

ANALISIS DE LA MORFOLOGIA DE LA ONDA T DURANTE INCREMENTOS EN LA DISPERSION DE LA REPOLARIZACION VENTRICULAR

Pedro D. Arini¹, Guillermo C. Bertrán¹, Esteban R. Valverde¹, Marcelo O. Biagetti¹, Ricardo A. Quinteiro¹, Pablo Laguna²

¹Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca, Universidad Favaloro, Argentina

²Grupo de Tecnología de las Comunicaciones, I3A, Universidad de Zaragoza, España

RESUMEN

La medición de incrementos en la dispersión del intervalo QT (DIQT), es utilizada como índice marcador de arritmias ventriculares severas. Sin embargo, hay estudios que sugieren que el aumento de la DIQT podría deberse a fenómenos en la proyección del vector cardíaco en las derivaciones electrocardiográficas y/o a una incorrecta determinación del fin de la repolarización ventricular (RV). Nuestro objetivo fue encontrar marcadores sobre el electrocardiograma (ECG) que representasen verdaderos incrementos de la dispersión de la RV, a partir de un modelo experimental de corazón aislado de conejo con múltiples electrodos. Se analizaron los ECG mediante Descomposición en Valores Singulares (SVD) y por la medición de parámetros que caracterizan la morfología y duración de las ondas de la RV. Se concluyó que los índices morfológicos de la onda T, en particular su duración, discriminan notablemente mejor incrementos en la dispersión de la RV que las componentes obtenidas al aplicar SVD.

1. INTRODUCCIÓN

Estudios experimentales y clínicos muestran que el análisis del proceso de la RV, permite inferir índices de riesgo de arritmias ventriculares malignas y/o probabilidad de muerte súbita. Estos estudios analizan las inhomogeneidades de la RV calculando la DIQT como la diferencia entre el máximo y el mínimo valor del segmento QT de las 12 derivaciones del ECG estándar. Se ha sugerido que la DIQT está correlacionada con la dispersión de la duración de los potenciales de acción (PA) [1]; sin embargo no hay pruebas directas que demuestren esta relación. Por otra parte, se ha medido la DIQT en las 12 derivaciones del ECG estándar y en las 12 derivaciones obtenidas de la síntesis del vector cardíaco XYZ [2]. Esta síntesis elimina los efectos de las heterogeneidades regionales de la RV. En ambos casos se observó la misma DIQT, lo que sugiere que su valor se debe a fenómenos de la proyección del vector cardíaco y/o inexactitudes en la medición del fin de la onda T, y no a efectos heterogéneos locales. Otro trabajo comparara la DIQT medida en las 12 derivaciones del ECG estándar con respecto al lazo de la onda T obtenido en las coordenadas XYZ del vectocardiograma (VCG) [3]. Los parámetros característicos extraídos del VCG mostraron que, en ciertas derivaciones del

ECG estándar, la ubicación del fin de la onda T puede ser imprecisa, llevando a una mala interpretación de la DIQT. Si la secuencia de la RV es anormal, probablemente los cambios en la morfología de la onda T afecten las proyecciones sobre las derivaciones del ECG introduciendo un mayor error en el cálculo de la dispersión.

Por lo tanto, la hipótesis de que la DIQT representa una medición directa de la heterogeneidad de la RV podría no ser válida. Surge así la necesidad de explorar la posibilidad de expresar la heterogeneidad de la RV a través de nuevos marcadores. La hipótesis que planteamos en este trabajo es que la dispersión de la RV se da transversalmente entre epicardio y endocardio generando un ensanchamiento de la onda T a medida que la dispersión aumenta y eventualmente un aumento de su energía debido a la mayor dispersión de valores en los PA en cada zona del miocardio. Sin embargo esta dispersión, si se da en todo el miocardio, no necesariamente tiene que generar componentes no dipolares en la RV. Este trabajo plantea discernir cambios de la heterogeneidad regional de la RV sobre un modelo experimental que registra 40 señales de ECG de corazones aislados de conejo. Las señales de ECG fueron analizadas por un lado aplicando la Descomposición en Valores Singulares (SVD) para estudiar sus componentes y morfología y por otro lado calculando una señal módulo sobre la que se estudian cambios de amplitudes y duraciones.

La SVD transfiere las señales de ECG a un espacio ortogonal mínimo [4]. Las primeras tres componentes representan la componente dipolar (cD) del vector cardíaco, las cuales concentran aproximadamente el 98% de la energía, permitiendo representar al ECG mediante un simple dipolo, mientras que el resto son las componentes no dipolares (cND). La cD expresa cambios en la orientación y módulo del vector eléctrico cardíaco en 3D a lo largo del tiempo, mientras que las cND no expresan cambios del dipolo eléctrico cardíaco y son debidas a heterogeneidades regionales del miocardio o a ruido inmerso en el sistema de adquisición. Estos cambios se expresan con el índice TWR (Residuo de la Onda T) [5], cociente entre la potencia de las cND y la potencia total. Pretendemos comparar estos marcadores, que hipotetizamos no se modificaran si la dispersión es en todo el miocardio, con los de duración y amplitud de la onda T que proponemos en este trabajo.

2. METODOS

2.1. Modelo experimental y cámara de registro

El modelo experimental es un sistema que registra la actividad eléctrica del corazón aislado de conejo latido a latido. La

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto TIC2001-2167-C02-02 España y por una ayuda personal a Pedro Arini a través del Programa de Cooperación Interuniversitaria Profesores – AL.E 2003 de la AECl.

cámara mide 7 cm de diámetro por 7 cm de alto, simulando un tórax de conejo. Posee 40 electrodos de registro distribuidos homogéneamente en una matriz de 5 filas x 8 columnas como se observa en la Figura 1.

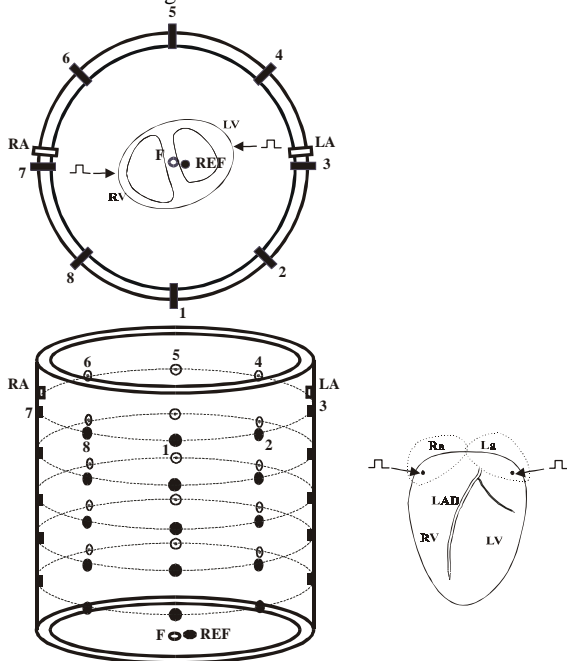


Figura 1: Diagrama esquemático de la cámara de registro de los ECG. Vista superior y frontal que muestra la matriz de 5x8 electrodos y los electrodos estándar de ECG, F, LA, RA y REF. Se muestra la posición para estimular desde ventrículo izquierdo (LV) y desde ventrículo derecho (RV). La=aurícula izquierda, LAD=arteria coronaria descendente anterior y Ra=aurícula derecha (sitio de estimulación auricular).

La distancia interelectrodos es de 10 mm y la distancia angular es de 45°; posee además una configuración de Einthoven de 4 electrodos (2 electrodos alejados y 2 electrodos laterales). El propósito de esta última distribución es tener como referencia eléctrica la central terminal de Wilson.

2.2. Preparación del corazón aislado

Se utilizaron conejos (n=15) machos Nueva Zelanda (2.8-3.8 Kg.). El corazón, luego de extraído, se monta en un aparato vertical de Langendorff canulándolo a través de la aorta y sumergiéndolo en la cámara llena con solución Tyrode. Luego se perfunde retrogradamente a través de la aorta con la misma solución, la cual se mantuvo a $38^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y burbujeada con O_2 . El flujo de perfusión fue de 700-900 ml/h, con una presión de 70 mm/Hg.

2.3. Protocolos experimentales

Se utilizaron dos protocolos experimentales que generan incrementos de la DIQT por diferentes mecanismos. Uno con el suministro de d-Sotalol [6] y el otro a través de la estimulación ventricular prematura [7]. El primer protocolo consiste en perfundir con solución Tyrode durante 30 minutos (control) y luego continuar la perfusión con el agregado de d-Sotalol (60 μM), el cual induce un incremento en la dispersión de la RV. En ambas situaciones (control y d-Sotalol) se midieron y calcularon las variables de los ECG correspondientes. El segundo protocolo consiste en estimular

el corazón desde ventrículo a frecuencia basal (durante un tren de 49 latidos) y luego de este tren, en el latido 50, aplicar un latido prematuro a un intervalo de acoplamiento correspondiente al período refractario efectivo (erp) más 5 mseg. Nuevamente se midieron y calcularon para los 40 electrodos las variables de los ECG correspondientes, promediando la medición del latido 48 y 49 para control y tomando al latido prematuro como extraestímulo. En ambos protocolos se destruyó el nódulo sinusal y se utilizó un marcapaso artificial que genera un estímulo igual al doble del umbral diastólico (0.4 a 0.7 mA). Para el primer protocolo se estimuló desde aurícula derecha a una frecuencia basal de 500 mseg, tanto para la situación control como al adicionar d-Sotalol (n=5). Para el segundo protocolo se estimuló primero desde ventrículo derecho (VD) (n=5) y luego desde ventrículo izquierdo (VI) (n=5), a una frecuencia basal de 400 mseg. para el control y a una frecuencia igual al erp + 5 mseg. (165 ± 7.5 mseg. estimulando desde VD y 170 ± 12.9 mseg. estimulando desde VI).

2.4. Adquisición y medición de las variables de ECG

Las señales fueron adquiridas con amplificadores de instrumentación que poseen una ganancia de 1.000 y un ancho de banda entre 0.05 y 300 Hz. Las señales se digitalizaron a 1Khz y 12bits de resolución. En aquellos casos que fue necesario, las señales se filtraron digitalmente en 50 Hz y se corrigió el movimiento de línea base. Los datos fueron procesados utilizando un software propio que permitió monitorizar y almacenar todos los canales adquiridos.

2.5. Procesamiento de señales

La matriz de 40 electrodos consiste de 5 filas con 8 electrodos cada una. Cuando la actividad eléctrica del corazón es totalmente estable (libre de arritmias, sin procesos de isquemia ni variaciones en la frecuencia) se registra una determinada cantidad de latidos en la primera fila y consecutivamente se procede de la misma forma en las filas restantes. Finalizada la adquisición, se selecciona un latido

'i-esimo' registrado por uno de los electrodos de una determinada fila. Hecho esto, automáticamente quedan seleccionados todos los latidos 'i-esimos' registrados en los electrodos restantes de esa misma fila. Este procedimiento se repite en el resto de las filas. La selección de un latido, implica tomar una ventana que puede oscilar entre los 300 y 400 milisegundos para garantizar que se incluya a la despolarización (D) y RV en su totalidad.

Para cada condición experimental (control y d-Sotalol, control y VD, control y VI) se obtienen 40 señales que consideramos representativas de un mismo latido. Se emplearon tres métodos de procesamiento y análisis de las 40 señales para cada condición experimental.

- El primero, que denominamos *Procesamiento 1* (P_1), consiste en analizar las cD y las cND de las señales luego de aplicar la SVD a la porción que representa a la RV.
- El segundo, que denominamos *Procesamiento 2* (P_2), consiste en medir los índices duración y amplitud de la onda T sobre la señal reconstruida a partir de la primer componente de la SVD.
- Por último el tercero, llamado *Procesamiento 3* (P_3), que consiste en medir índices de duración y amplitud en la onda T sobre un latido módulo obtenido como suma de los módulos de la repolarización en las distintas derivaciones de una fila.

Una vez que las señales fueron filtradas y derivadas se determinó el inicio del QRS, el inicio, pico y fin de la onda T operando sobre la derivada de la señal utilizando los criterios descritos en [8]. En cada procesamiento descrito posteriormente las 40 derivaciones se encuentran alineadas con el inicio del QRS.

Para el método P_1 se calcula el inicio del QRS sobre la derivada de la señal reconstruida (con las 3 componentes principales de la SVD). Definido el inicio del QRS se avanza 100 mseg y a partir de ese valor se toma una ventana fija de 250 mseg para garantizar de abarcar todo el proceso de la RV en las 40 señales y a esta ventana se le aplica la SVD.

En el P_2 el inicio del QRS fue calculado sobre la derivada de la señal reconstruida (con la primer componente principal de la SVD). A partir del inicio del QRS se avanza en la señal derivada una ventana fija de 100 mseg y nuevamente sobre la derivada de la señal reconstruida se calcula el inicio, pico y fin de la onda T.

El P_3 consiste en tener de cada fila una señal modulo, consecuencia de sumar los valores absolutos de los 8 registros de esa fila. Se calcularon los índices inicio del QRS, inicio, pico y fin de la onda T sobre la derivada de la señal modulo de cada fila. Luego se promedian los índices para las 5 filas como valor representativo de la totalidad de los registros.

Como se describe en [8], una vez hallados los máximos y mínimos de la señal derivada se multiplican respectivamente por $K_i=0.8$ y $K_f=0.2$ para el inicio y fin de la onda T respectivamente. El pico de la onda T se define en el cruce por cero de la derivada de la señal.

2.6. Variables medidas y calculadas

Para el P_1 se calcularon las componentes $cD = \sum_{i=1}^3 \sigma_i^2$ y

$$cND = \sum_{i=4}^{40} \sigma_i^2 \text{ donde } \sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \sigma_3 \geq \sigma_4 \geq \dots \geq \sigma_M \geq 0 \text{ donde}$$

σ_i son los valores singulares obtenidos luego de aplicar la SVD. Para el P_2 y P_3 los índices de la onda de RV medidos fueron el “inicio de la onda T” (iT), “fin de la onda T” (fT), posición del “pico de la onda T” (pT) y “duración de la onda T” ($dT = fT - iT$). Todas estas variables fueron referenciadas al inicio del QRS y expresadas en milisegundos.

Además, para el P_2 y P_3 se midió la “amplitud de la onda T” (aT) en la posición del modulo del pico máximo (expresada como valor promedio de los 40 electrodos y en milivoltios). Se calculo la “energía de la onda T”(eT) como la sumatoria de los cuadrados de la onda de energía en el intervalo dT (expresada en mV^2). Finalmente, para el P_2 se estimo la “velocidad de crecimiento (vcT) y decrecimiento (vdT) de la onda T” como el valor de los picos de la derivada de la señal reconstruida con la primer componente principal de la SVD (expresada en mV^2/ms .)

2.7. Análisis estadístico

Los datos de los valores experimentales están expresados como valores medios \pm DS (desvío estándar). Para analizar las variables iT, pT, fT, dT, aT y eT se utilizó la prueba t de Student a dos colas. Debido a que se desconoce si la distribución de las cD y cND es normal, se utilizo para su análisis estadístico el test de Wilcoxon a dos colas, test no paramétrico para muestras apareadas.

3. RESULTADOS

La Tabla 1 presenta los resultados del P_1 normalizados a la potencia total.

	Control VD	erp+5 VD	control VI	erp+5 VI	control d-sotalol	d-sotalol
TWR	.003 \pm .001	.003 \pm .001	.005 \pm .003	.001 \pm .001	.004 \pm .004	.002 \pm .001
cD	.997 \pm .001	.997 \pm .001	.996 \pm .003	.999 \pm .001	.996 \pm .005	.998 \pm .001
cND	.003 \pm .001	.003 \pm .001	.004 \pm .003	.001 \pm .001	.004 \pm .004	.002 \pm .001

Tabla 1: no hay significación estadística entre las estimulaciones prematuras de VD, VI y al adicionar d-Sotalol contra sus respectivos controles.

En las figuras siguientes se muestran los valores medios \pm DS del iT (Figura 2), fT (Figura 3), dT (Figura 4) y pT (Figura 5) de la onda T determinados por medio del P_3 (tres pares de columnas de la izquierda) y por medio del P_2 (tres pares de columnas de la derecha) en tres situaciones experimentales: en presencia de un extraestímulo proveniente de VD (E_d), de un extraestímulo proveniente de VI (E_i) y tras el agregado de d-Sotalol (S_a). C_d : control estimulando desde VD; C_i : control estimulando desde VI; C_a : control estimulando desde aurícula derecha. El valor de n fue 5 en todas las condiciones experimentales. vs. control (* $p<0.05$).

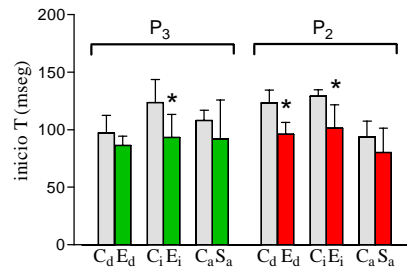


Figura 2

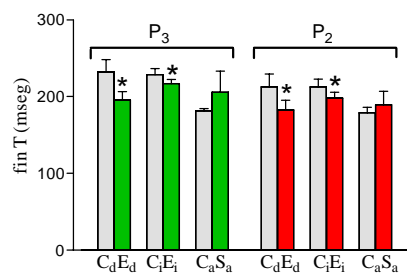


Figura 3

Tanto en el P_2 como en el P_3 , la aT y la eT presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) sólo en la estimulación desde VI. Para P_2 : 0.29 ± 0.06 mV vs. 0.45 ± 0.14 mV y $2.40 \times 10^3 \pm 1.40 \times 10^3$ mV^2 vs. $7.22 \times 10^3 \pm 4.70 \times 10^3$ mV^2 , para aT y eT respectivamente. Para P_3 : 0.34 ± 0.06 mV vs. 0.51 ± 0.13 mV y $2.83 \times 10^3 \pm 1.56 \times 10^3$ mV^2 vs. $7.98 \times 10^3 \pm 4.71 \times 10^3$ mV^2 para aT y eT respectivamente. Para el P_2 la vcT fue estadísticamente significativa ($p<0.05$) para la estimulación desde VD, VI y d-Sotalol con respecto a sus respectivos controles, a diferencia de la vdT que no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguno de las tres situaciones experimentales.

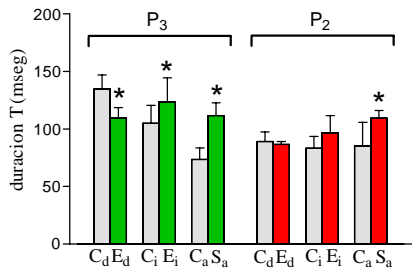


Figura 4

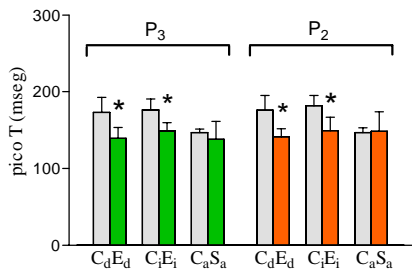


Figura 5

4. CONCLUSIONES

La actividad eléctrica del corazón puede representarse de una forma bastante exacta con el modelo del dipolo. Sin embargo, durante el proceso de D y RV pueden aparecer efectos locales que no pueden representarse con un modelo de dipolo único y menos aun en condiciones patológicas. El TWR expresa heterogeneidad de la RV espacial y diferencia grupos clínicamente separados [5]. En nuestro modelo las cD, cND y el TWR no son estadísticamente diferentes tanto para latidos prematuros como para d-Sotalol con respecto a sus controles. Probablemente los latidos prematuros y la adición de d-sotalol en este modelo generen dispersión de la RV distribuida en forma homogénea en todo el miocardio y por ello las cND no detecten estos cambios. Sin embargo, la duración de la onda T se modificó ya que se detectaron cambios significativos al aplicar el P₂ y P₃. El P₃ fue más eficiente ya que discriminó mejor en las tres situaciones experimentales al índice dT. Por otra parte, los índices de duración de la onda T describen cambios que podrían ser marcadores del incremento de la dispersión de la duración de los PA a través del miocardio. Se observó acortamiento en el iT, fT y pT para la estimulación prematura desde VD y VI con respecto a sus controles, crecimiento de la dT estimulando de VI y decrecimiento en la dT para la estimulación de VD. También se modificó la aT y eT para la estimulación desde VI. Al adicionar d-Sotalol también se encontraron cambios morfológicos representados por un ensanchamiento de la dT. La vcT (P₂) es estadísticamente diferente (crece), al estimular desde VD y VI con respecto a sus controles, pudiendo avalarse este resultado por el acortamiento de los latidos prematuros [7]. La adición de d-Sotalol, genera diferencias estadísticamente significativas pero por decremento de la variable vcT, y podría deberse a la excesiva elevación del segmento ST.

Para el objetivo de este análisis, el modelo experimental (medio conductor homogéneo) presenta ventajas respecto a un sistema de registro estándar, ya que este último registra ECG en un volumen heterogéneo (tórax) donde los comportamientos eléctricos locales podrían estar atenuados. Sin embargo fue necesario buscar marcadores de cambios de forma (duración) de las ondas de RV entre el control y las

condiciones patológicas generadas artificialmente (latidos prematuros y d-Sotalol) ya que no se pudo detectar la presencia de cND como manifestación de incrementos en la dispersión de la RV. Ya sea que estamos en presencia de un fenómeno de incremento de la dispersión de la RV homogéneo en todo el miocardio o debido a otras razones, no pudieron encontrarse diferencias utilizando las componentes extraídas de la SVD. Los índices que cuantificaron cambios en la duración de la onda T calculados sobre una señal modulo (P₃) y sobre una señal reconstruida con la primer componente de la SVD (P₂) discriminaron cambios en la heterogeneidad de la RV asociados a incrementos en la dispersión de la RV. Este estudio sugiere que la duración de la onda T puede ser un buen marcador de dispersión en la RV, ya que mide el tiempo en que los PA de las distintas zonas se encuentran en distinta fase y por lo tanto la dispersión de esos PA. Los resultados han sido mucho mas significativos que los basados en las componentes no dipolares sugeridas en otros estudios.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Zabel, S. Portnoy, and M. Franz, "Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization; an isolated heart validation study," *JACC*, 25(3), pp. 746-752, 1995.
- [2] K.W. Lee, P. Kligfield, P.M. Okin, and G.E. Dower, "Determinants of precordial QT dispersion in normal subjects," *J. of Electrocardiol.*, 31 suppl., pp. 128-133, 1998.
- [3] J.A. Kors, G. van Herpen and J.H. van Benmel, "QT dispersion as an attribute of T-loop morphology," *Circulation*, 99, pp. 1458-1463, 1999.
- [4] B. Acar, and H. Koymen, "SVD-based on-line exercise ECG signal orthogonalization," *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, 46(3), pp. 311-321, 1999.
- [5] M. Malik, J.A. Acar, B. Gang Yi, Y.G. Yap, K. Hnatkova and J. Camml, "QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization," *J. of Cardiovasc. Electrophysiol.*, 11(8), pp. 835-843, 2000.
- [6] P.D. Arini, E.R. Valverde, R.A. Quinteiro, G.C. Bertrán and M.O. Biagetti, "Evaluation of QT interval dispersion in a multiple electrodes recording system vs. 12 leads standard ECG in an in vitro model," *Annals of Noninvasive Electrocardiol.*, 5(2), pp. 125-132, 2000.
- [7] P.D. Arini, E.R. Valverde, R.A. Quinteiro, G.C. Bertrán and M.O. Biagetti, "Differential modulation of electrocardiographic indices of ventricular repolarization dispersion depending on site of pacing during premature stimulation," *J. of Cardiovasc. Electrophysiol.*, 12, pp. 36-42, 2001.
- [8] P Laguna, N.V. Thakor, P. Caminal, R. Jané and H. Yoon, "New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications," *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, 28, pp. 67-73, 1990