

# Estudio de los Cambios en la Morfología de las Ondas T como Sustituto de la Concentración de Potasio en Sangre en Pacientes de Hemodiálisis

F. Palmieri<sup>1,2,3</sup>, P. Gomis<sup>1,2</sup>, D. Ferreira<sup>3</sup>, J.E. Ruiz<sup>4</sup>, B. Bergasa<sup>4</sup>, A. Martín-Yebra<sup>5</sup>, H.A. Bukhari<sup>2,6</sup>, E. Pueyo<sup>2,6</sup>, J.P. Martínez<sup>2,6</sup>, J. Ramírez<sup>7</sup>, P. Laguna<sup>2,6</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> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

<sup>5</sup> Department of Biomedical Engineering, Lund University, Lund, Sweden.

<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

*Los pacientes con enfermedad renal crónica (en inglés end-stage renal disease, ESRD) que se someten a hemodiálisis (HD) tienen un alto riesgo de arritmias y muerte súbita cardíaca como resultado de los cambios en la concentración de potasio en la sangre ( $[K^+]$ ). El objetivo de este estudio es investigar si  $d_w$ , un biomarcador derivado del análisis del electrocardiograma (ECG) utilizando el método de la deformación de la onda T (en inglés time-warping) para analizar los cambios en la morfología de la onda T, refleja la evolución de  $[K^+]$  en pacientes en HD. Esto facilitaría el control no invasivo de  $[K^+]$  evitando realizar análisis de sangre en el hospital. Para ello, se obtuvieron y analizaron ECGs de 48 horas y un conjunto de muestras de sangre de 12 pacientes en ESRD.  $d_w$  se calculó a partir de una onda T de referencia, medida al final de la sesión de HD, y las ondas T correspondientes a cada hora durante la sesión de HD, coincidiendo con los valores de  $[K^+]$  de las muestras de sangre. Los valores de  $d_w$  resultaron estar correlados con las variaciones relativas en  $[K^+]$  con respecto al valor de referencia (final de HD,  $\Delta[K^+]$ ), con un coeficiente de correlación de 0.90(0.30) (mediana(rango intercuartilico)), evidenciando una fuerte relación entre ellos. Nuestros hallazgos respaldan el uso de  $d_w$  para la monitorización no invasiva de hiperkalemia, tanto en el hospital como en entorno ambulatorios.*

## 1. Introducción

Las variaciones en la concentración de potasio ( $\Delta[K^+]$ ) pueden alterar la secuencia espacio-temporal de la repolarización ventricular, lo que resulta en una dispersión anormal de la repolarización y, por lo tanto, aumenta la susceptibilidad de desarrollar arritmias ventriculares malignas [1,2].

Los pacientes con enfermedad renal crónica (en inglés end-stage renal disease, ESRD) [3] presentan altas tasas de arritmias y mortalidad cardiovascular (CV) [1], debido a fluctuaciones de potasio fuera de los rangos fisiológicos ( $3.5 \text{ mmol/l} \leq [K^+] \leq 5 \text{ mmol/l}$ ). Actualmente, todas las pruebas rutinarias para evaluar  $[K^+]$  requieren un análisis de sangre, un método invasivo y costoso que limita la

monitorización continua [4]. Un índice no invasivo capaz de cuantificar los cambios en los niveles de  $[K^+]$  sería un avance importante para el control continuo tanto en el hospital como en el entorno doméstico.

Las alteraciones en la repolarización ventricular se reflejan en la señal electrocardiográfica (ECG), especialmente en la morfología de la onda T [5]. Se pueden encontrar en la literatura diferentes biomarcadores basados en el análisis de ECG relacionados con los cambios en los niveles de  $[K^+]$ , como la relación pendiente-amplitud de la onda T [6] o la pendiente derecha de la onda T [7]. Sin embargo, estos biomarcadores se basan en características específicas de algunas partes de la onda T, mientras que ignoran la información contenida en la morfología de la misma. Por esto, en este estudio hemos investigado la capacidad de  $d_w$ , un marcador de ECG obtenido mediante el análisis de time-warping, relacionado con la dispersión de repolarización ventricular [8] para monitorizar cambios en  $[K^+]$  en pacientes con ESRD sometidos a HD.

## 2. Población y protocolo de estudio

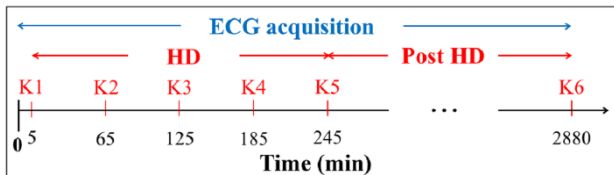
En este estudio se han evaluado 12 pacientes en ESRD sometidos a HD en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, España. Para cada uno de ellos se recogieron muestras de sangre, de donde se obtuvieron las concentraciones de  $[K^+]$ , y un registro Holter ECG de 12 derivaciones durante 48 horas (H12+, Mortara Instruments, Milwaukee, WI, EE. UU.) a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y resolución de amplitud  $3.75 \mu\text{V}$ .

La Tabla 1 muestra las características de la población. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA, ref. P118/003) y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado. La grabación del ECG comenzó 5 minutos antes del inicio de la HD y duró 48 horas (Figura 1, línea azul).

Simultáneamente al registro Holter, se obtuvieron y analizaron seis muestras de sangre: la primera en correspondencia con el comienzo de la HD y las siguientes tres, cada hora durante la sesión (Figura 1, K1-K4). La quinta muestra se recogió al final de la HD (minuto 215 o 245, dependiendo de la duración de la sesión de HD) mientras que la sexta se tomó a las 48 horas, inmediatamente antes de la siguiente HD.

Características	n=12
Edad (años)	70 (11)
Género (masculino)	7 (58%)
Fármacos anti-arrítmicos (si)	6 (50%)
Duración de la HD	
240 min	10 (83%)
210 min	2 (17%)
Etiología	
Diabetes mellitus	7 (58%)
Nefritis intersticial	1 (9%)
Esclerosis tuberosa	1 (9%)
Otros	3 (25%)
Composición líquido HD	
Potasio (1.5 mmol/L)	12 (100%)
Calcio (3 mmol/L)	8 (67%)

**Tabla 1.** Características de la población de estudio. Los valores se expresan como número (%) para las variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas.



**Figura 1.** Esquema del protocolo de estudio. K1-K6 son los instantes (expresados en minutos) correspondientes a la extracción de sangre. K5 se tomó al final de la HD (minuto 215 o 245, dependiendo de la duración de la terapia).

### 3. Métodos

#### 3.1. Pre-procesado

El pre-procesado inicial del ECG incluyó un filtrado paso-bajo con frecuencia de corte a 40 Hz para eliminar el ruido muscular y la interferencia de red, seguido de un filtrado paso-alto con corte a 0,5 Hz para atenuar la línea de base. Los complejos QRS se detectaron y delinearon utilizando un delineador basado en la transformada wavelet aplicado a cada una de las 12 derivaciones [9]. Se aplicó análisis de las componentes principales a las 8 derivaciones independientes. Las componentes principales (PCs) se obtuvieron de la matriz de auto-correlación de las ondas T calculada en un segmento de ECG estable al final de la

terapia. Luego, todo el registro ECG se proyectó en la dirección dada por la PC1. De esta manera, se maximizó la energía de las ondas T en esta componente, permitiendo una mejor caracterización morfológica [10]. Finalmente, se delinearon las ondas T en PC1 aplicando el mismo método de delineación [9].

#### 3.2. Cuantificación de los cambios en la morfología de las ondas T a través del time-warping

Se seleccionaron las ondas T en ventanas de 2 minutos centradas en el minuto 5 de cada hora disponible, correspondiendo con los instantes K1-K5 (Figura 2(a)), (momento en cual fueron recogidas las muestras de sangre durante la HD). La ventana es lo suficientemente estrecha como para asumir cierta estabilidad en la frecuencia cardiaca y en los niveles de  $[K^+]$ . A partir de las mismas, se calculó una onda T media (Mean Warped T-wave, MWTW) para cada ventana de 2 minutos [8]. Para ello, todas las ondas T dentro de cada ventana se alinearon con respecto al centro de gravedad y se usaron para calcular una MWTW inicial [8]. Solo las ondas T altamente correlacionadas (coeficiente de correlación de Spearman  $>0.98$ ) con la MWTW inicial se usaron para recalculer la MWTW final, la cual es representativa de la morfología de las ondas T en esa ventana particular. La MWTW que se calcula al final de la HD (en instante K5) se tomó como onda de referencia, ya que es el momento cuando el paciente ha recuperado el nivel normal de  $[K^+]$  y es dado de alta del hospital, por lo tanto sería una referencia apropiada para la monitorización ambulatoria fuera del hospital hasta la próxima sesión de HD.

Consideremos cada MWTW,  $f^s(t^s) = [f^s(t^s(1)), \dots, f^s(t^s(N_s))]^T$ , y la MWTW de referencia,  $f^r(t^r) = [f^r(t^r(1)), \dots, f^r(t^r(N_r))]^T$ , donde  $t^r = [t^r(1), \dots, t^r(N_r)]^T$  y  $t^s = [t^s(1), \dots, t^s(N_s)]^T$  y  $N_r$  y  $N_s$  son la duración total de  $t^r$  y  $t^s$ . Como ejemplo, supongamos  $f^s(t^s)$  como la MWTW calculada en la primera hora (K1, cuadrado rojo en Figura 2 (a)), entonces  $f^s(t^s) = f^1(t^1)$ ,  $t^s = t^1$  y  $N_s = N_1$ . La Figura 2 (b) muestra los dos  $t^r$  y  $t^1$  MWTWs antes del time-warping. Sea  $\gamma(t^r)$  la función de warping que relaciona  $t^r$  y  $t^1$ , tal que la composición  $[f^1 \circ \gamma](t^1) = f^1(\gamma(t^r))$  denota la re-parametrización o time-warping de  $f^1(t^1)$  utilizando  $\gamma(t^r)$ . La *square-root slope function* (SRSF) se propuso en [11] para encontrar la función óptima de warping usando las SRSFs de las ondas T originales. Esta transformación se define como:

$$q_f(t) = \text{sign}(\dot{f}(t)) \sqrt{|\dot{f}(t)|} \quad (1)$$

La función óptima de warping es la que minimiza la diferencia de amplitud entre la SRSF de  $f^r(t^r)$  y  $f^1(\gamma(t^r))$  [11]:

$$\begin{aligned} \gamma^*(t^r) &= \arg \min_{\gamma(t^r)} (\|q_{f^r}(t^r) - q_{[f^1 \circ \gamma]}(t^r)\|) \\ &= \arg \min_{\gamma(t^r)} (\|q_{f^r}(t^r) - q_{f^1}(\gamma(t^r)) \sqrt{\dot{\gamma}(t^r)}\|) \end{aligned} \quad (2)$$

Para resolver este problema de optimización se utilizó el algoritmo de programación dinámica [12]. La función óptima de warping  $\gamma^*(t^r)$ , que relaciona óptimamente  $f^r(t^r)$  y  $f^1(t^1)$ , se muestra en la Figura 2 (c). La onda T warpeada,  $f^1(\gamma^*(t^r))$  se muestra en la Figura 2 (d), junto con la onda T de referencia  $f^r(t^r)$ .

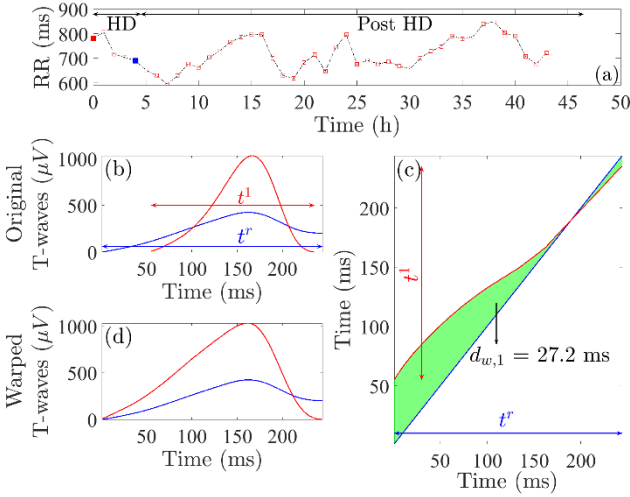
El índice  $d_w$  (Figura 2(c)) cuantifica el nivel de warping necesario para alinear de manera óptima las dos ondas T y se define como el valor promedio de la diferencia en valor absoluto entre  $\gamma^*(t^r)$  y  $t^r$ :

$$d_{w,1} = \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)| \quad (3)$$

Este cálculo se repitió para cada MWTW calculada en cada hora.

Las variaciones relativas en  $[K^+]$  con respecto a los valores de referencia ( $[K^+]_r$ , final de la terapia) durante cada hora de la sesión de HD ( $[K^+]_s$ ) se calcularon como:

$$\Delta[K^+]_s = ([K^+]_s - [K^+]_r) \quad (4)$$

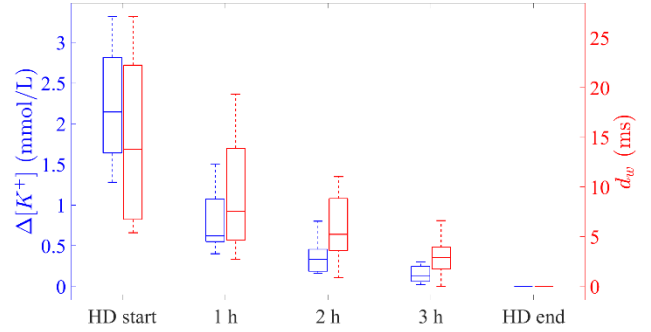


**Figura 2.** Ilustración del cálculo de  $d_w$ . El intervalo RR promedio se muestra en el panel (a) con cuadrados que representan las ventanas de medición cuando se calculó el  $d_w$  durante la grabación del ECG. El cuadrado rojo relleno es la medida al comienzo de la terapia y el cuadrado azul relleno es el tiempo de referencia al final de la HD. En el panel (b), se muestran la MWTW de referencia (en azul) y la MWTW calculada para la primera hora (en rojo). El panel (c) muestra la función warping (línea roja) que las relaciona de manera óptima y el área verde es la información de deformación total, cuantificada por  $d_w$ . El panel (d) muestra las ondas T después del warping.

## 4. Resultados

Ninguna de las 12 grabaciones de ECG duró 48 horas, principalmente debido a la desconexión de algún electrodo o la descarga de la batería. Esto limitó la asociación entre  $d_w$  y la última muestra de  $[K^+]$  (después de 48 horas). Por esa razón, los coeficientes de correlación de Spearman se calcularon considerando solo los primeros cinco valores de  $\Delta[K^+]$  y  $d_w$  (aquellos obtenidos durante la sesión de HD). Se encontró que la mediana (rango intercuartil) calculada

sobre todos los coeficientes de correlación de Spearman intra-sujeto fue 0.90 (0.30), lo que indica una correlación fuerte entre  $\Delta[K^+]$  y  $d_w$ . La Figura 3 muestra la distribución de  $\Delta[K^+]$  y  $d_w$  durante la HD.



**Figura 3.** Distribución de  $\Delta[K^+]$  (en azul, eje vertical izquierdo) y  $d_w$  (en rojo, eje vertical derecho), calculados en diferentes momentos de tiempo desde el principio hasta el final de la sesión de HD (K1 a K5 en la Figura 1).

## 5. Discusión

La evaluación del nivel de  $[K^+]$  en sangre generalmente se realiza mediante procedimientos invasivos, basados en muestras de sangre que requieren análisis de laboratorio adicionales. Sin embargo, se sabe que el ECG es capaz de capturar cambios correlacionados con variaciones de  $[K^+]$ . Los pacientes con ESRD sometidos a HD presentan importantes fluctuaciones de nivel de  $[K^+]$  durante el tratamiento, generando variaciones en la señal de ECG. De hecho, durante la primera hora de HD,  $[K^+]$  disminuye rápidamente. Esta caída aguda en  $[K^+]$  es seguida por una disminución más gradual en las siguientes 2 horas. Durante la hora final,  $[K^+]$  permanece casi estable, lo que indica un equilibrio entre las tasas de eliminación de  $[K^+]$  y de reequilibrio desde el espacio intracelular. Después de que finaliza el tratamiento de HD, se produce un “rebote” subagudo de  $[K^+]$  a medida que se produce la movilización continua de  $[K^+]$  del espacio intracelular al extracelular.

Como se mostró en [7], la duración del potencial de acción en los miocitos endocárdicos, miocárdicos medios y epicárdicos se ven afectados de manera diferente por el  $[K^+]$  extracelular y esto se refleja principalmente en el ECG como cambios en la morfología de las ondas T. Esto hace que el análisis de los cambios en la morfología de la onda T sea un buen “sensor” de nivel de  $[K^+]$ . En este trabajo, hemos demostrado cómo los cambios de  $[K^+]$  inducidos por HD afectan la morfología de la onda T. Los coeficientes de correlación de Spearman intra-sujeto calculados entre  $\Delta[K^+]$  y  $d_w$  durante la sesión de HD son notables: el valor de la mediana calculada sobre todos los pacientes es 0.90 y el rango intercuartil es 0.30, apoyando nuestra hipótesis inicial. Basándose en las evidencias proporcionadas en este estudio,  $d_w$  se sugiere como un índice no invasivo capaz de capturar fluctuaciones en  $[K^+]$  y podría usarse para su monitorización en pacientes susceptibles a alteraciones en  $[K^+]$ . Su capacidad de predicción de riesgo arrítmico también podría evaluarse en esas poblaciones. La ventaja de  $d_w$  como un subrogado automático no invasivo para la monitorización de  $[K^+]$  es que reduciría los costes derivados de la evaluación invasiva

de  $[K^+]$ , que actualmente requiere análisis de sangre, haciéndolo especialmente adecuado para el control rutinario fuera del entorno hospitalario.

En este estudio hay varias limitaciones que deben reconocerse. Primero, el número reducido de pacientes incluidos en el estudio limitó el poder estadístico de los resultados. En segundo lugar, la falta de muestras de sangre después de la sesión de HD limita la comparación entre  $d_w$  y  $\Delta[K^+]$  durante ese período. Sin embargo, la alta correlación entre  $d_w$  y  $\Delta[K^+]$  abre una nueva puerta a la monitorización no invasiva de los cambios de nivel de  $[K^+]$ .

Estudios futuros deberían evaluar la correlación entre  $d_w$  y las alteraciones en otros electrolitos diferentes al  $[K^+]$ , como magnesio o el calcio. Estas variaciones pueden alterar también el ECG y sería interesante analizar su relación con los cambios inducidos de la onda T. Esto podría arrojar más luz sobre las alteraciones del ECG en pacientes en ESRD y el vínculo con la morbilidad y la mortalidad en este tipo de pacientes.

## 6. Conclusiones

Se ha evaluado un nuevo índice basado en la análisis del ECG,  $d_w$ , que refleja la variación en la repolarización ventricular en pacientes en ESRD sometidos a HD y se compara con los cambios en los niveles de  $[K^+]$  a lo largo del tiempo. El índice  $d_w$  está altamente correlacionado con los cambios de  $[K^+]$  y podría usarse potencialmente como un indicador no invasivo de niveles anormales de  $[K^+]$ .

## Agradecimientos

Este trabajo está financiado por Products & Technology S.L. (Castellbisbal, Barcelona, España), y por AGAUR, Generalitat de Catalunya (España). El trabajo también fue apoyado por el proyecto DPI2016-75458-R financiando por MINECO y FEDER, por el Gobierno de Aragón (Grupo de referencia BSICoS T39-17R) cofinanciado por FEDER 2014-2020 "Construyendo Europa desde Aragón" y por Consejo Europeo de Investigación (ERC) a través del proyecto ERC-2014-StG 638284. J. Ramírez agradece el apoyo del acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie no 786833.

## Referencias

- [1] Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Rossignol P, Massy ZA, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM. Epidemiology, contributors to, and clinical Trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*, vol 383, sup 9931, 2014, pp 1831-43, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6.
- [2] Secemsky EA, Verrier RL, Cooke G, Manuchehry A, Ghossein C, Subacius H, Herzog CA, Passman R. High prevalence of cardiac autonomic dysfunction and T-wave alternans in dialysis patients. *Heart Rhythm*, vol 8, sup 4, 2011, pp 592-8, doi: 10.1016/j.hrthm.2010.11.041.
- [3] Bignotto LH, Kallás ME, Djouki RJ, Sasaki MM, Voss GO, Soto CL, Frattini F, Medeiros FS. Electrocardiographic findings in chronic hemodialysis patients. *Brazilian Journal of Nephrology*, vol 34, sup 3, 2012, pp 235-42.
- [4] Hickner J, Graham DG, Elder NC, Brandt E, Dovey S, Emsermann CB, Phillips R. Testing process errors and their harms and consequences reported from family medicine practices: a study of the American Academy of Family Physicians National Research Network. *Quality & Safety in Health Care*, vol 17, sup 3, 2008, pp 194-200, doi: 10.1136/qshc.2006.021915.
- [5] Webster A. Recognising signs of danger: ECG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration. *Emergency Medicine Journal*, vol 19, sup 1, 2002, pp 74-7.
- [6] Corsi C, Cortesi M, Callisesi G, De Bie J, Napolitano C, Santoro A, Mortara D, Severi S. Noninvasive quantification of blood potassium concentration from ECG in hemodialysis patients. *International Journal of Scientific Reports*, vol 15, 2017, doi: 10.1038/srep42492.
- [7] Dillon JJ, DeSimone CV, Sapir Y, Somers VK, Dugan JL, Bruce CJ, Ackerman MJ, Asirvatham SJ, Striemer BL, Bukartyk J, Scott CG, Bennet KE, Mikell SB, Ladewig DJ, Gilles EJ, Geva A, Sadot D, Friedman PA. Noninvasive potassium determination using a mathematically processed ECG: proof of concept for a novel "blood-less, blood test". *Journal of Electrocardiology*, vol 48, sup 1, 2015, pp 12-8, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.10.002.
- [8] Ramírez J, Orini M, Tucker JD, Pueyo E, Laguna P. Variability of Ventricular Repolarization Dispersion Quantified by Time-Warping the Morphology of the T-Waves. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 64, sup 7, 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2614899.
- [9] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 51, sup 4, 2004, pp 570-81, doi: 10.1109/TBME.2003.821031.
- [10] Ramírez J, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. Characterization of cardiac repolarization response to heart rate changes provoked by a tilt test. *Computing in Cardiology*, vol 39, 2012, pp 673-9.
- [11] Tucker JD, Wu W, Srivastava A. Generative models for functional data using phase and amplitude separation. *Computational Statistics and Data Analysis*, vol 61, 2013, pp 50-60, doi: 10.1016/j.csda.2012.12.001.
- [12] Bertsekas DP. *Dynamic Programming and Optimal Control*, Vol 1, Athena Scientific, 1995, (ISBN: 1-886529-08-6)

Contacto:

Flavio Palmieri, UPC CREB, Av. Diagonal, 647, 08028, Barcelona (España).

flavio.palmieri@upc.edu