

Pendientes del QRS para la monitorización de isquemia en registros de intervención coronaria percutánea

D. Romero Pérez^{1,2}, E. Pueyo Paules^{1,2}, M. Ringborn³, P. Laguna Lasasa^{1,2}

¹GTC, I3A, Universidad de Zaragoza, España, {daromero, epueyo, laguna}@unizar.es

²CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

³Departamento de Cardiología, Universidad de Lund, Suecia, michaelringborn@yahoo.com

Resumen

En este trabajo se presenta un estudio de las pendientes de subida (\mathcal{I}_{US}) y bajada (\mathcal{I}_{DS}) del complejo QRS como una alternativa para la detección y cuantificación de isquemia a través de los cambios en la depolarización inducidos por esta. A partir de registros ECG tomados durante el estado de reposo (registros de control) y durante isquemia transmural inducida, proponemos un método para la cuantificación de \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} que incorpora una normalización dinámica del ECG para así mejorar la sensibilidad en la detección. Se demuestra que \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} medidas después de normalizar mejoran la estabilidad durante el estado de reposo, proporcionando así una referencia más estable para la caracterización de la isquemia. En los registros grabados durante isquemia inducida se encontró que los valores máximos de cambios relativos a su propia variabilidad durante el reposo fueron de 6.01 y 9.31 para \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} , respectivamente. Además se mostró que la aparición de los cambios significativos para \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} varían según la derivación, variando entre los 30 s y los 2 min después de iniciarse la oclusión coronaria. Concluimos que las pendientes del QRS nos ofrecen una herramienta robusta para la evaluación de los cambios en la depolarización durante isquemia de miocardio.

1. Introducción

La intervención coronaria percutánea (ICP) prolongada proporciona un excelente modelo para investigar los cambios electrofisiológicos durante los minutos iniciales de isquemia [1, 2]. Además de cambios del segmento ST-T durante infarto agudo del miocardio, varios estudios han descrito también cambios potencialmente reversibles en la fase de depolarización tanto en animales como en humanos. Tales cambios incluyen variaciones en la amplitud [3] y duración [4] del complejo QRS, así como distorsión de la parte final del mismo en el electrocardiograma (ECG) estándar [5]. Este último se relaciona con un grado más severo de isquemia y, algunos estudios sobre grandes poblaciones de pacientes lo han vinculado a un empeoramiento de la evolución clínica de los mismos. Otro marcador de isquemia propuesto en la literatura es el que cuantifica cambios en las componentes de alta frecuencia del complejo QRS en señales ECG de alta resolución promediadas [1]. Sin embargo, estos métodos

no han sido implementados clínicamente. Entre las limitaciones existentes, una de ellas consiste en la dificultad de delinear correctamente la parte final del complejo QRS cuando el ECG presenta una elevación pronunciada del segmento ST. En un estudio reciente, Pueyo *et al.* propusieron un método más fiable para caracterizar los cambios en el complejo QRS durante isquemia generados por cambios de amplitud y duración basado en la medición de las pendientes de subida y bajada del complejo QRS durante ICP [6]. En dicho trabajo se cuantificaron los cambios inducidos por la isquemia tomando como referencia la variabilidad de las pendientes del QRS en un registro de control. Sin embargo, la estabilidad de esta referencia no fue estudiada en profundidad a través del análisis de las variaciones intra-individuales ó inter-individuales, ni se realizó un análisis para caracterizar los factores que influyen en la evaluación de las pendientes del QRS.

Los objetivos del presente estudio son: a) evaluar las variaciones normales de las pendientes del QRS en reposo (registros de control) en una población numerosa con el objetivo de determinar los límites fiables de significación en los cambios de las pendientes del QRS debido a un proceso patofisiológico isquémico; b) proponer una normalización para atenuar el efecto de las variaciones fisiológicas normales, y evaluar sus resultados en el seguimiento de los cambios de las pendientes del QRS sobre registros ECG dinámicos adquiridos durante isquemia inducida por ICP; c) determinar el instante de aparición de cambios significativos en las pendientes del QRS durante ICP.

2. Materiales y métodos

2.1. Población de estudio

La población de estudio consta de 151 pacientes, de los cuales 73 fueron admitidos en el Departamento de Fisiología Clínica del Hospital de la Universidad de Lund, Suecia, para realizar pruebas de esfuerzo (base de datos STRESS). Los 78 restantes fueron ingresados en el Charleston Area Medical Center en West Virginia, EE.UU. para someterse a una ICP (base de datos STAFF III) [1, 3]. De la población STRESS sólo se utilizaron registros de control tomados en estado de reposo, mientras que del subgrupo de pacientes de STAFF III se utilizaron tanto

registros de control como registros ICP (ver adelante). Todos los ECGs fueron grabados con el mismo equipo de Siemens- Elema AB (Solna, Suecia). Se registraron y digitalizaron nueve derivaciones estándares (V1-V6, I, II y III) con una frecuencia de muestreo de 1 kHz y una resolución de 0.6 μ V de amplitud. Las derivaciones aumentadas -aVR, aVL y aVF se calcularon a partir de las anteriores para disponer de las 12 derivaciones estándares.

Registros de control: Para cada uno de los 151 pacientes se utilizaron dos registros de control adquiridos en reposo continuamente durante 5 minutos en posición supina antes de cualquier procedimiento (prueba de esfuerzo/ICP). Los electrodos fueron colocados en la misma posición en ambos registros, ya fuera manteniendo el electrodo puesto o marcando su posición.

Registro ICP: Del subconjunto de 78 pacientes pertenecientes a la base de datos STAFF III, se utilizó además el registro ECG adquirido durante ICP, el cual comienza con el inflado del balón y termina una vez que este se desinfla completamente.

2.2. Preprocesado

Todas las señales involucradas en el estudio fueron preprocesadas de la siguiente forma: (1) detección del QRS, (2) selección de latidos normales según [7], (3) atenuación de las variaciones en la línea de base mediante interpolación por splines cúbicos, y (4) delineación empleando una técnica basada en wavelet [8].

2.3. Análisis de las pendientes del QRS

Para cuantificar los cambios isquémicos del QRS se calcularon en primer lugar, para cada latido y cada derivación, los siguientes índices:

- \mathcal{I}_{US} : pendiente de subida del complejo QRS
- \mathcal{I}_{DS} : pendiente de bajada del complejo QRS

Estos índices, propuestos y calculados según se describe con detalle en [6], representan los valores de las pendientes obtenidas a partir del ajuste de dos rectas en segmentos de 8-ms del complejo QRS, centrados en los puntos de máxima y mínima pendiente, respectivamente, dentro del QRS. La pendiente de subida se mide entre las ondas Q y R, y la de bajada entre las ondas R y S.

La capacidad de cierto índice \mathcal{I} (\mathcal{I}_{US} ó \mathcal{I}_{DS}) a la hora de seguir los cambios isquémicos se cuantifica mediante el parámetro $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ [2]. Para cada instante de tiempo t durante ICP, el parámetro $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}(t)$ se define como el cociente entre el cambio absoluto observado en el índice \mathcal{I} desde el comienzo de oclusión ($t = 0$) hasta el instante t , denotado por $\Delta_{\mathcal{I}}(t)$, y las fluctuaciones normales de \mathcal{I} durante el reposo, medida como la desviación estándar (SD) del índice \mathcal{I} durante el registro de control previo al ICP, $\sigma_{\mathcal{I}}$, de modo que $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}(t) = \frac{\Delta_{\mathcal{I}}(t)}{\sigma_{\mathcal{I}}}$.

2.4. Proceso de normalización

El uso del parámetro $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ se basa en gran medida en las fluctuaciones normales de \mathcal{I} durante el reposo, $\sigma_{\mathcal{I}}$. Cuando en el ECG ocurren grandes variaciones fisiológicas durante el reposo, el valor potencial de $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ como mar-

cador de isquemia se reduce enormemente debido al aumento del valor de $\sigma_{\mathcal{I}}$ en el denominador de $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$. Esto ocurre cuando la respiración u otra modulación de baja frecuencia afecta a la amplitud del complejo QRS en el ECG y por ende a la estimación de las pendientes. Para compensar esto, en este estudio se propone un proceso de normalización sobre la señal ECG. En concreto, esta normalización considera una ventana de 15-s de duración centrada en cada i -ésimo latido procesado $y_i(n)$, donde n denota la muestra dentro de cada latido. La mediana, R_{m_i} , de las amplitudes de las ondas R correspondientes a los N latidos dentro de la ventana es calculada: $R_{m_i} = \text{mediana}\{R_{i-N/2}, \dots, R_{i+N/2}\}$ y el latido normalizado $\hat{y}_i(n)$ se define como $\hat{y}_i(n) = \frac{R_{m_i}}{R_i} y_i(n)$. La normalización se aplica tanto a los registros de control como a los de ICP.

2.5. Variabilidad intra-individual de las variaciones de las pendientes del QRS

Para evaluar la variabilidad intra-individual de las variaciones de las pendientes del QRS, medimos \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} sobre los latidos normalizados para los dos registros de control. La SD de \mathcal{I} (\mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS}), denotada por $\sigma_{\mathcal{I},k}^{\mathcal{I}}(j)$, se calcula para cada paciente $j = 1, \dots, J$, y cada derivación $l = 1, \dots, 12$ en cada uno de los dos registros de control ($k = 1, 2$). La diferencia entre las SDs de los dos registros de control se cuantifica mediante: $d_l^{\mathcal{I}}(j) = \sigma_{\mathcal{I},1}^{\mathcal{I}}(j) - \sigma_{\mathcal{I},2}^{\mathcal{I}}(j)$. A las diferencias $d_l^{\mathcal{I}}(j)$ evaluadas para el conjunto total de pacientes en cada derivación l y para cada índice $\mathcal{I} = \mathcal{I}_{US}$ ó \mathcal{I}_{DS} se le aplica un test estadístico (t-test) con el propósito de contrastar la siguiente hipótesis:

- H_0 : el cambio intra-individual es distinto de cero.
- H_1 : el cambio intra-individual es cero.

2.6. Variabilidad inter-individual de las variaciones de las pendientes del QRS

Para evaluar la variabilidad inter-individual de las variaciones de las pendientes del QRS, calculamos la media de las dos SDs $\sigma_{\mathcal{I},k}^{\mathcal{I}}(j)$, $k = 1, 2$, para cada paciente j , derivación l e índice \mathcal{I} : $\sigma_{\mathcal{I}}^{\mathcal{I}}(j) = \frac{1}{2} \{ \sigma_{\mathcal{I},1}^{\mathcal{I}}(j) + \sigma_{\mathcal{I},2}^{\mathcal{I}}(j) \}$. Posteriormente se calcula la SD de $\sigma_{\mathcal{I}}^{\mathcal{I}}(j)$ sobre todos los pacientes obteniéndose $s_{\mathcal{I}}^{\mathcal{I},\downarrow}$. Adicionalmente, la SD de $\sigma_{\mathcal{I},k}^{\mathcal{I}}(j)$, $k = 1, 2$ para cada paciente j , fue calculada y denotada por $s_{\mathcal{I}}^{\mathcal{I},\leftrightarrow}(j) = \frac{1}{\sqrt{2}} | \sigma_{\mathcal{I},1}^{\mathcal{I}}(j) - \sigma_{\mathcal{I},2}^{\mathcal{I}}(j) | = \frac{1}{\sqrt{2}} | d_l^{\mathcal{I}}(j) |$. Finalmente se aplica un test estadístico para comparar la variabilidad intra-individual con la SD interindividual del total de la población, $s_{\mathcal{I}}^{\mathcal{I},\downarrow}$.

2.7. Cambios en las pendientes del QRS durante isquemia

Con objeto de determinar los cambios significativos de las pendientes del QRS debido a la isquemia inducida durante ICP, así como poder identificar su aparición temporal, en este estudio se aplica además un test estadístico similar al descrito en la sección 2.6. En este caso, las diferencias se obtienen entre la media, \mathcal{I}_{REF} , del índice analizado \mathcal{I} (\mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS}) durante los primeros 5 segundos de cada derivación l del registro ICP, y el valor actual de \mathcal{I} en el registro ICP,

$\mathcal{I}_{\text{PCI}}(t)$, evaluado en el instante t tomado en incrementos de 3 s desde el inicio de la oclusión ($t = 0$).

3. Resultados

3.1. Variabilidad intra-individual de las variaciones de las pendientes del QRS

La Figura 1 representa los valores de las pendientes del QRS medidas en dos registros de control y en el registro ICP para un paciente de la base de datos STAFF III. Si comparamos los dos registros de control (paneles de la izquierda y centrales), podemos observar que tanto la pendiente de subida como la de bajada presentan una alta estabilidad y lo que es más importante, su grado de variación es muy similar en ambos registros.

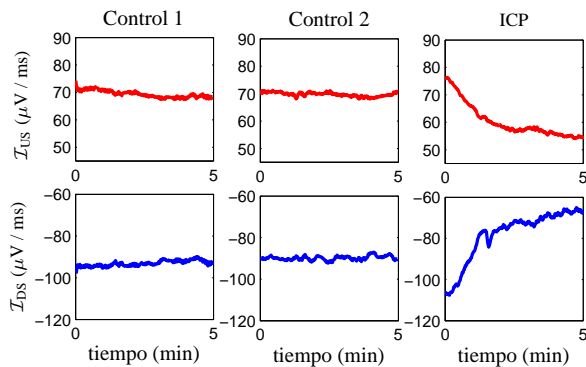


Figura 1. Pendientes del QRS evaluadas sobre los ECGs normalizados de un paciente de la base de datos STAFF III. Paneles Superiores: \mathcal{I}_{US} , Paneles Inferiores: \mathcal{I}_{DS} , en los registros de control e ICP.

Un ejemplo de la técnica de normalización descrita en la sección 2.4 se muestra en la Figura 2, en la cual se representan secuencias de valores de \mathcal{I}_{DS} medidos antes y después de la normalización del ECG. A partir de esta figura resulta claro, que la normalización cancela las oscilaciones de baja frecuencia, generadas probablemente por la respiración, y que afectan a las medidas de las pendientes por medio de la modulación en la amplitud del QRS. Como consecuencia de ello, la variabilidad observada para \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} en cualesquiera de los registros de reposo, se vuelve considerablemente menor después de aplicar el proceso de normalización, haciendo que las medidas sean más adecuadas para evaluar los cambios inducidos por la isquemia a través de la cuantificación del factor relativo $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$.

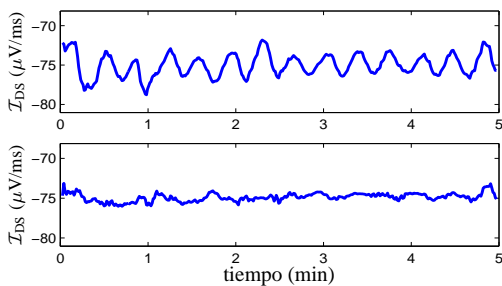


Figura 2. Valores de \mathcal{I}_{DS} medidos en un registro de control de la base de datos STAFF III antes (panel superior) y después (panel inferior) de la normalización del ECG.

La alta estabilidad intra-individual de las variaciones de las pendientes del QRS se confirma por medio de los resultados obtenidos en el test estadístico descrito en la sección 2.5. En todas las derivaciones, excepto en V3, I, -aVR y II, el p -valor de la prueba es $p < 0.05$ aceptándose la hipótesis H_1 de que el cambio intra-individual de las pendientes del QRS resulta despreciable. A pesar de que en las derivaciones V3, I, -aVR y II el p -valor es > 0.05 , las diferencias entre los dos registros de control son muy cercanas a 0. Para ilustrar esto, en la Figura 3 se presentan los resultados promediados sobre pacientes para las diferencias $d_i^{\mathcal{I}}(j)$ calculadas entre las SDs de \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} de los dos registros de control.

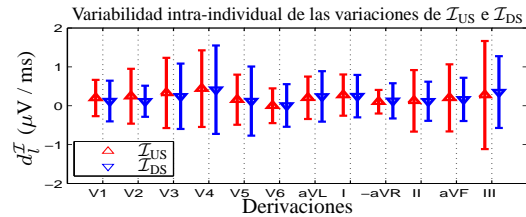


Figura 3. Media \pm SD sobre pacientes de las diferencias $d_i^{\mathcal{I}}(j)$ calculadas entre las SDs de \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} en dos registros de control.

3.2. Variabilidad inter-individual de las variaciones de las pendientes del QRS

La variabilidad inter-individual de las variaciones de las pendientes del QRS se investiga también en este estudio. La Figura 4 muestra una representación de cómo varían las SDs de \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} en la población de estudio considerando registros de reposo.

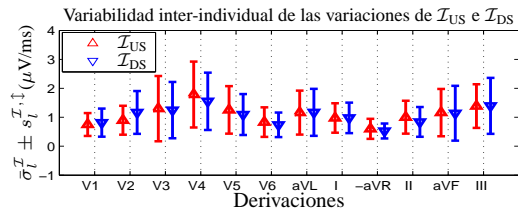


Figura 4. Media \pm SD sobre pacientes de las variaciones $\sigma_i^{\mathcal{I}}(j)$ para \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} .

El test estadístico descrito en la sección 2.6 confirma que en todas las derivaciones las diferencias entre las variaciones intra-individuales $s_i^{\mathcal{I},\leftrightarrow}(j)$ y la SD de toda la población $s_i^{\mathcal{I},\downarrow}$ son altamente significativas ($p < 0.05$), siendo siempre $s_i^{\mathcal{I},\downarrow} > s_i^{\mathcal{I},\leftrightarrow}$.

3.3. Cambios dinámicos de las pendientes del QRS durante isquemia

La Figura 5 muestra ejemplos del transcurso a lo largo del tiempo de los p -valores calculados según la prueba estadística descrita en 2.7. Un p -valor < 0.05 implica que ocurren los cambios significativos en las pendientes del QRS debido a la isquemia inducida. En las derivaciones V4 y V5 los cambios significativos en \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} ocurren entre los minutos 1 y 2 después de iniciarse la oclusión coronaria. En la derivación V3, los cambios significativos se observan alrededor de los 30 s. En las derivaciones V3 y V4, los cambios significativos ocurren antes en \mathcal{I}_{DS} que

en \mathcal{I}_{US} . Este comportamiento es representativo de lo que ocurre en la mayoría de las derivaciones restantes. Nótese que, a medida que transcurre el tiempo, el número de pacientes sometidos al proceso de oclusión disminuye y, a consecuencia de esto, los p -valores mostrados en la Figura 5 se obtienen con diferentes números de pacientes para cada instante de tiempo.

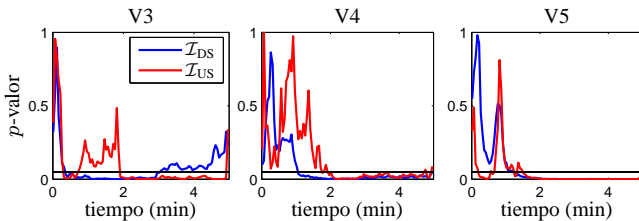


Figura 5. Significación de los cambios en \mathcal{I}_{US} e \mathcal{I}_{DS} a lo largo del tiempo durante ICP evaluado mediante el p -valor de la prueba estadística descrita en la sección 2.7. El umbral de significación, $p=0.05$, se marca con una línea negra horizontal

4. Discusión

En este estudio se miden las pendientes del complejo QRS y se evalúa su comportamiento en cuanto a la detección y cuantificación de los cambios inducidos por la isquemia en pacientes sometidos a un proceso de angioplastia. Las pendientes del QRS fueron introducidas por primera vez en [6] como método para la caracterización de las alteraciones del ECG debido a la isquemia de miocardio. En este trabajo se propone una mejora en la cuantificación de los cambios de las pendientes del QRS con el objetivo de tener estimaciones más sensibles y fiables de la aparición de cambios significativos en el ECG causados por la isquemia. Nuestra propuesta consiste en la normalización dinámica de la amplitud del QRS en la señal ECG a fin de evitar las oscilaciones de baja y muy baja frecuencia (de baja frecuencia debidas a la respiración y las de muy baja frecuencia de origen incierto), que influyen directamente en la variabilidad de las pendientes estimadas. Los resultados obtenidos durante ICP después de aplicar la normalización proporcionan medidas de los cambios relativos en las pendientes del QRS, $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$, que resultan ser un 27.3 % mayores que los obtenidos sin aplicar la normalización. La razón de esta mejora se debe al hecho de que la SD de las pendientes del QRS en los registros de control normalizados se reduce sustancialmente, provocando un aumento en el cociente relativo $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ durante la isquemia.

El análisis de la variabilidad intra-individual de las pendientes en distintos registros de control muestra que tanto las pendientes como sus variaciones presentan una alta estabilidad en un mismo paciente, lo que hace de ellas una referencia fiable para la evaluación de los cambios isquémicos en el complejo QRS. Por otra parte, la variabilidad inter-individual resulta significativamente mayor que las variaciones intra-individuales, confirmando así la propuesta de definir un índice relativo $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ para la evaluación de los cambios isquémicos en el cual la referencia utilizada se tome del paciente que se analiza.

Los cambios significativos en las pendientes del QRS durante la isquemia inducida ocurren en algunas de las

derivaciones analizadas a partir de los 30 s después de iniciarse la oclusión de la arteria coronaria mientras que en otras derivaciones pueden tardar en aparecer hasta 2 min después del inicio de la oclusión. El índice \mathcal{I}_{DS} muestra además una reacción mucho más temprana a los cambios inducidos que el índice \mathcal{I}_{US} para la mayoría de las derivaciones estudiadas.

5. Conclusiones

En el presente estudio se investiga el comportamiento de las pendientes del QRS como índices para evaluar los cambios inducidos por la isquemia en el ECG durante la depolarización ventricular. Se demuestra que las pendientes del QRS y sus variaciones en estado de reposo presentan una alta estabilidad intra-individual, haciéndolas aptas para caracterizar los cambios inducidos por la isquemia en registros ICP. El análisis temporal durante ICP muestra que los cambios significativos en el QRS se producen entre los 30 s y 2 min después de iniciarse la oclusión coronaria, dependiendo de la derivación analizada. Además, los cambios en la pendiente de bajada \mathcal{I}_{DS} ocurren antes que los de la pendiente de subida \mathcal{I}_{US} , con diferencias hasta del orden de 1 min.

6. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado a través de una beca del banco BSCH adjudicada a Daniel Romero, el proyecto TEC2007-68076-C02-02/TCM del MCyT-FEDER, España, y el grupo consolidado GTC-T30 de la DGA.

Referencias

- [1] Petterson J, Pahlm O, Carro E et al. Changes in high frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 36(6), 2000, pp. 1827-1834
- [2] García J, Wagner G, Sörnmo L, et al. Temporal evolution of traditional versus transformed ECG-based indexes in patients with induced myocardial ischemia. *Journal of Electrocardiology*, vol 33(1), 2000, pp. 37-47.
- [3] Wagner NB, Sevilla DC, Krukoff MW, Lee KL, Pieper KS, Kent KK, Bottner RK y Wagner GS. Transient alterations of the QRS complex and the ST segment during percutaneous transluminal angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Amer J Coll Cardiol.* vol. 62, 1998 pp. 1038-1042.
- [4] Weston P, Johanson P, Schwartz LM. et al The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model. *J Electrocardiology* vol. 40, 2007, pp. 18-25.
- [5] Bimbaum Y, Herz I, Sclarovsky S et al. Prognostic significance of the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. *Amer J Cardiology* vol. 27, 1996, pp. 1128-1132.
- [6] Pueyo E, Sörnmo L, y Laguna P. QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia. *IEEE Trans Biomed Eng* vol. 55(2), 2008, pp. 468-477.
- [7] Moody GB, Mark RG. Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. *Proc Computer in Cardiology. IEEE Computer Society Pres*, 1982, pp. 39-44.
- [8] Martínez JP, Almeida R, Olmos S et al. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases, *IEEE Trans Biomed Eng.* vol. 51(4), 2004, pp. 570-581.