

Retardo entre QT y RR en registros de prueba de esfuerzo como indicador de la heterogeneidad de la repolarización ventricular

C. Pérez Martínez¹, E. Pueyo Paules^{1,2}, JP. Martínez Cortés^{1,2}, J. Viik³, P. Laguna Lasasa^{1,2}

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

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

³Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University of Technology, Tampere, Finland jari.viik@tuni.fi

Resumen

El aumento de la heterogeneidad espacio-temporal en la repolarización ventricular está relacionado con arritmias cardíacas. Una adaptación lenta del intervalo QT en respuesta a cambios abruptos del ritmo cardíaco (HR), modelada como la constante de tiempo de un sistema de primer orden con entrada escalón, se ha identificado como marcador de riesgo arrítmico. Un cambio abrupto de HR es difícil de producir en pacientes, por lo que este trabajo se centra en el estudio de los cambios de HR en registros de prueba de esfuerzo modelados como un sistema de primer orden con entrada rampa. La constante de tiempo se calcula como el retardo entre la serie de QT y la serie de QT estimada usando el valor instantáneo de HR ajustando un modelo hiperbólico, evaluado separadamente en las fases de ejercicio y recuperación. Este procedimiento se ha aplicado en 251 sujetos con diferente riesgo de enfermedad en las arterias coronarias (CAD). Los resultados de la constante de tiempo obtenidos se encuentran entre 17s y 49s, y son comparables con los retardos reportados en estudios previos donde los cambios de HR se modelaron como un escalón. Los retardos en las fases de ejercicio y recuperación, así como la diferencia de ambos, se pueden considerar marcadores con capacidad de estratificar pacientes con distinto riesgo de sufrir CAD.

1. Introducción

En los últimos años se han propuesto diferentes biomarcadores para estratificar pacientes según su riesgo de sufrir arritmias ventriculares y Muerte Súbita Cardíaca (SCD). Concretamente, se destacan los que se basan en la dispersión espacio-temporal de la repolarización para predecir SCD [1]. La presencia de heterogeneidades electrofisiológicas en el miocardio ventricular puede ocasionar un aumento de la dispersión en la repolarización ventricular, ya que las células ventriculares presentan diferentes patrones de repolarización en respuesta a cambios del ritmo cardíaco (HR). Durante esta situación de cambio, la probabilidad de manifestarse arritmias ventriculares aumenta.

El tiempo de adaptación del intervalo QT a cambios abruptos en HR se ha identificado como un biomarcador de riesgo arrítmico [2], cuyos mecanismos básicos se han esclarecido por medio de estudios electrofisiológicos tanto experimentales como simulados [3]. Este fenómeno ocurre en la variabilidad de latido a latido, que se cuantifica normalmente bajo condiciones estacionarias, y puede ofrecer información complementaria [4]. Estudios previos también han destacado la importancia de definir rangos normales y anormales de las dinámicas de adaptación del intervalo QT en respuesta a cambios bruscos en HR como

una posible vía para caracterizar el riesgo de sufrir arritmias y SCD [5].

Sin embargo, producir cambios bruscos en HR para medir el retardo de tiempo no es sencillo en registros Holter. De modo que, de forma alternativa, se propone estudiar este tiempo en señales tipo rampa procedentes de señales de pruebas de esfuerzo realizadas en la rutina clínica, ya que los cambios en el sistema cardíaco son más suaves y aproximadamente lineales tanto en la fase de ejercicio como de recuperación. Teóricamente, la constante de tiempo de un sistema de primer orden ante una entrada tipo rampa es la misma que en este mismo sistema, pero con una entrada tipo escalón [6]. De modo que, hipotéticamente, estudiar el retardo en señales tipo rampa debe aportar la misma información clínica.

2. Métodos

2.1. Datos

Para este estudio se han evaluado 251 señales de ECG muestreadas a 500Hz, registradas durante una prueba de esfuerzo en una bicicleta ergométrica realizada en *Tampere University Hospital* (Finlandia), con el propósito de caracterizar sujetos con alto riesgo de sufrir morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los pacientes se clasifican acorde a su probabilidad de padecer una enfermedad de las arterias coronarias (CAD). Basándose en su historia clínica, los resultados de la prueba de esfuerzo y de una angiografía coronaria se diferencian cuatro grupos: *noCAD* (110 sujetos), *bajo* (39 sujetos), *medio* (12 sujetos), y *alto* riesgo (90 sujetos).

2.2. Preprocesado de señal

Primero, se obtiene una nueva señal ECG resultante de transformación espacial, aplicando Análisis por Componentes Principales (PCA) [7] sobre las 8 derivaciones estándar independientes. Sobre ella se calculan las series de $RR(i)$ y $QT(i)$ aplicando un detector de picos, inicios y finales de ondas [8] para localizar dichos intervalos en cada i -ésimo latido. Se combina con una interpolación tipo spline para tener en cuenta valores de intervalos perdidos. Para obtener las series de $RR(i)$ y $QT(i)$ lo más limpias posibles, se califican como *outliers* aquellos valores que se desvían del umbral $\pm 5\%$ de la mediana de una ventana móvil de 50 latidos, y su valor se reemplaza por el correspondiente a dicha mediana. Por último, se

interpolan a 4Hz estas series, trabajando así con las series temporales uniformemente muestreadas de $RR(n)$ y $QT(n)$.

2.3. Serie QT estimada dependiente de HR

Para obtener una serie temporal de QT sin memoria correspondiente a la que se daría si el HR de ese momento fuera estacionario, es decir, aquella serie, retardada respecto a la real, que representa al valor de QT que ya habría convergido al estacionario para su HR ($\widehat{QT}(n)$), se estiman los parámetros α y β de cada uno de los modelos de regresión estudiados. Se ajustan los pares de datos [$QT(n)$, $RR(n)$] de tres ventanas distintas definidas a lo largo de la serie: una al inicio (40 segundos), otra en el pico de la señal (20 segundos) y la última al final (40 segundos). En la Fig.1a los rectángulos representan las ventanas seleccionadas, las cuales se asume que pertenecen a zonas estacionarias y que son representativas de la dependencia QT - RR de cada sujeto. Para que las tres ventanas tengan el mismo peso en el ajuste, los pares de valores de la ventana del pico de la señal se duplican.

Los cuatro modelos de regresión considerados fueron:

Parabólico log/log (Par)	$\widehat{QT}(n) = \beta(RR(n))^\alpha$
Lineal (Lin)	$\widehat{QT}(n) = \beta + \alpha RR(n)$
Hiperbólico (Hip)	$\widehat{QT}(n) = \beta + \frac{\alpha}{RR(n)}$
Logarítmico (Log)	$\widehat{QT}(n) = \beta + \alpha \ln(RR(n))$

Asumir que la ventana establecida en el pico de la señal pertenece a una zona estable es cuestionable, pero se incluye para cubrir todo el rango de valores de RR y así poder evaluar más precisamente la dependencia QT - RR . Por otro lado, esta ventana es simétrica alrededor del pico, de modo que se incluyen tanto valores de la fase ascendente como descendente de RR , así que la relación media QT - RR no se alejan de un comportamiento estacionario.

2.4. Estimación del tiempo de retardo

En la Fig.1b se muestran las series temporales $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$ de un sujeto. El retardo se obtiene calculando el error cuadrático medio (MSE) entre las zonas de rampa de la señal $QT(n)$ y $\widehat{QT}(n - \tau^*)$, siendo τ^* el retardo con el que se consigue el menor MSE. El retardo se calcula independientemente en la rampa de la fase de ejercicio, τ_e , y en la rampa de la fase de recuperación, τ_r . Un ejemplo de la delimitación de estas rampas se presenta en la Fig.1b: $n = n_{e,o}$ y $n = n_{r,o}$ marcan el inicio de la rampa de ejercicio y de recuperación, respectivamente, y $n = n_{e,e}$ y $n = n_{r,e}$ el final de la rampa de ejercicio y recuperación.

Delimitación de las rampas de ejercicio y recuperación

El punto que determina el inicio de la rampa en ejercicio, $n_{e,o}$ (y el punto final de la rampa de recuperación, $n_{r,e}$), se define como el punto donde se minimiza la suma de los residuos al cuadrado del ajuste lineal de los puntos predecesores -la parte plana (inclinada)- y del ajuste lineal

de los puntos siguientes -la parte inclinada (plana)- de la serie $\widehat{QT}(n)$ [9]. Es decir, en el punto $n_{e,o}$:

$$n_{\{e,o\}} = \arg \min_k (J(k)) + 60$$

Donde

$$J(k) = \sum_{n=m}^{k-1} (\widehat{QT}(n) - f_p(n))^2 + (\widehat{QT}(n) - f_s(n))^2$$

Tanto $f_p(n) = a_p + b_p n$ y $f_s(n) = a_s + b_s n$ son las estimaciones lineales de $\widehat{QT}(n)$ predecesora y siguiente al punto k , respectivamente, siendo $m=I$ y N igual a la muestra correspondiente al pico de intensidad máxima de la prueba de esfuerzo. Análogamente, para $n_{r,e}$ se realiza la misma minimización, pero ahora m es igual a la muestra correspondiente al pico de intensidad máxima de la prueba de esfuerzo y N es el punto final de $\widehat{QT}(n)$. Se suma un valor adicional de 60 muestras para evitar situar el punto $n_{e,o}$ buscado justo en la zona de cambio (para el punto $n_{r,e}$ se resta).

Para posicionar el punto final de la rampa de ejercicio, $n_{e,e}$, primero se realiza el ajuste lineal desde $n_{e,o}$ y desde la muestra para la que $QT(n) = \widehat{QT}(n_{e,o})$ de las series $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$, respectivamente, hasta la muestra correspondiente al pico de la prueba de esfuerzo, debido a que en este intervalo ambas series siguen una tendencia tipo rampa. Luego, se define $n_{e,e}$ como $n_{e,o} + 0.65(n_{e,c} - n_{e,o})$, donde $n_{e,c}$ es el punto donde ambas rectas del ajuste lineal se encuentran más próximas. De forma similar, el punto inicial de la rampa de recuperación, $n_{r,o}$, se calcula como $n_{r,c} + 0.45(n_{r,e} - n_{r,c})$, siendo $n_{r,c}$ el punto donde las rectas del ajuste de ambas series en el área de recuperación están más próximas. Los valores para ambos umbrales (0.65 y 0.45) se escogen de manera que maximizan la significancia entre los cuatro grupos de pacientes definidos de acuerdo a su riesgo de sufrir CAD.

Se utiliza el test U de Mann-Whitney para comprobar la independencia de los resultados entre dos grupos tanto en la fase de ejercicio como de recuperación de forma independiente.

3. Resultados

El mejor ajuste para la relación QR-a-RR (raíz del error cuadrático medio, ϵ_{rms}) se consigue con el modelo hiperbólico, por lo que solamente se evalúan los resultados obtenidos con este. En la Tabla 1 se muestran los valores medios y la desviación estándar de los parámetros α y β , empleados para obtener la serie $\widehat{QT}(n)$. Se observa una moderada variabilidad intersujeto en el parámetro α para cada uno de los grupos. Los valores medios máximo y mínimo de HR de cada grupo registrados en la prueba de esfuerzo también se adjuntan en la Tabla 1. El valor medio máximo, HR_{w2} , en el grupo noCAD y de bajo riesgo es considerablemente más alto que en los grupos de más riesgo.

Un ejemplo del retardo calculado entre las series temporales $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$ se muestra en la Fig.1b. El

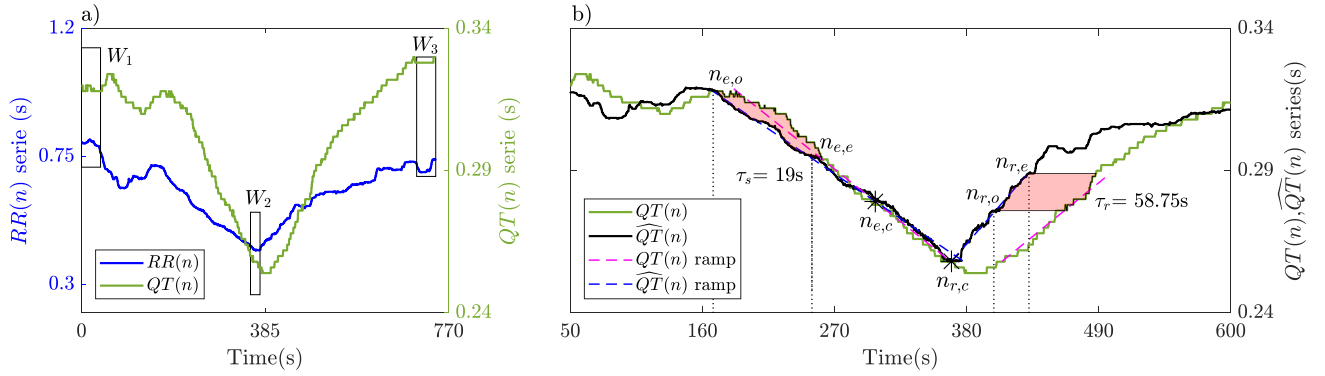


Figura 1. a) Selección de los pares de datos QT-RR de las tres ventanas definidas (W_1 , W_2 y W_3) para estimar los parámetros del modelo hiperbólico y calcular la serie temporal QT dependiente de HR. b) Ejemplo de la delimitación de las rampas de ejercicio (siendo $n_{e,o}$ el inicio y $n_{e,e}$ el final) y de recuperación (donde $n_{r,o}$ es el inicio y $n_{r,e}$ el final), y sus correspondientes retardos obtenidos con el criterio de MSE entre $QT(n)$ y $\widehat{QT}(n - \tau^*)$.

	HR_{w_1}	HR_{w_2}	HR_{w_3}	α	β	ε_{rms}
noCAD	77.5 ± 13.3	159.9 ± 14.5	94.0 ± 13.6	-0.08 ± 0.01	0.47 ± 0.03	4.6 ± 3.1
Bajo	71.2 ± 14.9	142.6 ± 23.2	83.9 ± 15.8	-0.09 ± 0.02	0.48 ± 0.04	5.8 ± 4.4
Medio	74.1 ± 11.4	128.1 ± 19.7	81.7 ± 14.7	-0.10 ± 0.02	0.50 ± 0.04	5.6 ± 5.2
Alto	65.5 ± 11.1	115.8 ± 18.6	72.7 ± 12.0	-0.10 ± 0.02	0.50 ± 0.04	5.4 ± 4.1

Tabla 1. Media y desviación estándar de HR (ppm) de cada ventana, y α , β y ε_{rms} (ms) del modelo hiperbólico.

retardo $\bar{\tau}_e$ (reflejado en la Fig.2) es claramente menor en los grupos noCAD y de bajo riesgo comparado con el de medio ($p=0.01$, $p<0.01$) y alto ($p<0.01$, $p<0.01$) riesgo, siendo acorde a la hipótesis de que una adaptación más lenta está relacionada con el incremento de riesgo cardíaco, aunque el valor medio del retardo en ejercicio del grupo de bajo riesgo es ligeramente menor que el del grupo de noCAD. Por otro lado, en el grupo de medio riesgo se aprecia que el retardo en la fase de recuperación es menor que en la de ejercicio, siendo este comportamiento contrario al resto de grupos. Se puede deber al bajo número de pacientes que componen este grupo. Además, la diferencia entre el tiempo de adaptación entre la fase de ejercicio y de recuperación es mayor en los pacientes noCAD y de bajo riesgo que en los de medio ($p<0.01$, $p=0.01$) y alto ($p<0.01$, $p<0.01$) riesgo, sugiriendo $\Delta\tau = \tau_r - \tau_e$ también como un marcador de riesgo.

4. Discusión

Cuando se analiza el comportamiento de las series $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$ se percibe que se superponen (sin retardo entre ellas) cuando se aproximan al pico de estrés en la fase de ejercicio (Fig.1b). Este fenómeno está en concordancia con un estudio reciente [10], el cual muestra que el tiempo de adaptación de la repolarización ventricular a estímulos de la rama simpática disminuye progresivamente conforme más aumentan los niveles de estimulación de los beta-adrenoreceptores. Las simulaciones electrofisiológicas realizadas en dicho estudio incluyen cambios en el Sistema Nervioso Autónomo (ANS) y en el HR, como puede

corroborar el comportamiento entre $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$ observado en este trabajo. Por ello, para el cálculo del retardo, tanto la rampa de ejercicio como la de recuperación se delimitan alejadas del pico de esfuerzo donde la acción del ANS es más regular, de modo que se evite incluir esta zona donde el solapamiento es bastante marcado. Tanto el retardo calculado en ejercicio como en recuperación es bastante similar para los grupos de noCAD y bajo riesgo, y medio y alto riesgo. De modo que estos biomarcadores podrían ser útiles solo para discernir entre riesgo leve o elevado de sufrir CAD.

Los valores medios de los retardos, presentados en la Fig.2, son del mismo orden de magnitud que los reportados en [2], donde la constante de tiempo se estimó en zonas donde HR experimentaba un cambio abrupto (tipo escalón) alcanzando valores entre 36 y 58 segundos, dependiendo del grupo de pacientes estudiado. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que el tiempo de retardo medido en este estudio, es decir, en zonas donde los cambios de HR son menos bruscos (tipo rampa) pueden ser equivalentes, representando la misma constante de tiempo. Además, todos los pacientes de [2] eran supervivientes de infarto agudo de miocardio mientras que la característica común de los pacientes de este estudio es que sufren cierto riesgo de padecer CAD, de modo que estamos ante sujetos con patologías de origen diferente. Focalizando en los pacientes de noCAD, $\bar{\tau}_e = 20.96 \pm 22.86s$ y $\bar{\tau}_r = 49.05 \pm 23.64s$, donde $\bar{\tau}$ es el valor medio del retardo correspondiente. Estos resultados siguen el mismo comportamiento que los de [11], donde se mide el tiempo medio de adaptación del intervalo QT ante cambios tipo escalón, tanto en aceleración como deceleración de HR,

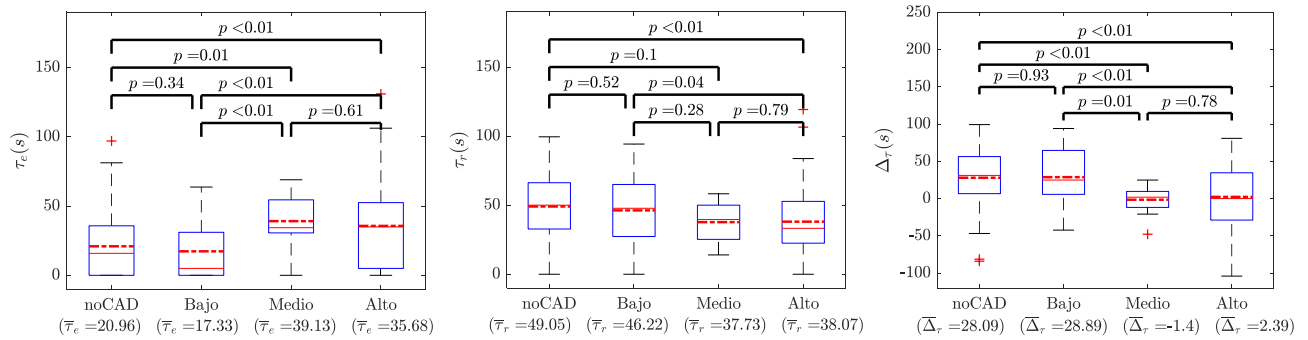


Figura 2. Box plots, mediana e intercuartiles para cada uno de los retardos entre las series temporales $\widehat{QT}(n)$ y $QT(n)$: en ejercicio (τ_e) y en recuperación (τ_r). Δ_τ corresponde a la diferencia entre los retardos de ejercicio y recuperación definidos. La línea discontinua es el valor medio de τ_e , τ_r o Δ_τ calculado para cada uno de los cuatro grupos, cuyo valor se incluye en el eje horizontal.

obtenidos mediante cambios posturales en sujetos control: $\bar{\tau}_e = 34.79 \pm 13.63$ y $\bar{\tau}_r = 48.40 \pm 25.70$ s.

5. Conclusión

Se conoce que la histéresis del intervalo QT se puede modelar como la constante de tiempo de un sistema de primer orden en respuesta a una entrada tipo escalón de la señal HR. En este estudio se ha demostrado que este retardo también se puede medir como la constante de tiempo de un sistema de primer orden donde la señal de entrada HR sigue una tendencia tipo rampa, la cual se observa en señales registradas en una prueba de esfuerzo. Este retardo se ha estudiado independientemente para las fases de ejercicio y de recuperación entre las series temporales $QT(n)$ y la de QT dependiente simplemente del valor instantáneo de HR ($\widehat{QT}(n)$), representando el valor de QT que ya habría convergido al estacionario para su HR. Esta última señal se ha obtenido ajustando un modelo hiperbólico, empleando valores estables de $RR(n)$ y de $QT(n)$ dependientes. El retardo en la fase de ejercicio (τ_e) aumenta conforme el riesgo del paciente es mayor, mientras que un comportamiento inverso se observa en los valores del retardo en la fase de recuperación (τ_r), pues decrece cuando el riesgo aumenta. De modo que la diferencia entre ambos retardos (Δ_τ) también se propone como marcador, ya que es claramente mayor en el grupo de bajo riesgo y más pequeño conforme el riesgo aumenta.

Agradecimientos

Este trabajo está respaldado por los proyectos ERC-StG 638284 (Consejo Europeo de Investigación), PID2019-105674RB-I00 y PID2019-104881RB-I00 (Ministerio de Ciencia e Innovación) y el proyecto LMP124-18 y grupo de referencia T39-20R (Gobierno de Aragón co-financiado por FEDER 2014-2020 “Construyendo Europa desde Aragón”). Los cálculos se realizaron mediante ICTS NANBIOSIS (unidad HPC de la University of Zaragoza).

Referencias

[1] Laguna P, Martínez JP, Pueyo E. Techniques for ventricular repolarization instability assessment from the ECG. *Proceedings of the IEEE* 2016;104(2):392–415.
 [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):1511–1520.

[3] Pueyo E, Husti Z, Hornyik T, Baczkó I, Laguna P, Varró A, Rodríguez B. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2010;298(5):H1577–H1587.
 [4] Porta A, Tobaldini E, Gnecci-Ruscone T, Montano N. RT variability unrelated to heart period and respiration progressively increases during graded head-up tilt. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2010; 298(5):H1406–H1414.
 [5] Kligfield P, Lax KG, Okin PM. QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: definition by linear regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28(6):1547–1555.
 [6] Ogata K. *Modern Control Engineering. Instrumentation and controls series.* Prentice Hall, 2010. ISBN 9780136156734.
 [7] Castells F, Laguna P, Sörnmo L, Bollmann A, Roig JM, et al. Principal component analysis in ecg signal processing. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*; 2007.
 [8] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. A wavelet-based ecg delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 2004;51(4):570–581.
 [9] Killick R, Fearnhead P, Eckley IA. Optimal detection of changepoints with a linear computational cost. *Journal of the American Statistical Association* 2012;107(500):1590–1598.
 [10] Sampedro-Puente DA, Fernandez-Bes J, Szentandrassy N, Nánasi PP, Taggart P, Pueyo E. Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology* 2019;10:1547.
 [11] Pueyo E, Malik M, Laguna P. A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomedical Signal Processing and Control* 2008;3(1):29–4.

Contacto:

Cristina Pérez (cperez@unizar.es)
 C/María de Luna 1, 50018 Zaragoza, España.