempo para la detección de T_0 . Como se esperaba la introducción de la nueva forma de detección de T_0 en el método para el cálculo del TRV, no provocó el detrimento de los indicadores S_e , S_p y E . El estudio realizado sobre el grupo de señales analizadas sugiere que el método TRVM, a pesar mantener los indicadores para la probabilidad de aciertos en cuanto a la detección de pacientes sanos y enfermos presenta ventajas apreciables sobre el método anterior. Las principales ventajas son:

- 1) Aumento de la certeza en la obtención del TRV, al aumentar la exactitud en la detección de T_0 .
- 2) Facilitar el proceso de la adquisición de la señal de FPGV, lo que implica aumento de la funcionalidad de la prueba y de la comodidad para el paciente y el operador que la realizan.

Además partiendo de $a = VN$, $b = FN$, $c = FP$ y $d = VP$ se construyó la tabla de contingencia asociada, también conocida como matriz de decisión [80] (Tabla 12).

Método	Clínica		Total
	+	-	
	(a)	(b)	
+	13	3	16
-	(c) 1	(d) 20	21
Total	14	23	37

Tabla 12. Tabla de contingencia construida a partir de la clasificación realizada mediante el criterio clínico y el Método TRVM para 37 sujetos.

Capítulo III: Resultados y discusión

La proporción de sujetos detectados como enfermos (+) por la clínica resultó $p_1 = 14/37$ y la detectada por el método fue de $p_2 = 16/37$. Para determinar el intervalo de confianza del 95 % para la diferencia entre p_1 y p_2 se calculó S_{12} (ecuación 16) según lo planteado en [72].

$$S_{12} = \sqrt{\frac{b + c - (b - c)^2/N}{N(N - 1)}} \quad (16)$$

Con $N = a + b + c + d = 37$

Luego el intervalo se calculó como $(p_1 - p_2) \pm 1.96 * S_{12}$, el cual resultó:

$I = (-0.16; 0.05)$. Como este intervalo incluye al cero el análisis anterior sugiere, bajo un nivel de significación del 5 % que no existe suficiente evidencia para rechazar la igualdad entre p_1 y p_2 .

Este resultado se comprobó al calcular el estadígrafo reportado por la prueba de McNemar mediante la ecuación 17:

$$x_r^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c} \quad (17)$$

La igualdad entre p_1 y p_2 debe ser rechazada si $x_r^2 > x_{crit}$

Donde $x_{crit} = \chi^2(1-\alpha, 1 \text{ gl})$ representa el valor de la distribución Chi – cuadrado para la probabilidad $1-\alpha$ y un grado de libertad (gl), donde α representa el nivel de significación escogido.

Resultó $x_r^2 = 1$; $x_{crit} = 3.84$, para $\alpha = 0.05$.

A partir de los estadígrafos obtenidos mediante la prueba de McNemar se pudo ratificar, con un nivel de significación de 5 % la no existencia de diferencias significativas entre las proporciones de enfermos detectados mediante el examen clínico y la proporción de enfermos detectadas mediante el algoritmo TRVM.

Conclusiones

El adecuado análisis de la morfología de la señal de fotopletimografía en la determinación del inicio de relleno venoso resulta una mejora respecto a la metodología que emplea el algoritmo de las indicaciones sonoras. Los métodos del intervalo de tiempo, el de intersección de rectas y el método de triangulación de áreas, permiten la detección automática del inicio de relleno venoso sobre señales de fotopletimografía, con un desempeño similar al de observadores entrenados para realizar esta tarea. La implementación de la detección automática del inicio de relleno venoso sobre procedimientos establecidos para el cálculo del TRV aumenta la certeza en el cálculo y permite que la prueba sea más funcional sin afectar la capacidad de clasificación del algoritmo.

Recomendaciones

Para investigaciones posteriores se propone:

- Utilizar otros patrones para la comparación entre los métodos, como por ejemplo el uso de un interruptor accionado por la planta del pie que indique el momento exacto en el que se ejecutan las dorsiflexiones.
- Evaluar la implementación de la detección de T_0 mediante el método del intervalo de tiempo en el ANGIODIN[®] PD3000.
- Emplear las facilidades brindadas por los métodos propuestos en la presente investigación para el cálculo de indicadores de la calidad de la ejecución del protocolo requerido en la PBM.
- Valorar la aplicación de la detección de T_0 al cálculo de la eficiencia de la bomba muscular.
- Estudiar la morfología de la señal de FPGV para la obtención de indicadores del estado de la hemodinámica venosa de los miembros inferiores.

Referencias

1. *Hernández, M.J., J.A. Llanes, and M. Quiñones, Caracterización de la insuficiencia venosa crónica en consultas del Instituto de Angiología y Cirugía Vascular. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular, 2010. 11(1): p. 1-9.*
2. *Calvo, J. Epidemiología. Redes venosas. Fisiopatología de la insuficiencia venosa crónica. in Insuficiencia Venosa Crónica. Conceptos actuales. 2004. España.*
3. *Ebers Papyros: Das äteste Bunch über Heilkunde. Überzetzung von Joachim, H . Berlin 1890. Nachdruck walter de Gruyter, Berlin 1973.*
4. *Kieffe, E. and E. Bahnini, Phisiopathologie hémodinamique de l'insuffusanceveineure des members inférieurs. Chirurgiedes veines des members inférieurs, 1996: p. 19.*
5. *Carrión, O. Las várices y su tratamiento. in Tribuna Médica.*
6. *Fontcuberta, J., M. Senin, and R. Vila, . Guía básica para el diagnóstico no invasivo de la insuficiencia venosa. Angiologia 2002. , 2002. 54(1): p. 44-56.*
7. *Carpentier, P., Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. 2004. 40: p. 650-659.*
8. *Jawien, A., T. Grzela, and A. Ochwat, Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland : multicenter cross-sectional study in 40095 patients. Phlebology, 2003. 18: p. 110-121*
9. *Eberhardt, R.T. and J.D. Raffetto, Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Chronic Venous Insufficiency. Circulation, 2005. 111(18): p. 2398-2409.*
10. *Moreno, C., Registro de Actividad de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Angiología 2001, 2000. 53(4): p. 228-248.*

Referencias

11. Moreno, C., *Registro de Actividad de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Angiología 2002, 2001. 54(5): p. 415-430.*
12. Moreno, C., *Registro de Actividad de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Angiología 2003, 2003. 55(6): p. 561-577.*
13. Edouard, D.C., et al., *Insuficiencia venosa crónica y calidad de vida. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular, 2010. 11(1): p. 27-33*
14. Nicolaides, A.N., *Consensus Statement. The investigation of chronic venous insufficiency. Circulation 2000, 2000. 102: p. 2.*
15. Fuster, C., et al. (2001) *Protocolo de Enfermería para la Flebografía. Volume,*
16. Ezpeleta, S.Z. *Estudio flebográfico de la insuficiencia venosa crónica. Flebografía ascendente. Varicografía. Flebografía descendente. in Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular. 2001. Hospital Ruber Internacional. Madrid.*
17. Lynch, T.G., *Developments in diagnosis and classification of venous disorders: non-invasive diagnosis. Cardiovascular Surgery, 1999. 7(2): p. 160–178.*
18. Allen, J., *Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. Physiol. Meas, 2007. 28.*
19. Mohamad, E., *Optical Techniques in the Assessment of Peripheral Arterial Disease. Current Vascular Pharmacology, 2007. 5: p. 53-59.*
20. Abramowitz, H., et al., *The use of photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency: a comparison to venous pressure measurements. Surgery, 1979. 86: p. 434–441.*
21. Nicolaides, A.N. and C. Miles, *Photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency. Vasc Surg, 1987. 5: p. 405– 412.*
22. Shepard, A., W. Mackey, and T. O'Donnel, *Correlation of venous pressure measurement with LRR. Die Licht- Reflexions-Rheographie, 1984.*

Referencias

23. Blazek, V., *Quantitative Photoplethysmography. Basics facts and examination tests for evaluating peripheral vascular function.* 1995.
24. Aldama, A. *FISIOLOGÍA DEL SISTEMA VENOSO.* in *Curso Escleroterapia.* 2005. Guadalajara Jalisco México.
25. Ferrer, O. *Aproximación a la Determinación del Tiempo de Rellenado en la Prueba de Reflujo Venoso.* in *Bioingeniería'2009* 2009.
26. *NIVP3 Software Guide.* Hokanson INC
27. Tumey, D.M., et al., *Medical pumping apparatus,* USPTO, Editor. 1995: United States.
28. Graham, A.A., *Plethysmography: Effectivness and clinical utility in Diagnosing Vascular Disease.* Vol. 7. 1996: Health Technology Assessment.
29. Newman, D., *Method and apparatus for vascular testing.* 1991: US.
30. Hernández, D., *Contribución al estudio del sistema Vascular venoso mediante fotoplethysmografía: Propuesta de sistema portátil microcontrolado,* in *FIE - Departamento de Automática.* 2005, Universidad de Oriente: Santiago de Cuba.
31. DA SILVA, A.F. *Screening for acute DVT. What is new? .* in *2nd International Congress of Phlebology.* 1998. Nicosia, Cyprus.
32. Bhooma, G., et al., *A Digital Instrument for Venous Muscle Pump Test.* 2011.
33. Elad, D. and S. Ein, *Physical and flow properties of blood.,* in *Standard handbook of biomedical engineering and design,* M. Kutz, Editor. 2003.
34. Guyton, A., *La Circulación,* in *Tratado de Fisiología Médica.* 2001: México.
35. Viola, M., et al., *Opciones terapéuticas en la insuficiencia venosa crónica superficial y perforante,* in *Sesión Científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay.* 2005.

Referencias

36. Samsó, J.J., *Hemodinámica venosa: Hospital Vall d' Hebrón. Barcelona.*
37. Meissner, M.H., *The hemodynamics and diagnosis of venous disease. J Vasc surg, 2007. 46.*
38. Strandén, E., *Venodynamics in healthy subjects and in patients with venous dysfunction.*
39. Bermudez, K., et al., *Fasciotomy, Chronic Venous Insufficiency, and the Calf Muscle Pump. ARCH SURG, 1998. 133: p. 1356-1361.*
40. Orsted, H.L., L. Radke, and R. Gorst, *The Impact of Musculoskeletal Changes on the Dynamics of the Calf Muscle Pump. 2001.*
41. Fronek, A. and I. Vanderweijer, *Noninvasive determination of venomuscular efficiency. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY, 2003.*
42. Padberg, F. *The Physiology and Hemodynamics of the Normal Venous Circulation. in Curriculum Recommendations from American Venous Forum. 2005. US.*
43. Callum, M.J., et al., *Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. British Medical Journal, 1985 290: p. 1855-1856.*
44. Cornwall, J.V., C.J. Dore, and J.D. Lewis, *Graduated compression and its relation to venous filling time. British Medical Journal, 1987. 293: p. 1087-1090.*
45. Cullum, N. and B. Roe, *Nursing assessment of patients with leg ulcers. Primary Health Care, 1995. 5(5): p. 22-24.*
46. VALENTINUZZI, M. and A. BELALCAZAR, *PLETHYSMOGRAPHY, in Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, M. Akay, Editor. 2006: Canada. p. 2816-2825.*
47. Cuadra Sanz, M., *Sistema Microcontrolado para el Estudio de Afecciones Circulatorias Periféricas. 2001, Universidad Central de las Villas: Villa Clara.*

Referencias

48. Brenda, M., *Using photoplethysmography to assess for venous insufficiency and screen for deep vein thrombosis (DVT). A review of the literature on the use of photoplethysmography (PPG) as an assessment tool to identify the presence of venous insufficiency and in screening for DVT.* 2004.
49. Adas, O., M. Gianninilli, and H. Almeida, *Noninvasive diagnostic methods to evaluate venous insufficiency of the lower limbs.* J Vasc Bras, 2007. 6(3): p. 266-75.
50. Stücker, M., et al., *Changes in venous refilling time from childhood to adulthood in subjects with apparently normal veins.* Vascular Surgery, 2005. 41(2): p. 296-302.
51. Walter, J.B. and I.C. Talbot, *General Features of Thrombosis and its Occurrence in the Venous System.* General Pathology, 1996: p. 680.
52. Patel, D.D., *Photoplethysmography as a screening tool for deep vein thrombosis.* 2002, University of London.
53. Hertzman, A.B. and C.R. Speelman, *Observations on the finger volume pulse recorded photo – electrically.* Am J Physiol, 1937. 119:: p. 334-5.
54. Díaz Gregorich, D., *Métodos matemáticos para la detección automática de los puntos fiduciales en señales de fotoplestimografía.* 2009.
55. García, J.C., *Utilización de la Fotoplestismografía en la evaluación del riesgo cardiovascular.* 2007.
56. Zong, W., *An Open-source Algorithm to Detect Onset of Arterial Blood Pressure Pulses* Computers in Cardiology, 2003. 30: p. 259-262.
57. Shin, H.S., *Adaptive threshold method for the peak detection of photoplethysmographic waveform.* Computers in Biology and Medicine, 2009. 39.
58. Deshmane, A.V., *False Arrhythmia Alarm Suppression Using ECG, ABP, and Photoplethysmogram,* in Department of Electrical Engineering and

Referencias

- Computer Science. 2009, MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY.
59. Chen, L. Automated Beat Onset and Peak Detection Algorithm for Field-Collected Photoplethysmograms. in *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*. 2009. Minneapolis, Minnesota, USA.
60. YU, C., et al., A Method for Automatic Identification of Reliable Heart Rates Calculated from ECG and PPG Waveforms. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2006. 13(3): p. 309–320.
61. Kazanavicius, E., R. Gircys, and A. Vrubliauskas, MATHEMATICAL METHODS FOR DETERMINING THE FOOT POINT OF THE ARTERIAL PULSE WAVE AND EVALUATION OF PROPOSED METHODS *INFORMATION TECHNOLOGY AND CONTROL*, 2005. 34(1).
62. Delisle, D., et al. Automatic Recognition of the Onset Point in the Arterial Pulse Wave. in *V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011*. 2011.
63. Spiegel, M.R., *Teoría y problemas de Estadística*. 1961: Instituto Politécnico de Rensselaer.
64. García González, M.A., et al. An Efficient Algorithm for Onset and Offset Detection of ECG Waves. in *Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine – ESEM99. Sixth International Symposium of SEIB–Biomedical Engineering and Telemedicine – ISBET99. Seventeenth Annual Congress of the Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB99*. 1999. Barcelona, Spain, May 30 th - June 2nd.
65. Vázquez Seisdedos, C., *Análisis del ECG en monitorización ambulatoria para el diagnóstico cardíaco y la predicción de muerte cardíaca súbita*. B.6332-2009/978-84-691-8826-2, 2001.
66. McClellan, J.H. and T.W. Parks, A personal history of the Parks-McClellan algorithm. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 2005. 22(2): p. 82 - 86.

Referencias

67. Bland, J.M. and D.G. Altman, *STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT*. Lancet, 1986.
68. Institution, B.S., *Precision of test methods 1: Guide for the determination and reproducibility for a standard test method (BS 597, Part 1)*. 1975.
69. *Repeatability*, in IUPAC Compendium of Chemical Terminology 1997.
70. Bland, J.M., *An Introduction to Medical Statistics*. 2000, Oxford University London.
71. Wilk, M.B. and R. Gnanadesikan, *Probability Plotting Methods for the Analysis of Data*. Biometrika, 1968. 55(1): p. 1-17.
72. Dixon, W.J. and F.J. Massy, *Introducción al análisis estadístico*. 1974: Editorial Pueblo y Educación.
73. Lilliefors, H.W., *On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown*. Journal of the American Statistical Association, 1967. 62: p. 399–402.
74. Kruskal, W.H. and W.A. Wallis, *Use of ranks in one-criterion variance analysis*. Journal of the American Statistical Association, December 1952. 47(260): p. 583–621.
75. Siegel, S., *Diseño experimental no paramétrico*.
76. Benjamini, Y. and H. Braun, *JOHN W. TUKEY'S CONTRIBUTIONS TO MULTIPLE COMPARISONS*. The Annals of Statistics, April 2002. 30(6): p. 1576–1594.
77. Kramer, C., *Extension of Multiple Range Tests to Group Means with Unequal Numbers of replications*. Biometrics, 1956. 12(307-310).
78. Scheffé, H., *The analysis of variance*, ed. J. Wiley. 1959, New-york.
79. Armstrong, S.J. and F. Collopy, *Error Measures For Generalizing About Forecasting Methods: Empirical Comparisons*. International Journal of Forecasting, 1992. 8: p. 69-80.

Referencias

80. Hawass, N., *Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. The British Journal of Radiology*, 1997. 70: p. 360-366.
81. Morales, P.V., *Análisis de varianza para varias muestras independientes*. 2011: Madrid.

Anexos

Anexos

Anexo 1. Valores de T_0 anotados de forma manual por el observador #1

Señal	Anot1	Anot2	Anot3	Anot4	Anot5	Obs1 ⁶
1	23.96	23.89	23.89	23.89	23.83	23.89
2	23.05	23.05	23.05	23.05	23.05	23.05
3	39.26	38.68	38.56	38.74	38.74	38.80
4	31.80	31.80	31.80	31.74	31.62	31.75
5	31.02	30.96	30.84	31.08	31.02	30.98
6	33.85	33.85	33.85	33.85	33.85	33.85
7	33.55	33.55	33.61	33.67	33.55	33.59
8	28.96	28.96	28.96	29.03	28.96	28.97
9	28.84	28.84	28.84	28.90	29.09	28.90
10	21.60	21.72	21.60	21.60	21.60	21.62
11	22.02	22.08	22.08	22.08	22.08	22.07
12	26.25	26.55	26.25	26.25	26.31	26.32
13	25.65	25.65	25.58	25.65	25.65	25.64
14	23.77	23.77	23.89	23.77	23.77	23.79
15	30.11	30.05	30.11	30.11	29.99	30.07
16	35.73	35.73	35.73	35.73	35.66	35.72
17	29.33	29.21	29.27	29.21	29.09	29.22
18	29.81	29.87	29.75	29.81	29.75	29.80
19	30.11	30.17	30.23	30.11	30.17	30.16
20	29.15	29.39	29.21	29.27	29.21	29.25
21	39.77	39.65	39.59	39.71	39.83	39.71
22	30.84	30.59	30.41	30.53	30.72	30.62
23	30.59	30.53	30.53	30.53	30.53	30.54
24	31.29	31.37	31.34	31.38	31.38	31.35
25	33.30	33.29	33.31	33.29	33.29	33.30
26	25.82	25.91	26.11	25.97	26.06	25.97
27	42.11	42.10	41.93	42.08	42.08	42.06
28	24.50	24.52	24.52	24.41	24.41	24.47
29	47.79	47.81	47.96	47.81	48.03	47.88
30	14.13	14.29	14.13	14.12	14.29	14.19
31	46.85	48.29	46.84	46.79	46.79	47.11
32	12.02	12.05	12.06	12.06	12.06	12.05
33	18.63	18.61	18.60	18.60	18.64	18.62
34	48.38	48.49	48.47	48.47	48.52	48.47
35	21.78	21.77	21.75	21.80	21.75	21.77
36	27.23	27.23	27.20	27.24	27.20	27.22
37	28.53	28.67	28.54	28.54	28.50	28.56

⁶ Obs1 es el valor estimado a partir de la media entre las anotaciones repetidas por el observador para una misma señal.

Anexos

Anexo 2. Valores de T_0 anotados de forma manual por el observador #2

Señal	Anot1	Anot2	Anot3	Anot4	Anot5	Obs2 ⁷
1	23.86	24.30	23.88	23.88	23.85	23.95
2	22.85	22.85	22.84	22.86	22.86	22.85
3	39.23	39.25	39.11	39.17	39.16	39.18
4	32.13	31.93	31.77	31.77	31.73	31.87
5	31.55	31.99	31.48	31.69	31.50	31.64
6	34.34	33.64	34.25	34.22	34.10	34.11
7	33.95	34.03	33.93	33.87	33.92	33.94
8	29.34	29.32	29.33	29.27	29.26	29.30
9	29.19	29.15	29.04	28.98	29.19	29.11
10	22.25	22.34	21.79	21.38	21.37	21.83
11	21.90	21.88	21.85	21.88	21.89	21.88
12	26.84	26.30	26.30	26.24	26.77	26.49
13	26.20	25.37	26.15	25.37	25.90	25.80
14	23.83	23.74	23.77	23.74	23.69	23.75
15	29.65	29.56	29.62	29.59	29.60	29.60
16	35.29	35.76	35.35	35.70	35.31	35.48
17	28.91	29.27	29.39	29.47	29.29	29.27
18	29.95	29.97	29.97	29.97	29.96	29.96
19	30.10	30.14	30.14	30.14	30.11	30.13
20	29.39	29.42	29.39	29.42	29.42	29.41
21	39.73	39.69	39.75	39.72	39.70	39.72
22	30.54	30.52	30.49	30.55	30.53	30.53
23	30.51	30.55	30.49	30.49	30.48	30.50
24	31.22	31.23	31.24	31.27	31.23	31.24
25	33.09	33.13	33.12	33.14	33.16	33.13
26	25.64	26.00	26.44	26.41	26.50	26.20
27	42.15	42.18	42.22	42.14	42.21	42.18
28	24.60	24.45	24.45	24.46	24.43	24.48
29	47.56	47.54	47.52	47.52	47.56	47.54
30	14.36	14.14	13.77	14.10	14.11	14.10
31	47.26	47.28	47.40	47.31	47.32	47.31
32	11.82	11.78	11.85	11.80	12.06	11.86
33	18.42	18.42	18.42	18.41	18.44	18.42
34	48.40	48.37	48.37	48.39	48.39	48.38
35	21.57	21.94	21.90	21.79	21.77	21.79
36	27.01	27.00	27.01	26.99	27.02	27.01
37	28.29	28.27	28.29	28.26	28.27	28.28

⁷ Ídem a nota 6.

Anexos

Anexo 3. Valores de T_0 anotados de forma manual por el observador #3.

Señal	Anot1	Anot2	Anot3	Anot4	Anot5	Obs3 ⁸
1	23.69	23.71	23.79	23.71	23.78	23.74
2	22.69	22.64	22.71	22.63	22.65	22.66
3	38.89	38.89	38.85	38.85	38.84	38.86
4	31.55	31.56	31.63	31.55	31.57	31.57
5	30.93	30.92	31.07	30.90	30.96	30.96
6	33.39	33.37	33.43	33.40	33.41	33.40
7	33.33	33.37	33.43	33.40	33.41	33.39
8	28.70	28.67	28.64	28.67	28.68	28.67
9	28.40	28.43	28.38	28.58	28.60	28.48
10	22.58	22.16	22.44	22.36	22.91	22.49
11	21.65	21.75	21.68	21.70	21.77	21.71
12	27.18	27.48	27.08	27.17	27.11	27.20
13	25.97	25.84	25.87	26.13	26.32	26.03
14	23.51	23.52	23.51	23.49	23.52	23.51
15	30.02	30.61	30.51	30.84	30.78	30.55
16	35.87	35.93	35.84	36.31	36.30	36.05
17	29.20	29.15	29.14	29.15	29.30	29.19
18	29.72	29.79	29.77	29.79	29.82	29.78
19	31.00	29.95	30.01	30.03	30.17	30.23
20	29.91	29.96	29.91	30.13	30.26	30.03
21	39.48	39.56	39.51	39.52	39.62	39.54
22	30.39	30.33	30.38	30.50	30.43	30.41
23	30.33	30.44	30.38	30.29	30.35	30.36
24	31.16	31.13	31.13	31.07	31.05	31.11
25	32.95	32.89	32.91	32.90	32.94	32.92
26	26.35	26.56	26.10	26.26	26.28	26.31
27	42.17	42.06	42.12	42.06	42.04	42.09
28	24.29	24.33	24.26	24.33	24.27	24.30
29	48.89	49.23	49.45	48.76	49.10	49.09
30	14.00	13.99	13.97	13.98	13.94	13.98
31	48.53	48.83	48.63	48.74	48.88	48.72
32	12.63	12.35	12.30	12.38	12.19	12.37
33	18.46	18.33	18.34	18.25	18.28	18.33
34	48.23	48.24	48.35	48.25	48.22	48.26
35	22.04	22.09	22.04	22.04	21.96	22.03
36	26.83	26.93	26.83	26.87	26.78	26.85
37	28.99	29.07	29.17	28.86	28.78	28.97

⁸ Ídem a nota 6.

Anexos

Anexo 4. Diferencias⁹ entre las anotaciones estimadas para los observadores.

Señal	Obs1	Obs2	d ₁₂	Obs1	Obs3	d ₁₃	Obs2	Obs3	d ₂₃
1	23.89	23.95	-0.06	23.89	23.74	0.16	23.95	23.74	0.22
2	23.05	22.85	0.20	23.05	22.66	0.39	22.85	22.66	0.19
3	38.80	39.18	-0.39	38.80	38.86	-0.07	39.18	38.86	0.32
4	31.75	31.87	-0.11	31.75	31.57	0.18	31.87	31.57	0.29
5	30.98	31.64	-0.66	30.98	30.96	0.03	31.64	30.96	0.69
6	33.85	34.11	-0.26	33.85	33.40	0.45	34.11	33.40	0.71
7	33.59	33.94	-0.35	33.59	33.39	0.20	33.94	33.39	0.55
8	28.97	29.30	-0.33	28.97	28.67	0.30	29.30	28.67	0.63
9	28.90	29.11	-0.21	28.90	28.48	0.42	29.11	28.48	0.63
10	21.62	21.83	-0.20	21.62	22.49	-0.87	21.83	22.49	-0.66
11	22.07	21.88	0.19	22.07	21.71	0.36	21.88	21.71	0.17
12	26.32	26.49	-0.17	26.32	27.20	-0.88	26.49	27.20	-0.71
13	25.64	25.80	-0.16	25.64	26.03	-0.39	25.80	26.03	-0.23
14	23.79	23.75	0.04	23.79	23.51	0.28	23.75	23.51	0.24
15	30.07	29.60	0.47	30.07	30.55	-0.48	29.60	30.55	-0.95
16	35.72	35.48	0.23	35.72	36.05	-0.33	35.48	36.05	-0.57
17	29.22	29.27	-0.04	29.22	29.19	0.03	29.27	29.19	0.08
18	29.80	29.96	-0.17	29.80	29.78	0.02	29.96	29.78	0.19
19	30.16	30.13	0.03	30.16	30.23	-0.07	30.13	30.23	-0.11
20	29.25	29.41	-0.16	29.25	30.03	-0.79	29.41	30.03	-0.63
21	39.71	39.72	-0.01	39.71	39.54	0.17	39.72	39.54	0.18
22	30.62	30.53	0.09	30.62	30.41	0.21	30.53	30.41	0.12
23	30.54	30.50	0.04	30.54	30.36	0.18	30.50	30.36	0.15
24	31.35	31.24	0.11	31.35	31.11	0.24	31.24	31.11	0.13
25	33.30	33.13	0.17	33.30	32.92	0.38	33.13	32.92	0.21
26	25.97	26.20	-0.22	25.97	26.31	-0.34	26.20	26.31	-0.11
27	42.06	42.18	-0.12	42.06	42.09	-0.03	42.18	42.09	0.09
28	24.47	24.48	-0.01	24.47	24.30	0.18	24.48	24.30	0.18
29	47.88	47.54	0.34	47.88	49.09	-1.21	47.54	49.09	-1.55
30	14.19	14.10	0.10	14.19	13.98	0.22	14.10	13.98	0.12
31	47.11	47.31	-0.20	47.11	48.72	-1.61	47.31	48.72	-1.41
32	12.05	11.86	0.19	12.05	12.37	-0.32	11.86	12.37	-0.51
33	18.62	18.42	0.19	18.62	18.33	0.28	18.42	18.33	0.09
34	48.47	48.38	0.08	48.47	48.26	0.21	48.38	48.26	0.13
35	21.77	21.79	-0.02	21.77	22.03	-0.26	21.79	22.03	-0.24
36	27.22	27.01	0.21	27.22	26.85	0.37	27.01	26.85	0.16
37	28.56	28.28	0.28	28.56	28.97	-0.42	28.28	28.97	-0.70
$\bar{d} \pm 2*S$	-0.02 $\pm$ 2*0.23			-0.08 $\pm$ 2*0.49			-0.05 $\pm$ 2*0.54		

⁹ La columnas d_{ij} (aparecen resaltadas) representan las diferencias Obs i – Obs j.

Anexos

Anexo 5. Valores de T_0 detectados de forma automática por los métodos.

Señal	Mét1	Mét2	Mét3	Mét4	Mét5
1	23.64	23.98	23.83	23.80	23.51
2	22.61	22.91	22.82	22.80	22.48
3	38.56	38.84	38.80	38.77	38.31
4	31.50	31.76	31.72	31.70	31.31
5	30.79	31.05	31.02	31.00	30.56
6	33.34	33.58	33.56	33.55	33.06
7	33.28	33.54	33.49	33.47	33.06
8	28.63	28.87	28.84	28.83	28.31
9	28.27	28.58	28.49	28.46	28.06
10	21.49	21.85	21.76	21.65	21.44
11	21.65	21.80	21.87	21.83	21.56
12	26.01	26.42	26.93	26.82	26.31
13	25.54	25.88	25.79	25.69	25.44
14	23.45	23.69	23.67	23.65	23.31
15	29.68	30.06	30.57	30.26	30.19
16	35.44	35.80	35.84	35.78	35.44
17	29.09	29.39	29.36	29.33	28.94
18	29.75	30.07	29.97	29.94	29.56
19	29.96	30.30	30.17	30.12	29.94
20	29.52	29.89	29.80	29.86	29.69
21	39.48	39.79	39.69	39.67	39.44
22	30.31	30.63	30.56	30.49	30.19
23	30.28	30.59	30.48	30.46	30.06
24	31.02	31.33	31.11	31.17	30.81
25	32.89	33.20	33.07	33.07	32.81
26	25.82	26.16	26.16	26.37	25.69
27	42.00	42.30	42.15	42.16	41.81
28	24.22	24.49	24.38	24.39	23.94
29	47.66	48.05	47.93	47.80	47.44
30	13.90	14.24	13.96	14.06	13.81
31	47.41	47.80	47.74	47.51	47.94
32	11.91	12.30	12.33	12.03	11.75
33	18.25	18.58	18.34	18.39	18.06
34	48.18	48.52	48.40	48.34	48.06
35	21.67	22.03	21.85	22.30	21.44
36	26.80	27.14	26.99	26.97	26.63
37	28.40	28.78	28.75	28.53	28.44

Anexos

Anexo 6. Errores¹⁰ reportados por los métodos en la detección de T_0 respecto al observador #1.

Señal	Obs1	Mét1	E ₁₁	Mét2	E ₁₂	Mét3	E ₁₃	Mét4	E ₁₄	Mét5	E ₁₅
1	23.89	23.64	0.25	23.98	-0.09	23.83	0.06	23.80	0.09	23.51	0.38
2	23.05	22.61	0.44	22.91	0.14	22.82	0.23	22.80	0.25	22.48	0.57
3	38.80	38.56	0.24	38.84	-0.04	38.80	-0.00	38.77	0.03	38.31	0.49
4	31.75	31.50	0.25	31.76	-0.01	31.72	0.03	31.70	0.05	31.31	0.44
5	30.98	30.79	0.19	31.05	-0.07	31.02	-0.04	31.00	-0.02	30.56	0.42
6	33.85	33.34	0.51	33.58	0.27	33.56	0.29	33.55	0.30	33.06	0.79
7	33.59	33.28	0.31	33.54	0.05	33.49	0.10	33.47	0.12	33.06	0.53
8	28.97	28.63	0.34	28.87	0.10	28.84	0.13	28.83	0.14	28.31	0.66
9	28.90	28.27	0.63	28.58	0.32	28.49	0.41	28.46	0.44	28.06	0.84
10	21.62	21.49	0.13	21.85	-0.23	21.76	-0.14	21.65	-0.03	21.44	0.18
11	22.07	21.65	0.42	21.80	0.27	21.87	0.20	21.83	0.24	21.56	0.51
12	26.32	26.01	0.31	26.42	-0.10	26.93	-0.61	26.82	-0.50	26.31	0.01
13	25.64	25.54	0.10	25.88	-0.24	25.79	-0.15	25.69	-0.05	25.44	0.20
14	23.79	23.45	0.34	23.69	0.10	23.67	0.12	23.65	0.14	23.31	0.48
15	30.07	29.68	0.39	30.06	0.01	30.57	-0.50	30.26	-0.19	30.19	-0.12
16	35.72	35.44	0.28	35.80	-0.08	35.84	-0.12	35.78	-0.06	35.44	0.28
17	29.22	29.09	0.13	29.39	-0.17	29.36	-0.14	29.33	-0.11	28.94	0.28
18	29.80	29.75	0.05	30.07	-0.27	29.97	-0.17	29.94	-0.14	29.56	0.24
19	30.16	29.96	0.20	30.30	-0.14	30.17	-0.01	30.12	0.04	29.94	0.22
20	29.25	29.52	-0.27	29.89	-0.64	29.80	-0.55	29.86	-0.61	29.69	-0.44
21	39.71	39.48	0.23	39.79	-0.08	39.69	0.02	39.67	0.04	39.44	0.27
22	30.62	30.31	0.31	30.63	-0.01	30.56	0.06	30.49	0.13	30.19	0.43
23	30.54	30.28	0.26	30.59	-0.05	30.48	0.06	30.46	0.08	30.06	0.48
24	31.35	31.02	0.33	31.33	0.02	31.11	0.24	31.17	0.18	30.81	0.54
25	33.30	32.89	0.41	33.20	0.10	33.07	0.23	33.07	0.23	32.81	0.49
26	25.97	25.82	0.15	26.16	-0.19	26.16	-0.19	26.37	-0.40	25.69	0.28
27	42.06	42.00	0.06	42.30	-0.24	42.15	-0.09	42.16	-0.10	41.81	0.25
28	24.47	24.22	0.25	24.49	-0.02	24.38	0.09	24.39	0.08	23.94	0.53
29	47.88	47.66	0.22	48.05	-0.17	47.93	-0.05	47.80	0.08	47.44	0.44
30	14.19	13.90	0.29	14.24	-0.05	13.96	0.23	14.06	0.13	13.81	0.38
31	47.11	47.41	-0.30	47.80	-0.69	47.74	-0.63	47.51	-0.40	47.94	-0.83
32	12.05	11.91	0.14	12.30	-0.25	12.33	-0.28	12.03	0.02	11.75	0.30
33	18.62	18.25	0.37	18.58	0.04	18.34	0.28	18.39	0.23	18.06	0.56
34	48.47	48.18	0.29	48.52	-0.05	48.40	0.07	48.34	0.13	48.06	0.41
35	21.77	21.67	0.10	22.03	-0.26	21.85	-0.08	22.30	-0.53	21.44	0.33
36	27.22	26.80	0.42	27.14	0.08	26.99	0.23	26.97	0.25	26.63	0.59
37	28.56	28.40	0.16	28.78	-0.22	28.75	-0.19	28.53	0.03	28.44	0.12
$\bar{x} \pm 2*S$		0.24 $\pm$ 2*0.18		-0.08 $\pm$ 2*0.21		-0.02 $\pm$ 2*0.25		0.01 $\pm$ 2*0.24		0.34 $\pm$ 2*0.31	

¹⁰ E_{ij} (resaltadas) representa el error estimado para el método j respecto al observador i.

Anexos

Anexo 7. Errores reportados por los métodos en la detección de T_0 respecto al observador #2.

Señal	Obs2	Mét1	E ₂₁	Mét2	E ₂₂	Mét3	E ₂₃	Mét4	E ₂₄	Mét5	E ₂₅
1	23.95	23.64	0.31	23.98	-0.03	23.83	0.12	23.80	0.15	23.51	0.44
2	22.85	22.61	0.24	22.91	-0.06	22.82	0.03	22.80	0.05	22.48	0.37
3	39.18	38.56	0.62	38.84	0.34	38.80	0.38	38.77	0.41	38.31	0.87
4	31.87	31.50	0.37	31.76	0.11	31.72	0.15	31.70	0.17	31.31	0.56
5	31.64	30.79	0.85	31.05	0.59	31.02	0.62	31.00	0.64	30.56	1.08
6	34.11	33.34	0.77	33.58	0.53	33.56	0.55	33.55	0.56	33.06	1.05
7	33.94	33.28	0.66	33.54	0.40	33.49	0.45	33.47	0.47	33.06	0.88
8	29.30	28.63	0.67	28.87	0.43	28.84	0.46	28.83	0.47	28.31	0.99
9	29.11	28.27	0.84	28.58	0.53	28.49	0.62	28.46	0.65	28.06	1.05
10	21.83	21.49	0.34	21.85	-0.02	21.76	0.07	21.65	0.18	21.44	0.39
11	21.88	21.65	0.23	21.80	0.08	21.87	0.01	21.83	0.05	21.56	0.32
12	26.49	26.01	0.48	26.42	0.07	26.93	-0.44	26.82	-0.33	26.31	0.18
13	25.80	25.54	0.26	25.88	-0.08	25.79	0.01	25.69	0.11	25.44	0.36
14	23.75	23.45	0.30	23.69	0.06	23.67	0.08	23.65	0.10	23.31	0.44
15	29.60	29.68	-0.08	30.06	-0.46	30.57	-0.97	30.26	-0.66	30.19	-0.59
16	35.48	35.44	0.04	35.80	-0.32	35.84	-0.36	35.78	-0.30	35.44	0.04
17	29.27	29.09	0.18	29.39	-0.12	29.36	-0.09	29.33	-0.06	28.94	0.33
18	29.96	29.75	0.21	30.07	-0.11	29.97	-0.01	29.94	0.02	29.56	0.40
19	30.13	29.96	0.17	30.30	-0.17	30.17	-0.04	30.12	0.01	29.94	0.19
20	29.41	29.52	-0.11	29.89	-0.48	29.80	-0.39	29.86	-0.45	29.69	-0.28
21	39.72	39.48	0.24	39.79	-0.07	39.69	0.03	39.67	0.05	39.44	0.28
22	30.53	30.31	0.22	30.63	-0.10	30.56	-0.03	30.49	0.04	30.19	0.34
23	30.50	30.28	0.22	30.59	-0.09	30.48	0.02	30.46	0.04	30.06	0.44
24	31.24	31.02	0.22	31.33	-0.09	31.11	0.13	31.17	0.07	30.81	0.43
25	33.13	32.89	0.24	33.20	-0.07	33.07	0.06	33.07	0.06	32.81	0.32
26	26.20	25.82	0.38	26.16	0.04	26.16	0.04	26.37	-0.17	25.69	0.51
27	42.18	42.00	0.18	42.30	-0.12	42.15	0.03	42.16	0.02	41.81	0.37
28	24.48	24.22	0.26	24.49	-0.01	24.38	0.10	24.39	0.09	23.94	0.54
29	47.54	47.66	-0.12	48.05	-0.51	47.93	-0.39	47.80	-0.26	47.44	0.10
30	14.10	13.90	0.20	14.24	-0.14	13.96	0.14	14.06	0.04	13.81	0.29
31	47.31	47.41	-0.10	47.80	-0.49	47.74	-0.43	47.51	-0.20	47.94	-0.63
32	11.86	11.91	-0.05	12.30	-0.44	12.33	-0.47	12.03	-0.17	11.75	0.11
33	18.42	18.25	0.17	18.58	-0.16	18.34	0.08	18.39	0.03	18.06	0.36
34	48.38	48.18	0.20	48.52	-0.14	48.40	-0.02	48.34	0.04	48.06	0.32
35	21.79	21.67	0.12	22.03	-0.24	21.85	-0.06	22.30	-0.51	21.44	0.35
36	27.01	26.80	0.21	27.14	-0.13	26.99	0.02	26.97	0.04	26.63	0.38
37	28.28	28.40	-0.12	28.78	-0.50	28.75	-0.47	28.53	-0.25	28.44	-0.16
$\bar{x} \pm 2*S$		$0.27 \pm 2*0.26$		$-0.05 \pm 2*0.29$		$0.00 \pm 2*0.33$		$0.03 \pm 2*0.30$		$0.36 \pm 2*0.39$	

Anexos

Anexo 8. Errores reportados por los métodos en la detección de T_0 respecto al observador #3.

Señal	Obs3	Mét1	E ₃₁	Mét2	E ₃₂	Mét3	E ₃₃	Mét4	E ₃₄	Mét5	E ₃₅
1	23.74	23.64	0.10	23.98	-0.24	23.83	-0.09	23.80	-0.06	23.51	0.23
2	22.66	22.61	0.05	22.91	-0.25	22.82	-0.16	22.80	-0.14	22.48	0.18
3	38.86	38.56	0.30	38.84	0.02	38.80	0.06	38.77	0.09	38.31	0.55
4	31.57	31.50	0.07	31.76	-0.19	31.72	-0.15	31.70	-0.13	31.31	0.26
5	30.96	30.79	0.17	31.05	-0.09	31.02	-0.06	31.00	-0.04	30.56	0.40
6	33.40	33.34	0.06	33.58	-0.18	33.56	-0.16	33.55	-0.15	33.06	0.34
7	33.39	33.28	0.11	33.54	-0.15	33.49	-0.10	33.47	-0.08	33.06	0.33
8	28.67	28.63	0.04	28.87	-0.20	28.84	-0.17	28.83	-0.16	28.31	0.36
9	28.48	28.27	0.21	28.58	-0.10	28.49	-0.01	28.46	0.02	28.06	0.42
10	22.49	21.49	1.00	21.85	0.64	21.76	0.73	21.65	0.84	21.44	1.05
11	21.71	21.65	0.06	21.80	-0.09	21.87	-0.16	21.83	-0.12	21.56	0.15
12	27.20	26.01	1.19	26.42	0.78	26.93	0.27	26.82	0.38	26.31	0.89
13	26.03	25.54	0.49	25.88	0.15	25.79	0.24	25.69	0.34	25.44	0.59
14	23.51	23.45	0.06	23.69	-0.18	23.67	-0.16	23.65	-0.14	23.31	0.20
15	30.55	29.68	0.87	30.06	0.49	30.57	-0.02	30.26	0.29	30.19	0.36
16	36.05	35.44	0.61	35.80	0.25	35.84	0.21	35.78	0.27	35.44	0.61
17	29.19	29.09	0.10	29.39	-0.20	29.36	-0.17	29.33	-0.14	28.94	0.25
18	29.78	29.75	0.03	30.07	-0.29	29.97	-0.19	29.94	-0.16	29.56	0.22
19	30.23	29.96	0.27	30.30	-0.07	30.17	0.06	30.12	0.11	29.94	0.29
20	30.03	29.52	0.51	29.89	0.14	29.80	0.23	29.86	0.17	29.69	0.34
21	39.54	39.48	0.06	39.79	-0.25	39.69	-0.15	39.67	-0.13	39.44	0.10
22	30.41	30.31	0.10	30.63	-0.22	30.56	-0.15	30.49	-0.08	30.19	0.22
23	30.36	30.28	0.08	30.59	-0.23	30.48	-0.12	30.46	-0.10	30.06	0.30
24	31.11	31.02	0.09	31.33	-0.22	31.11	-0.00	31.17	-0.06	30.81	0.30
25	32.92	32.89	0.03	33.20	-0.28	33.07	-0.15	33.07	-0.15	32.81	0.11
26	26.31	25.82	0.49	26.16	0.15	26.16	0.15	26.37	-0.06	25.69	0.62
27	42.09	42.00	0.09	42.30	-0.21	42.15	-0.06	42.16	-0.07	41.81	0.28
28	24.30	24.22	0.08	24.49	-0.19	24.38	-0.08	24.39	-0.09	23.94	0.36
29	49.09	47.66	1.43	48.05	1.04	47.93	1.16	47.80	1.29	47.44	1.65
30	13.98	13.90	0.08	14.24	-0.26	13.96	0.02	14.06	-0.08	13.81	0.17
31	48.72	47.41	1.31	47.80	0.92	47.74	0.98	47.51	1.21	47.94	0.78
32	12.37	11.91	0.46	12.30	0.07	12.33	0.04	12.03	0.34	11.75	0.62
33	18.33	18.25	0.08	18.58	-0.25	18.34	-0.01	18.39	-0.06	18.06	0.27
34	48.26	48.18	0.08	48.52	-0.26	48.40	-0.14	48.34	-0.08	48.06	0.20
35	22.03	21.67	0.36	22.03	0.00	21.85	0.18	22.30	-0.27	21.44	0.59
36	26.85	26.80	0.05	27.14	-0.29	26.99	-0.14	26.97	-0.12	26.63	0.22
37	28.97	28.40	0.57	28.78	0.19	28.75	0.22	28.53	0.44	28.44	0.53
$\bar{x} \pm 2 \cdot S$		0.32 $\pm$ 2*0.39		0.00 $\pm$ 2*0.35		0.05 $\pm$ 2*0.31		0.08 $\pm$ 2*0.36		0.41 $\pm$ 2*0.30	