

# Caracterización de la Respuesta de la Repolarización a Cambios en el Ritmo Cardíaco Provocados por una Prueba de “Tilt”

J. Ramírez García<sup>1,2</sup>, A. Mincholé Lapuente<sup>2,1</sup>, P. Laguna Lasaosa<sup>1,2</sup>, E. Pueyo Paules<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

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

## Resumen

La dinámica de los intervalos QT y T-pico-a-T-fin ( $T_{pe}$ ) en respuesta a cambios en el ritmo cardíaco (RR) aporta mayor información en la predicción del riesgo de sufrir arritmias ventriculares que los propios valores de los intervalos QT y  $T_{pe}$ . Se investigaron las dinámicas QT/RR y  $T_{pe}$ /RR mediante el análisis de registros de electrocardiograma (ECG) de 15 sujetos obtenidos durante una prueba de “Tilt”. Los ECGs se delinearon utilizando técnicas multiderivacionales (ML) y uniderivacionales (SL) y se obtuvieron las series de los intervalos QT y  $T_{pe}$ . Se modelaron las dinámicas QT/RR y  $T_{pe}$ /RR utilizando un sistema no lineal, a partir del cual se derivó la constante temporal de adaptación  $t_{90}$ . Los resultados indican que la dinámica QT/RR es similar usando delineación SL y ML, donde los tiempos de adaptación son:  $t_{90}^{SL}$  [s] =  $49.7 \pm 29$ ,  $t_{90}^{ML}$  [s] =  $47.1 \pm 20.1$ . El intervalo  $T_{pe}$ , sin embargo, respondió más abruptamente al cambio en el RR al calcularlo utilizando SL en comparación con ML. En consecuencia, la dinámica  $T_{pe}$ /RR se caracterizó por tener constantes temporales de adaptación distintas en función de si se usó SL o ML:  $t_{90}^{SL}$  [s] =  $25.6 \pm 37.3$ ,  $t_{90}^{ML}$  [s] =  $56.4 \pm 48.3$ . Puede concluirse, por tanto, que la dinámica de QT puede caracterizarse invariablemente usando SL o ML, mientras que la de  $T_{pe}$  es muy sensible al método de delineación. Estas consideraciones deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar electrofisiológicamente los resultados relativos a las dinámicas QT/RR y  $T_{pe}$ /RR.

## 1. Introducción

Estudios clínicos y experimentales demuestran que la presencia de anomalías en la repolarización ventricular puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de arritmias ventriculares [1]. El intervalo QT del electrocardiograma (ECG) es el índice más habitualmente empleado para caracterizar la repolarización ventricular, pero recientemente se han propuesto otros índices del ECG relacionados con la onda T, incluyendo el intervalo entre el pico y el final de la onda T ( $T_{pe}$ ) [2]. El intervalo  $T_{pe}$  refleja las diferencias en los tiempos en que distintas regiones ventriculares completan su repolarización y ha sido propuesto como una medida de la dispersión de la repolarización [3]. Cambios en este intervalo se han relacionado con alteraciones en la dispersión espacial de la repolarización que podrían pronosticar riesgo arritmico bajo distintas condiciones [4]. Índices de la repolarización como los intervalos QT o  $T_{pe}$  dependen del ritmo cardíaco (RR) [5,6] y dicha dependencia se ha relacionado también con el riesgo arritmico [7]. En este artículo se caracterizan las

respuestas de los intervalos QT y  $T_{pe}$  frente a cambios en el RR, delineando dichos intervalos con técnicas uniderivacionales (SL) y multiderivacionales (ML).

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1. Materiales

Se analizaron registros ECG de una base de datos adquirida en la Universidad de Zaragoza para el estudio del sistema nervioso autónomo (ANS-UZ). Los registros pertenecen a 15 sujetos sanos (11 hombres y 4 mujeres) sin historial médico previo relacionado con enfermedades cardiovasculares y con una edad media de  $28.5 \pm 2.8$  años. Cada registro consta de 8 derivaciones ECG, muestreadas a 1000 Hz y grabadas durante una prueba de “Tilt” de 13 minutos de duración (4 minutos en posición supina, 5 minutos a  $70^\circ$ , 4 minutos en posición supina).

### 2.2. Métodos

#### 2.2.1 Preprocesado de la señal

El preprocesado de las señales ECG incluye un filtrado paso bajo a 40 Hz para eliminar el ruido eléctrico y muscular y una interpolación por splines cúbicos para eliminar la línea de base.

#### 2.2.2 Índices de Repolarización

Los intervalos QT y  $T_{pe}$  se calcularon utilizando métodos de delineación SL y ML.

#### • Delineación Uniderivacional

- **Selección de la derivación con mayor relación señal-a-ruido (SNR):** Para cada sujeto, se seleccionó la derivación con mayor SNR, estimada como la amplitud máxima de la onda T sobre el valor cuadrático medio del ruido de alta frecuencia (por encima de 25 Hz) del intervalo entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda P siguiente. En esta base de datos, las derivaciones V2, V3 o V4 fueron en todos los sujetos las derivaciones con la SNR más alta [6].
- **Delineación SL y selección de latidos:** Para la delineación del ECG se utilizó un delineador basado en la transformada wavelet [8]. Se realizó una selección de latidos, eliminando aquéllos donde faltase alguna marca de inicio de onda T ( $n_{T_{on}}^{SL}$ ), pico de onda T ( $n_T^{SL}$ ), final de onda T ( $n_{T_{off}}^{SL}$ ) o inicio de complejo QRS ( $n_{QRS_{on}}^{SL}$ ).

- **Cálculo de las series  $y_{QT}^{SL}[i]$  y  $y_{Tpe}^{SL}[i]$ :** Para cada latido  $i$ , se calculó el intervalo QT como el intervalo de tiempo entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T:

$$y_{QT}^{SL}[i] = \left( n_{T_{off}}^{SL}[i] - n_{QRS_{on}}^{SL}[i] \right) T_s, \quad (1)$$

donde  $n_{T_{off}}^{SL}[i]$  y  $n_{QRS_{on}}^{SL}[i]$  son las muestras correspondientes a las marcas temporales del final de la onda T y del inicio del complejo QRS, respectivamente, y  $T_s$  es el periodo de muestreo ( $T_s = 1\text{ms}$ ).

El intervalo  $T_{pe}$  se calculó como el intervalo temporal entre el pico de la onda T y el final de la onda T:

$$y_{Tpe}^{SL}[i] = \left( n_{T_{off}}^{SL}[i] - n_T^{SL}[i] \right) T_s \quad (2)$$

donde  $n_T^{SL}[i]$  es la muestra relacionada con el pico de la onda T.

### · Delineación Multiderivacional

La delineación ML se realizó utilizando tres derivaciones ortogonales (X, Y y Z) obtenidas a partir de la matriz inversa de Dower.

- **Cálculo de las señales ortogonales:** Se obtuvieron tres derivaciones ortogonales  $x[n]$ ,  $y[n]$  y  $z[n]$  multiplicando las ocho derivaciones estándar por la matriz inversa de Dower,  $\mathbf{D}^{-1}$ . La ecuación de transformación es:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{D}^{-1}\mathbf{X} \quad (3)$$

donde  $\mathbf{Y}$  representa la matriz que contiene, por columnas, las tres derivaciones ortogonales y  $\mathbf{X}$  es la matriz con las ocho derivaciones estándar (I, III, V1, V2, V3, V4, V5 y V6).

- **Delineación ML y selección de latidos:** Se aplicó la delineación ML a las tres derivaciones ortogonales obtenidas a partir de la ecuación (3). El bucle 3D de la onda T construido con dichas derivaciones se proyectó sobre la dirección que maximizaba la SNR en el intervalo de interés para delinear el inicio, pico o final de la onda T y, por lo tanto, que resultaba óptima para la delineación. Este método se aplicó latido-a-latido, teniendo en cuenta que la dirección óptima varía dependiendo de si se está delineando el inicio, pico o final [8].
- **Cálculo de las series  $y_{QT}^{ML}[i]$ ,  $y_{Tpe}^{ML}[i]$  y  $y_{T'c}^{ML}[i]$ :** Las series  $y_{QT}^{ML}[i]$  y  $y_{Tpe}^{ML}[i]$  se calcularon como en las ecuaciones (1) y (2), pero usando las marcas obtenidas de la delineación ML. De forma adicional, la serie  $y_{T'c}^{ML}[i]$  se calculó para evaluar las diferencias entre derivaciones en la morfología de la onda T. La serie  $y_{T'c}^{ML}[i]$  se ha propuesto como una medida de la dispersión espacial de la repolarización [9], que puede interpretarse como la relación latido-a-latido entre el eje menor ( $\lambda_2$ ) y el eje mayor ( $\lambda_1$ ) del bucle de la onda T. Estudios previos asocian las heterogeneidades en la repolarización con

incrementos de  $\lambda_2$  y, en consecuencia, bucles más redondos [10]. La serie  $y_{T'c}^{ML}[i]$  se calculó como el cociente entre el segundo y el primer valor propio de la matriz de correlación  $\hat{\mathbf{R}}_i$  [9]:

$$y_{T'c}^{ML}[i] = \frac{\lambda_2[i]}{\lambda_1[i]}, \quad (4)$$

con  $\hat{\mathbf{R}}_i$  calculada como:

$$\hat{\mathbf{R}}_i = \mathbf{X}_i \mathbf{X}_i^T \quad (5)$$

donde  $i$  representa el índice del latido y  $\mathbf{X}_i$  es la matriz que contiene en sus columnas las muestras de la onda T de las tres derivaciones ortogonales (matriz  $N \times 3$ ) para cada latido  $i$ -ésimo.

Una vez obtenidas las series temporales, tanto utilizando la delineación SL como ML, se usó un filtro de Desviación Absoluta de Mediana para eliminar los posibles outliers debidos a la mala calidad de las señales registradas o al método de delineación.

### 2.2.3 Adaptación de la repolarización a cambios en la frecuencia cardiaca

En este apartado se usa la notación vectorial  $\mathbf{y}_s$ , donde "s" representa tanto al intervalo QT como al intervalo  $T_{pe}$ . El modelo mostrado en la Fig. 1 se usa para caracterizar la dependencia de QT o  $T_{pe}$  con el RR [7]. La entrada  $x_{RR}[i]$  y la salida  $y_s[i]$  del sistema denotan las series RR y "s" de cada registro tras ser interpoladas y remuestreadas a una frecuencia de muestreo de  $F_m = 1\text{ Hz}$ .



**Figura 1.** Diagrama de bloques que describe la relación de RR con "s" (donde "s" es el intervalo QT o el intervalo  $T_{pe}$ ), consistente en un filtro FIR invariante en el tiempo (de respuesta impulsional  $\mathbf{h}$ ) y una función no lineal  $g_k(\cdot, \mathbf{a})$

La respuesta impulsional  $\mathbf{h} = [h[1], \dots, h[N]]^T$  incluye información sobre la memoria del sistema, es decir, es una caracterización de la influencia de intervalos RR previos sobre cada medida de "s". Por lo tanto,  $z_{RR}[i]$  representa un sustituto de  $x_{RR}[i]$  pero con el efecto de la memoria de "s" compensado. La longitud N del vector  $\mathbf{h}$  se fijó en 150 muestras. La función  $g_k(\cdot, \mathbf{a})$ , dependiente del vector de parámetros  $\mathbf{a} = [a(0), a(1)]^T$ , representa la relación entre los intervalos RR y "s" una vez que el efecto de la memoria ha sido compensado.

Los valores óptimos de la respuesta impulsional del filtro FIR  $\mathbf{h}$ , del vector  $\mathbf{a}$  y la función  $g_k$  se buscan minimizando la diferencia entre la salida estimada  $\hat{y}_s[i]$  y la salida del sistema  $y_s[i]$ , independientemente para cada sujeto y utilizando todo el registro para el análisis.

El tiempo requerido por "s" para completar el 90% de su adaptación a los cambios en el RR, denotado por  $t_{90}$ , se calcula fijando un umbral de 0.1 sobre la suma acumulativa de la respuesta impulsional del filtro estimado, denotada como  $c[j]$ :

$$c[j] = \sum_{l=j}^N h[l], \quad j = 1, \dots, N \quad (6)$$

dando lugar a

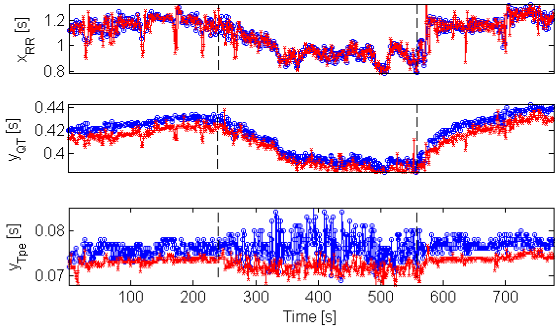
$$t_{90} = \frac{1}{F_m} \operatorname{argmax}(c[j] > 0.1), \quad j = 1, \dots, N \quad (7)$$

Análogamente se calcularon otros índices que describen el tiempo requerido para completar el 25, 50 y 70% del tiempo de adaptación, denotados por  $t_{25}$ ,  $t_{50}$  y  $t_{70}$ .

### 3. Resultados y Discusión

#### 3.1. Dinámica del Intervalo QT

En todos los sujetos analizados el intervalo QT respondió a cambios abruptos en el RR siguiendo una adaptación exponencial. Un ejemplo de dicha adaptación puede verse en la Fig. 2 para un sujeto particular de la base de datos investigada.



**Figura 2.** Series  $x_{RR}[i]$ ,  $y_{QT}[i]$  y  $y_{Tpe}[i]$  obtenidas a partir de delineación SL (rojo) y ML (azul) para un sujeto particular de la base de datos. Las líneas de puntos marcan el inicio y final del “Tilt”.

Como puede verse en la Fig. 2, las dinámicas del intervalo QT son muy similares cuando se utiliza la delineación SL como la delineación ML.

Para cuantificar el tiempo requerido por el intervalo QT para completar su tiempo de adaptación, se midieron los índices  $t_{90}$ ,  $t_{70}$ ,  $t_{50}$  y  $t_{25}$ . Los resultados obtenidos de las series SL y ML se muestran en la tabla 1. Como muestran los p-valores, no se observaron diferencias significativas entre los tiempos de adaptación del intervalo QT calculado usando la delineación SL o ML.

	$QT^{SL}$	$QT^{ML}$	p-valor
$t_{90}$ [s]	$49.7 \pm 29.0$	$47.1 \pm 20.1$	0.135
$t_{70}$ [s]	$32.1 \pm 16.2$	$24.9 \pm 12.1$	0.221
$t_{50}$ [s]	$15.9 \pm 09.4$	$13.1 \pm 10.7$	0.279
$t_{25}$ [s]	$03.6 \pm 02.6$	$04.3 \pm 05.0$	0.983

**Tabla 1.** Media  $\pm$  desviación típica entre sujetos de los tiempos requeridos para completar el 90% ( $t_{90}$ ), 70% ( $t_{70}$ ), 50% ( $t_{50}$ ) y 25% ( $t_{25}$ ) de la adaptación con las técnicas de delineación SL y ML. En la columna de la derecha, los p-valores obtenidos mediante un test U de Mann-Whitney (bilateral).

#### 3.2. Dinámica del Intervalo Tpe

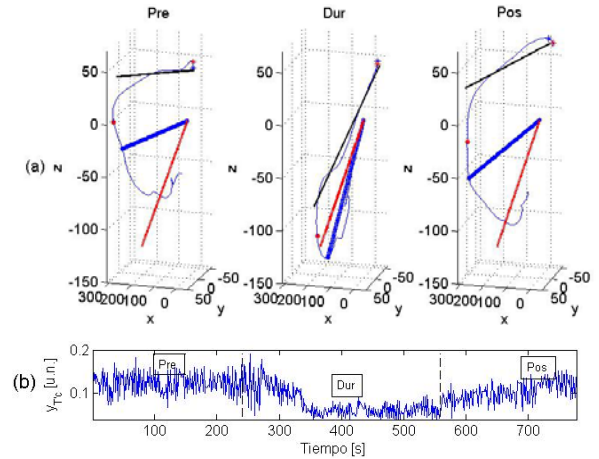
El intervalo  $T_{pe}$  respondió a cambios abruptos en el RR de forma rápida para las series  $y_{Tpe}^{SL}[i]$ , pero más lentamente para las series  $y_{Tpe}^{ML}[i]$ , como se muestra en la Fig. 2. Este efecto se refleja en los tiempos de adaptación mostrados en la tabla 2, donde se observan diferencias significativas al comparar los métodos de delineación SL y ML.

	$T_{pe}^{SL}$	$T_{pe}^{ML}$	p-valor
$t_{90}$ [s]	$25.6 \pm 37.3$	$56.4 \pm 48.3$	0.053
$t_{70}$ [s]	$13.9 \pm 21.9$	$37.5 \pm 37.4$	0.039
$t_{50}$ [s]	$06.9 \pm 12.1$	$19.5 \pm 25.7$	0.047
$t_{25}$ [s]	$01.8 \pm 02.8$	$06.9 \pm 14.2$	0.114

**Tabla 2.** Media  $\pm$  desviación típica entre sujetos de los tiempos requeridos para completar el 90% ( $t_{90}$ ), 70% ( $t_{70}$ ), 50% ( $t_{50}$ ) y 25% ( $t_{25}$ ) de la adaptación con las técnicas de delineación SL y ML. En la columna de la derecha, los p-valores obtenidos mediante un test U de Mann-Whitney (bilateral).

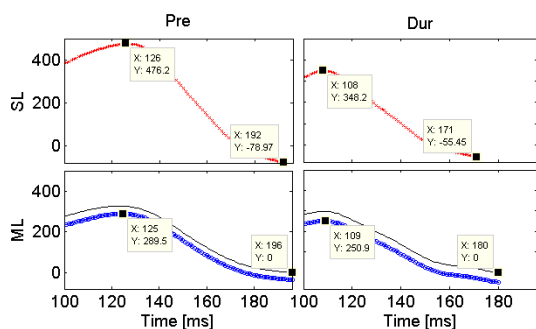
Como los p-valores de la Tabla 1 muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de adaptación de  $y_{QT}^{SL}[i]$  y  $y_{QT}^{ML}[i]$ , puede postularse que las diferencias en la adaptación entre  $y_{Tpe}^{SL}[i]$  y  $y_{Tpe}^{ML}[i]$  surgen del hecho de que las diferencias en la delineación del pico de la onda T entre los dos métodos no son comparables a las diferencias en la delineación del final de la onda T.

La Fig. 3 muestra tres bucles de la onda T correspondientes a los instantes temporales *pre* (antes de que comience el “Tilt”), *dur* (durante el “Tilt”) y *pos* (una vez el “Tilt” ya ha terminado) marcados en la serie  $y_{T_c}[i]$  calculada para el mismo sujeto cuyas series de QT y  $T_{pe}$  se muestran en la Fig. 2. El eje azul indica la dirección ML de proyección óptima para delinear el pico de la onda T, el eje negro indica la dirección ML de proyección óptima para delinear el final de la onda T y el eje rojo muestra la dirección SL. Del mismo modo, los puntos azul y rojo representan las marcas de pico ML y SL de la onda T, respectivamente, y las cruces, las marcas de final.



**Figura 3.** (a): Bucles de la onda T en instantes temporales *pre* (antes de que empiece el “Tilt”), *dur* (durante el “Tilt”) y *pos* (después del “Tilt”). (b): serie  $y_{T_c}[i]$ .

Al comparar los bucles de los instantes *pre* o *pos* con *dur*, se puede ver que los ejes azul y negro siguen la rotación del bucle producida por el cambio postural. Este cambio postural modifica también la morfología del bucle, como muestra la serie  $y_{T_c}[i]$  en la Fig. 3, por lo tanto variando las ondas proyectadas de una forma significativa al pasar de *pre* a *dur* o al pasar de *dur* a *pos* (el primer caso se representa en la Fig. 4), afectando a las marcas del pico y final de la onda T y, en consecuencia, a la medida de  $T_{pe}$ . ML toma la marca de pico de la onda obtenida del eje azul (Fig. 4, ML, azul) y la marca de final de la onda obtenida del eje negro (Fig. 4, ML, negro), que siempre estará más lejos que la obtenida a partir de la delineación SL. La distancia entre estas dos marcas se mantiene aproximadamente constante a lo largo de todo el registro.



**Figura 4.** Marcas de pico y final de onda T en los instantes temporales *pre* y *dur* delineadas sobre la onda SL, la derivación óptima para delineación de pico (ML, azul) y la derivación óptima para delineación de final (ML, negro).

SL, por otro lado, mantiene la misma dirección de proyección a lo largo de todo el registro, y por lo tanto delinea las marcas de pico y final de onda T sobre la misma onda. El cálculo de  $T_{pe}$  mediante delineación SL estará, por tanto, afectado adicionalmente por la rotación inducida por el cambio postural.

#### 4. Conclusiones

Los intervalos QT y  $T_{pe}$ , al igual que su dependencia con el ritmo cardiaco, se han propuesto como estratificadores de riesgo arrítmico. Sin embargo, el método de delineación usado para su evaluación debe ser analizado apropiadamente para interpretar de forma adecuada los resultados. Como se ha mostrado en este estudio, el tiempo de adaptación del intervalo QT no difiere al usar la delineación SL o ML. El tiempo de adaptación del intervalo  $T_{pe}$ , sin embargo, es muy sensible al método de delineación. La delineación ML sigue el movimiento del eje eléctrico del corazón para eliminar el efecto del cambio postural, produciendo series  $T_{pe}$  que sólo tienen en cuenta las fuentes eléctricas y por lo tanto con una dependencia más plana que las obtenidas a partir de la delineación SL, que están afectadas también por la rotación del bucle de la onda T. Adicionalmente, la delineación ML da lugar a series con mayor varianza, posiblemente debido al ajuste latido-a-latido de la proyección óptima, lo que podría generar inestabilidad en

las series y contribuir a explicar los mayores tiempos de adaptación observados en este caso. Las series QT no se ven afectadas por el método de delineación porque la delineación de inicios y finales de onda no es tan sensible a rotaciones del bucle de la onda T.

#### Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por los proyectos TEC2010-19419 y TEC2010-21703-C03-02 del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), España. J. R. agradece la financiación del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza. E. P. agradece la financiación del programa Ramón y Cajal de MINECO.

#### Referencias

- [1] Coumel P, Fayn J, Maison-Blanche P, Rubel P. Clinical relevance of assessing QT dynamicity in holter recordings. 1994; 27: 62-66 Journal of Electrocardiology, 1994; 62-66.
- [2] Couderc JP, Zhou M, Sarapa N, Zareba W. Investigating the effect of sotalol on the repolarization intervals in healthy young individuals. Journal of Electrocardiology 2008; 41:595-602.
- [3] Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. Clinical Science 2003; 105:671-676.
- [4] Antzelevitch C, Viskin S, Shimizu W, Yan GX, Kowey P, Zhang L, Sicouri S, Diego JMD, Burashnikov A. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart Rhythm 2007; 4(8):1114-1119.
- [5] Browne K, Zipes D, Heger J, Prystowsky E. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. American Journal of Cardiology 1982; 50:1099-1103.
- [6] Mincholé A, Pueyo E, Rodríguez JF, Zacur E, Doblaré M, Laguna P. Quantification of Restitution Dispersion From the Dynamic Changes of the T-wave Peak to End, Measured at the Surface ECG. IEEE Transactions on Biomedical Engineering May 2011; 58(5):1172-1182.
- [7] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, Bayes, 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):1511-1520.
- [8] Almeida R, Martínez JP, Rocha AP, Laguna P. Multi-lead ECG delineation using spatially projected leads from wavelet transform loops. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2009; 56:1996-2005.
- [9] Priori S, Mortara D, Napolitano C, Diehl L, Paganini V, Cantù F, Cantù G, Schwartz P. Evaluation of the spatial aspects of T wave complexity in the long-QT syndrome. Circulation 1997; 96:3006-3012.
- [10] Okin P, Devereux R, Lee E, Galloway J, Howard B. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes. The Strong Heart Study 2004; 53:434-440.