

# “Time-Warping” ponderado sobre la onda T para Reducir el Impacto de Errores de Delineación: Implicaciones Clínicas

F. Palmieri<sup>1,2,3</sup>, P. Gomis<sup>1,4,2</sup>, J.E. Ruiz<sup>5</sup>, D. Ferreira<sup>3</sup>, E. Pueyo<sup>2,6</sup>, J.P. Martínez<sup>2,6</sup>,  
P. Laguna<sup>2,6</sup>, J. Ramírez<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España.

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

<sup>3</sup> Laboratorios Rubio, Castellbisbal, Barcelona, España

<sup>4</sup> Universidad Internacional de Valencia, Valencia, España

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

<sup>6</sup> BSICoS Group, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

<sup>7</sup> William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

## Resumen

La morfología de la onda T (TW) se ha investigado para desarrollar marcadores de predicción de riesgo arritmico específicos como  $d_w$ , que cuantifica el nivel de “warping” necesario para alinear temporalmente una TW con respecto a otra de referencia a diferente ritmo cardiaco. Sin embargo, los errores de delineación de los límites de la TW pueden poner en peligro la capacidad de diagnóstico de  $d_w$ . Por lo tanto, se han propuesto dos funciones de ponderación (WF) a partir de (i) la TW de referencia ( $\mathcal{T}$ ) y (ii) el valor absoluto de su primera derivada ( $\mathcal{D}$ ). Se simuló errores de delineación desplazando los límites de dos TW diferentes. Se calculó el ratio de variación ( $\mathcal{R}$ ), comparando  $d_w$  derivado, aplicando las dos WF con el obtenido en el caso sin ponderación ( $\mathcal{C}$ ). Luego, se comparó la capacidad de  $d_w$ , con y sin WF, para monitorizar cambios en la concentración de potasio en sangre ( $\Delta[K^+]$ ) mediante la correlación de Pearson ( $r$ ) en 29 registros Holter de 48 horas de pacientes durante hemodiálisis (HD). Las simulaciones mostraron que los valores de  $\mathcal{R}$  para las dos TW fueron, respectivamente, 0,17 y 0,19 para  $\mathcal{C}$ , 0,05 y 0,08 para  $\mathcal{T}$  y 0,07 y 0,10 para  $\mathcal{D}$ . Sin embargo, se encontraron valores similares de mediana  $r$  [rango intercuartílico] para  $\mathcal{C}$  (0,90 [0,27]),  $\mathcal{T}$  (0,90 [0,25]) y  $\mathcal{D}$  (0,90 [0,29]) en el caso de HD. En conclusión, el uso de WF puede disminuir los efectos de los errores de delineación de las TW, aunque no se hallaron mejoras significativas en la monitorización de  $\Delta[K^+]$ .

## 1. Introducción

La morfología de la onda T (TW) en el electrocardiograma (ECG) se ha investigado ampliamente en un intento de identificar marcadores de riesgo sensibles y específicos en diferentes escenarios, como la estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca (en inglés, Sudden Cardiac Death, SCD) [1]. En particular, el marcador de morfología de TW,  $d_w$ , que cuantifica el nivel de deformación necesario para alinear temporalmente la morfología de una TW con respecto a la morfología de una TW de referencia [1], ha demostrado una buena correlación con la dispersión de la repolarización ventricular y el riesgo arritmico [2]. La delineación automática de los límites de las TW es un paso necesario en el cálculo de  $d_w$ , pero es muy susceptible al ruido, especialmente en casos con baja amplitud y

variabilidad morfológica de las TW [3]. Los errores de delineación de los límites de las TW pueden afectar en gran medida la capacidad de diagnóstico de  $d_w$ , lo que podría afectar su valor de estratificación de riesgo. La hipótesis de este estudio es que al introducir una etapa de ponderación en el cálculo de  $d_w$  se reduciría el efecto de los errores de delineación de los límites de las TW. Se proponen dos funciones de ponderación (WF): (i) la TW de referencia,  $\mathcal{W}_{\mathcal{T}}(t)$ , y (ii) el valor absoluto de su primera derivada,  $\mathcal{W}_{\mathcal{D}}(t)$ . Luego, se ha evaluado la robustez de los marcadores  $d_w$  resultantes frente a errores simulados en la delineación de los límites de TW, así como su capacidad para seguir los cambios en la concentración de potasio en sangre ( $[K^+]$ ) en pacientes en tratamiento de hemodiálisis (HD), comparándolo con respecto al caso de control sin ponderación  $\mathcal{C}$ ,  $\mathcal{W}_{\mathcal{C}}(t) = 1$ .

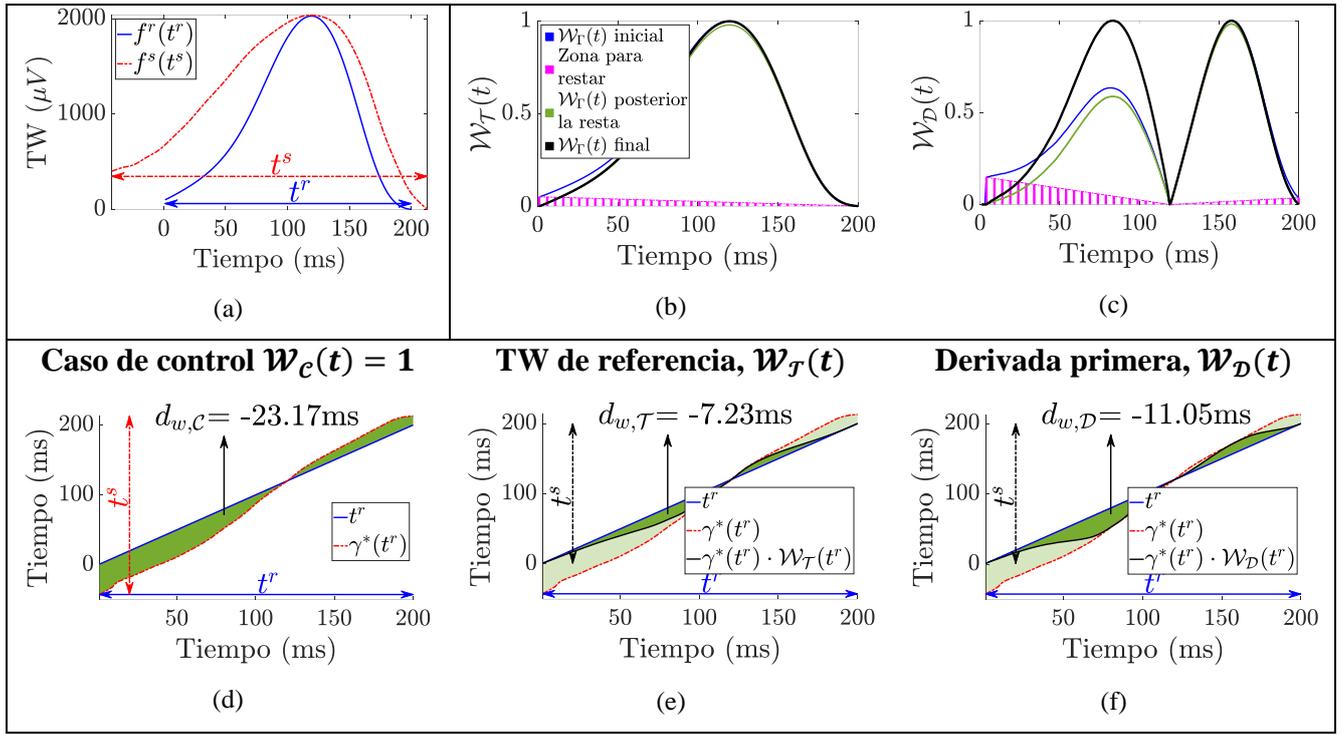
## 2. Poblaciones de estudio

**Errores de delineación de los límites de las TW:** Se extrajo una TW de referencia de un latido sin ruido, muestreado a 1 kHz, registrado en posición supina en un sujeto sano [4].

**Pacientes sometidos a tratamiento de HD:** Se analizaron 29 ECG Holter de 12 derivaciones de 48 horas (frecuencia de muestreo 1 kHz) de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a HD (ESRD-HD) en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza, España) [5]. Para cada paciente, se tomaron cinco muestras de sangre de donde se obtuvieron cinco  $[K^+]$ : una al inicio de la HD ( $h_0$ ), tres cada hora siguiente ( $h_1$ ,  $h_2$  y  $h_3$ ) y una al final de la HD ( $h_4$ ).

## 3. Métodos

**Análisis de las componentes periódicas:** El análisis de las componentes periódicas ( $\pi C$ ) es una técnica de descomposición de valores propios cuyo objetivo es extraer las fuentes más periódicas de la señal.



**Figura 1.** Ejemplo de cálculo de las  $\mathcal{W}_\Gamma(t)$ ,  $\Gamma \in \{\mathcal{C}, \mathcal{T}, \mathcal{D}\}$  y su aplicación para la estimación de  $d_w$ . El panel (a) muestra la TW de referencia y la que queremos alinear temporalmente (azul y rojo, respectivamente). Los paneles (b) y (c) muestran el proceso para derivar  $\mathcal{W}_\Gamma(t)$  y  $\mathcal{W}_\mathcal{D}(t)$ , respectivamente, como se detalla en la sección 3. El panel (d) muestra el cálculo de  $d_{w,\mathcal{C}}$  (área verde oscuro debajo de  $\gamma^*(t^r)$ ), mientras que los paneles (e) y (f) muestran el cálculo de  $d_{w,\mathcal{T}}$  y  $d_{w,\mathcal{D}}$ , estimados como  $\gamma^*(t^r) \cdot \mathcal{W}_\mathcal{T}(t^r)$  y  $\gamma^*(t^r) \cdot \mathcal{W}_\mathcal{D}(t^r)$ , respectivamente, obteniendo las zonas verde oscuro.

En este estudio,  $\pi\mathcal{C}$  se aplicó para maximizar las componentes periódicas latido a latido de las TW en la primera derivación transformada como en [6].

**Funciones de ponderación y cálculo de  $d_w$ :** Sea  $f^s(t^s)$  la TW que queremos alinear temporalmente con respecto a la TW de referencia  $f^r(t^r)$  (Fig. 1a en rojo y azul respectivamente), siendo  $t^s = [t^s(1), \dots, t^s(N_s)]^T$  y  $t^r = [t^r(1), \dots, t^r(N_r)]^T$  sus duraciones y  $N_s$  y  $N_r$  la duración total de  $t^s$  y  $t^r$ , respectivamente.

La primera WF,  $\mathcal{W}_\mathcal{T}(t)$ , se tomó como la TW de referencia, normalizando  $f^r(t^r)$  por su valor máximo (Fig. 1b, TW azul). Luego, se restó el área residual bajo la TW, definida como la unión de los dos extremos (Fig. 1b, magenta), obteniendo la TW verde (Fig. 1b), que se volvió a normalizar por su valor máximo, resultando en la  $\mathcal{W}_\mathcal{T}(t^r)$  (Fig. 1b, negro). Así, no se aplica ninguna ponderación a los extremos de la TW, por lo que se reduce el efecto de los errores de delineación de los límites de las TW.

Para calcular la segunda WF,  $\mathcal{W}_\mathcal{D}(t)$ , dividimos en dos mitades el valor absoluto de la primera derivada de la TW de referencia,  $f^r(t^r)$ , siendo el valor cero del medio (correspondiente al pico de  $f^r(t^r)$ ) el punto de división. Luego, se aplicó individualmente a cada mitad el mismo procedimiento descrito anteriormente. Finalmente, se unieron las dos mitades, obteniendo  $\mathcal{W}_\mathcal{D}(t^r)$  (Fig. 1c). Luego, se multiplicó la función óptima de warping,  $\gamma^*(t^r)$ , que relaciona  $f^s(t^s)$  y  $f^r(t^r)$  ( $\gamma^*(t^r)$ , sin ponderación, Fig. 1d línea roja) [1] por  $\mathcal{W}_\mathcal{T}(t^r)$  ( $\gamma^*(t^r) \cdot \mathcal{W}_\mathcal{T}(t^r)$ ), Fig. 1e línea negra) y por  $\mathcal{W}_\mathcal{D}(t^r)$  ( $\gamma^*(t^r) \cdot \mathcal{W}_\mathcal{D}(t^r)$ ), Fig. 1f

línea negra), respectivamente. La información de deformación total (área verde oscuro) se cuantificó mediante  $d_{w,\Gamma}$ :

$$d_{w,\Gamma} = \left( \frac{s_d}{|s_d|} \right) \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(t^r(n)) \mathcal{W}_\Gamma(t^r(n)) - t^r(n)| \quad (1)$$

$$s_d = \sum_{n \in N_r^u} (\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)) + \sum_{n \in N_r^d} (t^r(n) - \gamma^*(t^r(n))) \quad (2)$$

siendo  $N_r^u$  el conjunto de muestras de la pendiente ascendente de la TW. Un signo positivo significa que  $f^s(t^s)$  debe ampliarse para que se ajuste a la referencia  $f^r(t^r)$ , y viceversa para un signo negativo.

**Simulación de errores de delineación:** A partir de  $f^r(t^r)$  en la Fig. 2a, se obtuvieron dos TWs moduladas  $f^s(t^s)$ , con  $s \in \{1, 2\}$  (Fig. 2b y 2c), generando primero la variabilidad no lineal de la amplitud de las TWs como:

$$f_{\text{NL}}^s(t^r) = f^r(t^r) + c(s) \cdot \sin\left(2\pi \frac{1}{4N_r} t^r\right) \quad (3)$$

donde  $c(1) = 150$  y  $c(2) = -150$ . Luego, se incluyó la variabilidad lineal de amplitud de la TW lineal como  $f^s(t^r) = f_{\text{NL}}^s(t^r) \cdot b(s)$ , siendo  $b(1) = 1.15$  y  $b(2) = 0.85$ . A continuación, se generó la variabilidad lineal de la duración de la TW como  $t_i^s = \gamma_s(t^r)$  donde  $\gamma_s(t^r)$  remuestrea  $t^r$  a través del factor  $k(1) = 0.7$  y  $k(2) = 1.3$ . Por último, la variabilidad de duración lineal y no lineal de la TW fue generada como:

$$\mathbf{t}^s = \mathbf{t}_i^s + d(s) \frac{N_r}{N_s} \cdot \sin\left(2\pi \frac{1}{N_r} \mathbf{t}_i^s\right) \quad (4)$$

donde  $d(1) = -15$ ,  $d(2) = 15$  y  $N_s$  es la duración de  $\mathbf{t}_i^s$ . Por lo tanto, toda la variabilidad de amplitud y duración de la TW se calculó como:

$$\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s) = \mathbf{f}^s\left(\gamma_s(\mathbf{t}^r) + d(s) \frac{N_r}{N_s} \cdot \sin\left(2\pi \frac{1}{N_r} \gamma_s(\mathbf{t}^r)\right)\right) \quad (5)$$

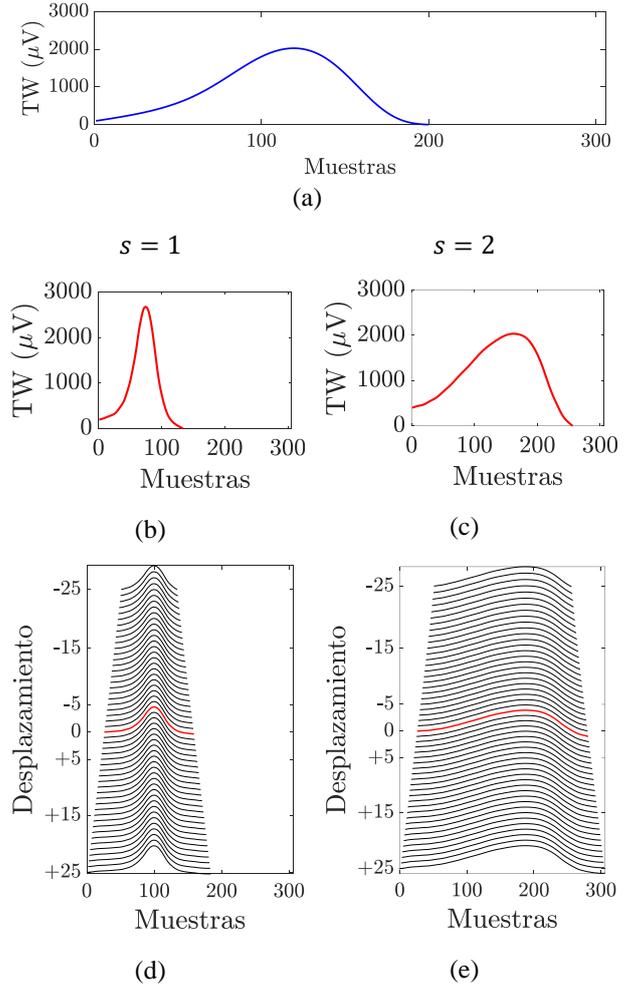
A continuación, para ambos casos  $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$  y  $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$ , simulamos errores de delineación de los límites de las TW como desplazamientos de los puntos de inicio y de fin, eliminando (agregando) progresivamente  $m$  muestras, comenzando por  $m = 1$  muestra (1 ms), hasta  $m = 25$ , como se muestra en la Fig. 2d y la Fig. 2e (TW negros), lo que da como resultado una variabilidad de los límites de las TW,  $\sigma = 14,9$  ms, dentro de la tolerancia de las mediciones del final de las TW evaluada manualmente por expertos [7]. A continuación, se calculó  $d_w$  a través del análisis time-warping entre cada TW con errores de delineación y la TW de referencia (Fig. 2a) con y sin aplicar las dos WF. Así, para ambos casos,  $s \in \{1, 2\}$  (Fig. 2d y 2e, respectivamente) y ponderaciones,  $\Gamma \in \{\mathcal{C}, \mathcal{T}, \mathcal{D}\}$ , se extrajeron tres series de  $d_{w,\Gamma}^s(m)$ ,  $m \in \{1, \dots, 25\}$ . Finalmente, se calculó el ratio de variación ( $\mathcal{R}$ ) como:

$$\mathcal{R}_\Gamma^s = \frac{\sigma(d_{w,\Gamma}^s(m))}{|d_{w,\Gamma}^s(m=0)|} \quad (6)$$

donde  $d_{w,\Gamma}^s(m=0)$  es el valor del marcador calculado cuando no se realiza ningún desplazamiento de los límites (Fig. 2d y 2e, en rojo), y  $\sigma(d_{w,\Gamma}^s(m))$  es la desviación estándar de la serie.

**Pacientes sometidos a tratamiento de HD:** Los 29 registros ECGs se filtraron paso bajo (frecuencia de corte 40 Hz) para eliminar el ruido muscular y la interferencia eléctrica sin modificar la morfología de las TW y paso alto (frecuencia de corte 0,5 Hz) para atenuar la desviación de la línea de base. Los complejos QRS se detectaron y delinearon en cada derivación utilizando un método de delineación basado en la wavelet [8]. Luego, se estimó una matriz de transformación  $\pi\mathcal{C}$  a partir de un extracto de la señal y se aplicó a las 8 derivaciones independientes [6]. Finalmente, para cada paciente, se delinearon todas las TW en la primera  $\pi\mathcal{C}$  [8] y se realizó el análisis time warping como en [5]. Se extrajeron cinco Mean Warped TW (MWTW) en cada hora  $h_i$   $i \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$  promediando las TW en una ventana de 2 minutos centrada en el minuto 5° de cada  $h_i$ , coincidiendo con el tiempo cuando se extrajeron las muestras de sangre para obtener el  $[K^+]$  [5]. La MWTW y el valor de  $[K^+]$  correspondientes a  $h_4$  fueron, respectivamente, la referencia para el análisis time warping y para la evaluación de las variaciones relativas de  $[K^+]$  ( $\Delta[K^+]$ ). Las MWTWs y los valores de  $[K^+]$  de las horas  $h_0$ ,  $h_1$ ,  $h_2$  y  $h_3$  fueron, respectivamente, las cuatro MWTWs para el análisis time warping y los valores de  $[K^+]$  para evaluar el  $\Delta[K^+] = [K^+]_{h_i} - [K^+]_{h_4}$  siendo  $[K^+]_{h_i}$  la concentración de  $[K^+]$  en la  $i$ -ésima hora. Para

cada paciente, se evaluó la correlación de Pearson ( $r$ ) entre los cinco valores de  $\Delta[K^+]$  y cada valor correspondiente de  $d_w$ , derivado con ( $d_{w,\mathcal{T}}$  y  $d_{w,\mathcal{D}}$ ) y  $\sin(d_{w,\mathcal{C}})$  las WFs.



**Figura 2.** Modulación de la TW simulada y desplazamiento de los límites. El panel (a) muestra la TW de referencia a partir de la cual se obtienen las dos TWs moduladas,  $s \in \{1, 2\}$  (paneles (b) y (c), respectivamente) después de sumar la variabilidad lineal y no lineal de duración y amplitud. Los paneles (d) y (e) muestran las TWs resultantes después de simular el desplazamiento de los límites en las dos TWs moduladas (en rojo).

## 4. Resultados y Discusión

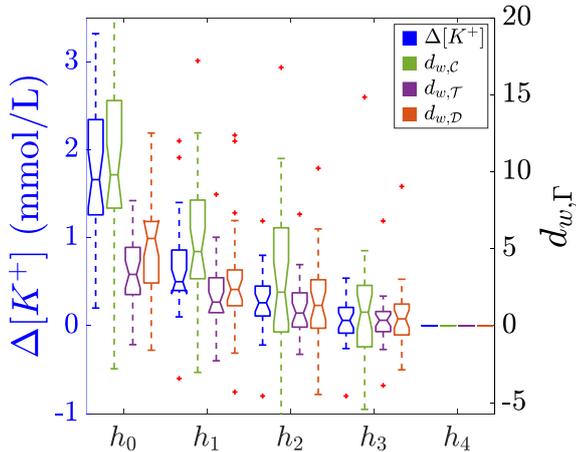
**Efectos de la ponderación:** Se puede observar una clara reducción del valor de  $d_w$  (área verde oscuro) comparando la Fig. 1d, con respecto a las Fig. 1e y 1f, particularmente en las regiones límite (área verde claro) como consecuencia de la ponderación. La WF  $\mathcal{W}_D(t)$  se introdujo ya que la función del análisis time warping generalmente se acerca a los valores cero en el pico de las TW (Fig. 1d), así que planteamos la hipótesis de que la derivada enfatizaría los centros de las dos mitades en la Fig. 1d, siendo las partes más ricas en términos de información electrofisiológica [9]. Esto resultó en una función del análisis time warping, Fig. 1f, donde se enfatizó el centro de las dos mitades, mientras que los extremos, más propensos a errores de delineación, se atenuaron.

**Simulación de errores de delineación:** La Tabla 1 muestra los valores de  $\mathcal{R}$  para los dos casos simulados, demostrando que la dispersión relativa con respecto a la referencia (cuando no se realiza ningún desplazamiento), se reduce significativamente cuando se aplican las WF, confirmando así su capacidad de minimizar la efectos de los errores de delineación de los límites de las TW. Además, los valores de  $\mathcal{R}_{\mathcal{T}}$  para ambos  $s \in \{1, 2\}$  son más pequeños que los de  $\mathcal{R}_{\mathcal{D}}$ , lo que sugiere un rendimiento ligeramente mejor de  $\mathcal{W}_{\mathcal{T}}(t)$  con respecto a  $\mathcal{W}_{\mathcal{D}}(t)$ . Sin embargo, los resultados siguen siendo muy similares para sacar conclusiones concluyentes sobre cuál es la WF más adecuada para el cálculo de  $d_w$ .

$s$	$\mathcal{R}_{\mathcal{C}}$	$\mathcal{R}_{\mathcal{T}}$	$\mathcal{R}_{\mathcal{D}}$
1	0.17	0.05	0.07
2	0.19	0.08	0.10

**Tabla 1.** Ratio de variación,  $\mathcal{R}_{\Gamma}^s$ ;  $s \in \{1, 2\}$ ;  $\Gamma \in \{\mathcal{C}, \mathcal{T}, \mathcal{D}\}$ .

**Pacientes sometidos a tratamiento de HD:** La Fig. 3 muestra las distribuciones  $\Delta[K^+]$  y  $d_{w,\Gamma}$  durante la HD en la población de estudio. Todos los marcadores siguen una tendencia decreciente pero el rango de variación disminuye claramente con el uso de la ponderación, como se muestra en la Fig. 3. Se encontraron valores medianos de correlación  $r$  similares [rango intercuartílico] para  $d_{w,\mathcal{C}}$  (0,90 [0,27]),  $d_{w,\mathcal{T}}$  (0,90 [0,25]) y  $d_{w,\mathcal{D}}$  (0,90 [0,29]). Esto sugeriría que los efectos de los errores de delineación de los límites de las TW fueron lo suficientemente pequeños como para no afectar la capacidad de seguimiento de  $[K^+]$ , posiblemente porque esos errores pueden haber sido ya reducidos por el promedio realizado para calcular las MWTW [5].



**Figura 3.** Distribución de  $\Delta[K^+]$  (azul, eje izquierdo) y  $d_{w,\Gamma}$ ,  $\Gamma \in \{\mathcal{C}, \mathcal{T}, \mathcal{D}\}$  (verde, morado y naranja, respectivamente, eje derecho), durante la sesión de HD. Los valores atípicos se indican en rojo.

**Limitaciones y líneas de investigación futuras:** Si bien las simulaciones demostraron la utilidad de las WF para reducir los efectos del error de delineación de las TW en el caso del análisis time warping de las TW, no se obtuvo ninguna mejora en la monitorización de  $[K^+]$  en pacientes con HD. Nuevos estudios sobre ECG en los que la

influencia de los cambios en la morfología de las TW es mínima, como en la predicción de SCD, determinarán las ventajas de utilizar las WFs propuestas en otras aplicaciones.

## 5. Conclusiones

Estos resultados muestran la capacidad de la ponderación para reducir los efectos no deseados de los errores de delineación de los límites de TW en el cálculo de biomarcadores como  $d_w$ , pero no se traducen en mejoras clínicas, cuando el objetivo es la monitorización de  $[K^+]$ . El impacto de las WF en otras aplicaciones como el valor de estratificación del riesgo arritmico de  $d_w$  queda por evaluarse.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por Products & Technology S.L. (Castellbisbal) y por la Generalitat de Catalunya (España) DI001-2018 y por el CIBER-BBN ref. “DEKOALE”. El trabajo también fue apoyado por el proyecto PID2019-104881RB-I00, y PID2019-105674RB-I00 financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN) y FEDER, por el Gobierno de Aragón (Grupo de Referencia (BSiCoS) T39-20R) cofinanciado por FEDER 2014-2020 “Building Europe from Aragón”, y por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) con el proyecto ERC-StG 638284. J. R. agradece el apoyo del programa *Horizonte 2020*, subvención Marie Skłodowska-Curie No 786833.

## Referencias

- [1] Ramírez J. *et al.* Variability of ventricular repolarization dispersion quantified by time-warping the morphology of the T-wave. *IEEE TBME*, vol 64, sup 7, 2017, pp 1619–30.
- [2] Ramírez J. *et al.* T-wave morphology restitution predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure *JAHA*, vol 6(e005310), 2017, pp. 1–12.
- [3] Madeiro J. P. V. *et al.* New approach for T-wave peak detection and T-wave end location in 12-lead paced ECG signals based on a mathematical model. *Med Eng Physics*, vol. 35, sup. 8, 2013, pp 1105–15.
- [4] García J. *et al.* ECG-based detection of body position changes in ischemia monitoring. *IEEE TBME* vol. 50, sup 6, 2004, pp 677–685.
- [5] Palmieri F. *et al.* Monitoring blood potassium concentration in hemodialysis patients by quantifying T-wave morphology dynamics. *Sci Rep*, vol 11, 2021, Art. no. 3883
- [6] Palmieri F. *et al.* ECG-based monitoring of blood potassium concentration: Periodic versus principal component as lead transformation for biomarker robustness, *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68. 2021, Art. no. 102719.
- [7] Recommendations for measurement standards in quantitative electrocardiography. *Eur Heart J*, vol 6, sup. 10, 1985, pp. 815–825.
- [8] Martínez J. P. *et al.* A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE TBME*, vol. 4, sup. 51, 2004, pp. 570–581.
- [9] Meijborg V. M. F. *et al.* Electrocardiographic T wave and its relation with ventricular repolarization along major anatomical axes. *Circ*, vol 7, 2014, pp. 524-531.

Contacto: Flavio Palmieri, UPC CREB, Av. Diagonal, 647, 08028, Barcelona (España). flavio.palmieri@upc.edu