

# Estimadores del retardo entre las series de QT y RR en registros ECG de prueba de esfuerzo: evaluación en simulación

C. Pérez<sup>1</sup>, E. Pueyo<sup>1,2</sup>, JP. Martínez<sup>1,2</sup>, L. Sörnmo<sup>3</sup>, P. Laguna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España {cperez, epueyo, jpmart, laguna}@unizar.es

<sup>2</sup>CIBER-Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER BBN), España

<sup>3</sup>Department of Biomedical Engineering, Lund University, Sweden, leif.sornmo@bme.lth.se

## Resumen

*La adaptación lenta del intervalo QT ante cambios abruptos de la frecuencia cardíaca (FC) se ha identificado como un marcador de riesgo de arritmias ventriculares. Sin embargo, estos cambios abruptos no son fáciles de inducir en pacientes. Recientemente, se ha propuesto un método para cuantificar este tiempo de adaptación en electrocardiogramas (ECG) grabados durante prueba de esfuerzo. Para ello se calcula el retardo entre la serie real de QT y una serie estimada del QT instantáneo y sin memoria que correspondería a la FC real en cada momento. En este trabajo se evalúa este método en un entorno controlando usando señales simuladas de ECG correspondientes a una prueba de esfuerzo. Las señales se obtienen a partir de un simulador al que se le ha incorporado la capacidad de introducir una memoria del QT y se ha añadido la contaminación con ruido muscular (RM) variante en el tiempo. Los resultados muestran que: a) la delineación del final de la onda T sobre la primera derivación transformada espacial usando “Análisis de Componentes Periódicas” ofrece el menor error para valores de SNR bajos en prueba de esfuerzo, b) los valores obtenidos con el estimador propuesto resultan mínimamente sesgados para SNR de 25 a 50 dB, siendo la estrategia de menor sesgo la que estima el QT instantáneo, mediante una corrección previa de los pares [QT, RR] en el pico la prueba de esfuerzo.*

## 1. Introducción

El incremento de la heterogeneidad espaciotemporal de la repolarización ventricular está relacionado con la inestabilidad cardíaca, la cual podría desencadenar arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (SCD) [1]. El tiempo de adaptación del intervalo QT ante cambios abruptos de la frecuencia cardíaca (FC) ha sido identificado como un marcador de riesgo arrítmico [2]. Los cambios abruptos de tipo escalón, donde habitualmente se evalúa esta adaptación, no siempre son fáciles de observar y/o generar, pudiendo incluso no estar presentes en registros ambulatorios. Por ello, se propuso en anteriores trabajos estimar la memoria del intervalo QT como el retardo temporal entre la serie QT real y una serie estimada de QT instantáneo y sin memoria que correspondería a la FC real en cada momento, permitiendo así evaluar cambios graduales de la FC en lugar de cambios abruptos [3]. Este tipo de cambios graduales son los que se observan en señales ECG registradas durante una prueba de esfuerzo (EST), en este caso en forma de rampa. En [3] se evaluó el retardo del intervalo QT en registros reales, calculándolo de forma independiente en el tramo de ejercicio y en el tramo de recuperación de la prueba. Los resultados

mostraron que el rango de valores del tiempo de adaptación del intervalo QT en respuesta a cambios graduales de FC era similar a los evaluados para cambios abruptos de la FC [3] y que permitían discernir entre sujetos con enfermedad coronaria severa y leve. Sin embargo, la robustez y la precisión de estos métodos no pueden evaluarse analizando señales reales de prueba de esfuerzo, donde el verdadero valor de la memoria del QT es desconocido, y otros tipos de pruebas electrofisiológicas en paralelo para determinarlo son difícilmente accesibles.

Alternativamente, en este estudio se han generado señales simuladas de ECG cuya dinámica de la serie RR procede de datos reales de grabaciones durante una EST, y en cuyo simulador se ha incluido la posibilidad de tener una relación entre QT y RR predeterminada. Esta está descrita por una relación no lineal y se considera adicionalmente una memoria del QT al seguir variaciones de RR [4] donde el tiempo de adaptación es un parámetro de entrada al simulador. Los ECGs simulados se contaminaron con ruido muscular (RM) sintético o real, con varias relaciones señal-ruido (SNR) predefinidas.

Los principales objetivos de este estudio son: (1) Evaluar la delineación del final de la onda T ( $T_e$ ), empleando diferentes métodos de transformación espacial de derivaciones de ECG para enfatizar dicha onda; (2) estudiar la robustez y la precisión de la estimación, con el método descrito, del tiempo de adaptación del intervalo QT para diferentes niveles de ruido.

## 2. Métodos

### 2.1. ECGs en simulación

Se generaron señales ECG simuladas [4] con diferente tiempo de adaptación ( $\tau$ ) del intervalo QT con un patrón de RR predefinido. Este patrón es similar al observado durante una EST, pero con (y sin) una modificación en el pico de esfuerzo. En esta modificación se mantuvo el valor de RR en el pico durante 10 minutos para así facilitar la convergencia a un estado estacionario de la relación QT-RR antes de empezar el periodo de recuperación, y evaluar el impacto en la estimación de la no convergencia en la realidad. Se generaron 10 señales por cada valor de  $\tau$ , cuyos valores se tomaron de 10 a 50 s en pasos de 10 s, resultando en un total de 50 ECGs simulados limpios, formados por las 8 derivaciones estándar, V1-V6, I y II, y con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. Para la producción de estas señales se utilizó la última versión del simulador

descrito en [4]. Los parámetros del simulador definidos por el usuario para producir estas señales se resumen en la Tabla 1. Los ECGs simulados fueron contaminados por señales de RM sintéticas o reales con un SNR definido.

Por otro lado, se crearon señales de RM de media cero siguiendo el modelo descrito en [4], que es constante en las zonas basales y linealmente creciente/decreciente en la etapa de ejercicio/recuperación. La varianza en el pico de ejercicio de esta señal sintética se definió como 4 veces la varianza en la zona basal del inicio de la prueba (*basal inicio*), que se calculó de acuerdo al valor de SNR deseado:

$$SNR_l = 20 \log_{10} \left( \frac{A_{QRS,l}}{RMS_{noise,l}} \right) \quad (1)$$

donde  $A_{QRS,l}$  es la amplitud pico a pico del complejo QRS medio de la derivación  $l$  (este complejo comprende un intervalo de 100 ms centrado alrededor del pico de la onda R) [6,7]. Toda la señal de RM sintética se escaló según el valor RMS de una ventana de 60 s alrededor del pico de ejercicio,  $RMS_{noise,l}$ .

	Parámetro	Valor
Duración fases (min)	Basal inicio	10
	Rampa ejercicio	*
	Pico	10
	Rampa recuperación	*
	Basal final	10
Frecuencia Cardíaca (bpm)	Basal inicio	80
	Pico	165
	Basal final	95
Frecuencia respiratoria (Hz)	Basal inicio	0.25
	Pico	0.7
	Basal final	0.3

Tabla 1. Parámetros señales de ECG simuladas

\*Tanto la duración de la zona de ejercicio como la de recuperación se definen de acuerdo a la información de duración y posición del pico de ejercicio de las 10 señales de ruido reales disponibles extraídas de ECGs registrados durante una prueba de esfuerzo [6].

Además, se extrajeron señales RM reales a partir de ECGs de pacientes grabados durante una EST [6] usando un filtro paso-banda, cuyas frecuencias de corte paso bajo y alto son 10 y 200 Hz, respectivamente. Fijado el valor de SNR que se deseaba, se obtuvo un factor de escala para la señal RM correspondiente al valor RMS calculado de la ecuación (1).

Las señales RM añadidas a cada derivación son independientes unas de otras, tanto si son señales sintéticas como reales. Los valores de SNR definidos para ambos tipos de señal RM son 25, 20, 25, 40 y 50 dB. Se tiene un conjunto de 500 ECGs contaminados con ruido, tanto sintético como real.

## 2.2. Delineación de la onda T

En este apartado se evalúa la precisión en la delineación del final de la onda T,  $T_e$ , usando una estrategia basada en delinear cada una de las 8 derivaciones disponibles y, tras aplicar una regla, seleccionar una única marca (Mleads), así como delineando solo la primera derivación

transformada tras aplicar una técnica de transformación espacial (LSR) de las derivaciones de ECG.

Las señales de ECG contaminadas se filtraron antes de ser delineadas. Primero, el ruido de alta frecuencia y los posibles artefactos fueron atenuados por un filtro Butterworth paso-bajo, de orden 6 y frecuencia de corte 50 Hz implementado de forma bidireccional para obtener fase cero. Después, la línea de base se atenuó empleando una interpolación con splines cúbicos.

Para obtener las derivaciones transformadas, se definieron diferentes métodos basados en dos técnicas de LSR: Análisis de Componentes Periódicas ( $\pi$ CA) [8] y Análisis de Componentes Principales (PCA) [9]. Se emplearon estas técnicas para enfatizar la onda T en la primera derivación transformada. Posteriormente, se delineó la derivación [10] para obtener el punto  $T_e$  [11]. Los diferentes métodos basados en las dos técnicas de LSR mencionadas, con una estimación única de la transformación o variable a lo largo del tiempo, son:

- $\pi$ CA: o  $G\pi CA_1$ , la transformación se aprende en cada ventana de 150 s, recalculando la matriz de transformación en cada ventana, con periodicidad de 1 latido ( $P = 1$ ).
- $G\pi CA_3$ : La transformación se aprende en cada ventana de 150 s, recalculando la matriz de transformación y considerando periodicidades de 1, 2 y 3 latidos latidos ( $P = 3$ ).
- $\pi CA_0$ :  $G\pi CA_{1,0}$ , donde la matriz de transformación se estima una sola vez en la primera ventana de 150 s de la señal y  $P = 1$ . La misma matriz de transformación se aplica al resto de la señal.
- $G\pi CA_{3,0}$ : La matriz de transformación se calcula una sola vez usando la información de la primera ventana de 150 s y se aplica al resto de la señal con  $P = 3$ .
- PCA: técnica de PCA donde la matriz de transformación se recalcula en cada ventana de 150 s.
- PCA<sub>0</sub>: en este caso, la matriz se estima una sola vez usando la información de los primeros 150 s, y luego se aplica al resto de la señal.

Para estudiar el comportamiento de cada método en función del nivel de ruido, se tomó como valor de referencia la delineación del punto  $T_e$  en cada latido  $k$ ,  $T_{e,k}^r$ , de una señal ECG simulada y con un nivel inapreciable de ruido, considerando para ello una SNR = 50 dB, con lo que se evita singularidades en algunos cálculos matriciales. Por tanto, el error de delineación,  $\epsilon$ , se calcula como:

$$\epsilon = \sqrt{\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (T_{e,k}^r - T_{e,k})^2} \quad (2)$$

donde  $K$  es el número de latidos en los que  $T_{e,k}$  está definido.

## 2.3. Comportamiento del tiempo de adaptación del intervalo QT como estimador

El retardo entre la serie de QT real,  $d_{QT}(n)$ , y la serie de QT sin memoria (estimada usando el valor instantáneo de

la FC),  $d_{QT}^i(n)$ , refleja el tiempo de adaptación del intervalo QT ante cambios graduales de la FC, siguiendo estos cambios una evolución de tipo rampa (como los producidos en las fases de ejercicio y recuperación). La serie  $d_{QT}^i(n)$  se obtuvo ajustando un modelo de regresión hiperbólica a partir de los valores de la serie RR,  $d_{RR}(n)$  y QT,  $d_{QT}(n)$  [3], por lo que se necesita calcular tanto la serie RR como la serie QT para evaluar el retardo.

Para ello, tanto el pico de la onda R como el inicio del complejo QRS ( $QRS_0$ ) se obtienen al aplicar la estrategia Mleads, es decir, delineando todas las derivadas disponibles y quedándonos finalmente con solo una marca [10]. Sin embargo, el punto  $T_e$  se obtiene al delinear la primera derivación transformada del método  $G\pi CA_{3,0}$  [3].

El retardo entre  $d_{QT}^i(n)$  y  $d_{QT}(n)$  se estima en la rampa de ejercicio,  $\hat{\tau}_e$ , y en la rampa de recuperación,  $\hat{\tau}_r$ , de forma independiente, usando un estimador basado en mínimos cuadrados:

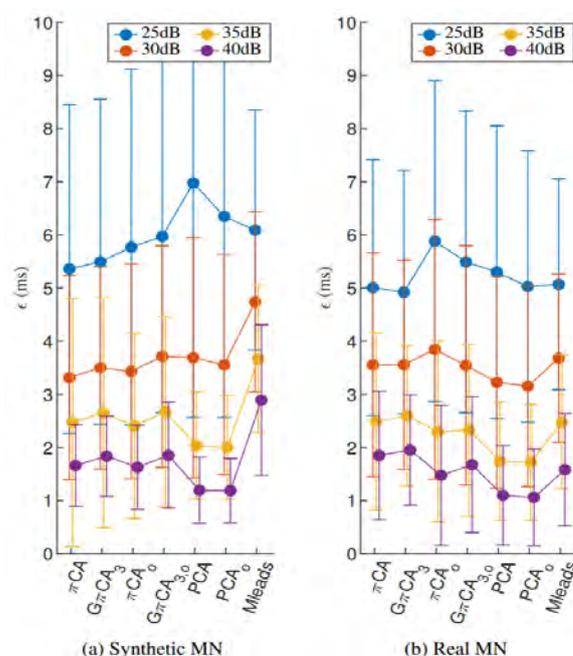
$$\hat{\tau} = \arg \min_{\tau} \sum_{n=n_0}^{n_e} (d_{QT}^i(n) - d_{QT}(n + \tau))^2; \tau \in \{-I, \dots, I\}, \quad (3)$$

donde  $I$  delimita el rango plausible de  $\tau$ , y  $n_0$  y  $n_e$  definen el punto inicial y final de las rampas, respectivamente.

En [3] se desarrolló un método automático para determinar los puntos  $n_0$  y  $n_e$ . El inicio de la rampa de ejercicio se definió como el punto de cambio entre el área basal inicial, la cual se supone plana, y la subsecuente área de ejercicio que sigue una tendencia tipo rampa. Esta misma idea se empleó para definir el final de la rampa de recuperación, buscando ahora el punto que delimita la rampa creciente de recuperación y la zona basal plana del final de la prueba. Tanto el final de la rampa de ejercicio como el inicio de la rampa de recuperación se establecen al 55% del total de la rampa de  $d_{QT}^i(n)$ , de modo que estos puntos están alejados del pico de ejercicio (véase [3]).

### 3. Resultados y discusión

La Figura 1 muestra la media y la desviación estándar de los errores de delineación del final de la onda T,  $\epsilon$ , para cada método definido, SNR y tipo de RM usando los ECGs simulados que mantienen el valor de RR en el pico de esfuerzo durante 10 min. Se observa que cuanto menor es el valor de SNR, los métodos derivados de alguna técnica de LSR tienen una delineación más precisa que la estrategia Mleads. Cuando las señales ECG son contaminadas por RM sintético,  $G\pi CA_{3,0}$  registra errores de  $5.97 \pm 3.32$ ,  $3.71 \pm 2.09$ ,  $2.67 \pm 1.79$  y  $1.85 \pm 1.00$  ms para SNR = 25, 30, 35 y 40 dB, respectivamente. Los métodos basados en PCA muestran el menor error cuando el valor de SNR es alto, pero este error no está muy alejado del que se obtiene con cualquier método basado en  $\pi CA$  ( $6.35 \pm 3.78$ ,  $3.56 \pm 2.07$ ,  $2.00 \pm 0.98$  y  $1.19 \pm 1.00$  ms para SNR = 25, 30, 35 and 40 dB, respectivamente, con  $PCA_0$ ). La delineación obtenida con la estrategia Mleads exhibe el peor comportamiento, excepto para SNR = 25 dB ( $6.09 \pm 2.26$ ,  $4.74 \pm 1.70$ ,  $3.67 \pm 1.39$  y  $2.89 \pm 1.42$  ms para SNR

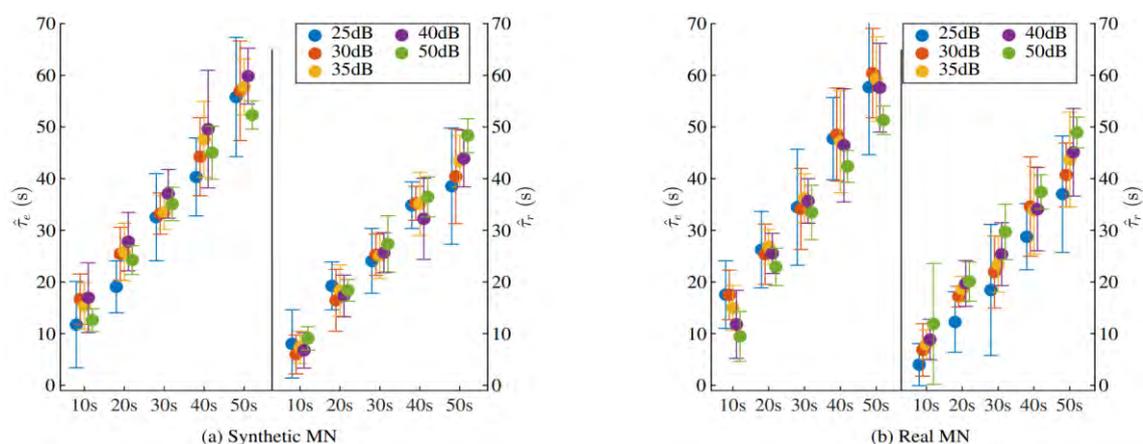


**Figure 1.** Media y desviación estándar del error de delineación,  $\epsilon$ , para cada método de delineación, valor SNR y tipo de RM usando los ECGs simulados que mantienen el valor de RR en el pico de esfuerzo durante 10min.

= 25, 30, 35 y 40 dB, respectivamente). Una tendencia menos clara se observa en los errores obtenidos con las señales de ECG contaminadas con RM real. Cuanto menor es el valor de SNR, mejor es el comportamiento de  $\pi CA$ . En los casos con un valor de SNR menor de 25 dB, las mejores delineaciones se obtienen con el método de  $\pi CA$  para ruido real y con  $G\pi CA_{3,0}$  para RM sintético. Estos resultados arrojan el mismo comportamiento estudiado en un trabajo anterior [11], donde la variabilidad latido a latido a lo largo de la serie QT extraída del ECG se usó como una medida subrogada del error en la delineación del punto  $T_e$ . Cuando el valor de SNR es igual a 25 dB, la estrategia Mleads no es capaz de delinear el punto  $T_e$  del 33% del total de latidos, mientras que los métodos basados en alguna técnica de LSR son capaces de linear dicho punto en el 99% de los latidos.

Debido a que encontramos crítico delinear el punto  $T_e$  para señales con un valor de SNR menor de 25dB, en el resto del trabajo se escogió la primera derivada obtenida con el método  $G\pi CA_{3,0}$  para delinear el punto  $T_e$ , de acuerdo con los resultados que se han descrito.

Se calcularon la media y la desviación estándar de los retardos estimados, tanto en ejercicio,  $\hat{\tau}_e$ , como en recuperación,  $\hat{\tau}_r$ , para ECGs con diferente  $\tau$ , diferentes valores de SNR y diferentes tipos de RM. Tal como puede observarse en la Figura 2, se obtuvieron resultados similares cuando los retardos son estimados en señales ECGs contaminadas por RM sintético o real. El tiempo medio de adaptación estimado en la rampa de ejercicio  $\hat{\tau}_e$  está ligeramente sesgado, siendo estos valores estimados más altos que el tiempo de adaptación definido en las señales simuladas. En los resultados extraídos de la recuperación, se observa una menor influencia del valor de



**Figure 2.** Media y desviación estándar de los retardos estimados en las rampas de ejercicio,  $\hat{\tau}_e$ , y en recuperación,  $\hat{\tau}_r$ , calculados en los ECGs con diferente tiempo de adaptación del intervalo QT, valor SNR y tipo de ruido muscular.

SNR cuando el tiempo de adaptación a estimar es menor. Además, también se observa que los valores de  $\hat{\tau}_r$  están sesgados, pero en este caso los valores estimados son menores que los definidos. Este sesgo no excede el 20% en ningún caso. En general, la desviación estándar es mayor para valores de SNR menores.

#### 4. Conclusión

En este estudio se han generado señales ECG simuladas que siguen un patrón similar a aquellas registradas durante una prueba de esfuerzo, donde se establece la relación temporal entre QT y RR y se añade ruido muscular con un SNR bien definido. Se confirma que delinear el punto final de la onda T en la primera derivación transformada espacial procedente de la técnica de “Análisis de Componentes Periódicas” ofrece una mayor precisión cuando el valor SNR es bajo. Además, se comprueba que es posible estimar el tiempo de adaptación del intervalo QT ante cambios tipo rampa de la FC utilizando un método que compara la serie de QT y una serie de QT estimada usando el valor instantáneo de la FC. Los resultados obtenidos están mínimamente sesgados respecto al tiempo de adaptación del intervalo QT definido en la producción de las señales ECG simuladas para un rango de SNR entre 25 dB y 50 dB.

#### Agradecimientos

Este trabajo se financió con proyectos PID2022-140556OB-I00 and TED2021-130459B-I00 (MICINN), y por el Gobierno de Aragón (Grupo de referencia BSICoS T39-23R and project LMP94\_21. C. Pérez agradece al Gobierno de Aragón por su beca de doctorado personal, IIU/796/2019.

#### Referencias

- [1] Artyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World Journal of Cardiology* 2020; 12(9):437.
- [2] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, De Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR

interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004;51 (9).

- [3] Pérez C, Pueyo E, Martínez JP, Viik J, Laguna P. Characterization of Impaired Ventricular Repolarization by Quantification of QT Delayed Response to Heart Rate Changes in Stress Test. In *Computing in Cardiology*, volume XLVII. IEEE Computer Society, 2020.
- [4] Bachi L, Halvaei H, Pérez C, Martín-Yebra A, Petrénas A, Johnson L, Marozas V, Martínez JP, Pueyo E, Stridh M, Laguna P, Sörnmo L. ECG modeling for simulation of arrhythmias in time-varying conditions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2023; In press (v).
- [5] Petrénas A, Marozas V, Solôsenko A, Kubilius R, Skibarkiene J, Oster J, Sörnmo L. Electrocardiogram modeling during paroxysmal atrial fibrillation: application to the detection of brief episodes. *Physiological Measurement* 2017;38 (11):2058.
- [6] Bailón R, Sörnmo L, Laguna P. A robust method for ECG based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2006;53(7):1273–1285.
- [7] Martín-Yebra A, Sörnmo L, Laguna P. QT interval adaptation to heart rate changes in atrial fibrillation as a predictor of sudden cardiac death. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2022;69(10):3109–3118.
- [8] Sameni R, Jutten C, Shamsollahi MB. Multichannel electrocardiogram decomposition using periodic component analysis. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 2008;55(8):1935–1940.
- [9] Castells F, Laguna P, Sörnmo L, Bollmann A, Roig JM. Principal component analysis in ECG signal processing. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing* 2007; 2007:1–21.
- [10] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Laguna P. A wavelet based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 2004;51(4).
- [11] Pérez C, Martín-Yebra A, Viik J, Martínez JP, Pueyo E, Laguna P. Eigenvector-based spatial ECG filtering improves QT delineation in stress test recordings. In *2021 55<sup>th</sup> Asilomar Conference on Signals, Systems, and Computers*. IEEE, 2021; 261–264.