

Monitorización en diálisis de la Concentración de Potasio en Sangre mediante los cambios en la morfología multi-lead de la onda T: Comparación Entre usar la transformación en Componentes Periódicas y Principales

F. Palmieri^{1,2,4}, P. Gomis^{1,2}, J.E. Ruiz³, D. Ferreira⁴, A. Martín-Yebra⁵, E. Pueyo^{2,5}, P. Laguna^{2,5}, J.P. Martínez^{2,5}, J. Ramírez⁶,

¹ Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España.

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

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

⁴ Laboratorios Rubio, Castellbisbal, Barcelona, España.

⁵ BSICoS Group, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

⁶ William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Resumen

Antecedentes Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a terapia de hemodiálisis (HD) experimentan variaciones de potasio en sangre ($[K^+]$) que se reflejan en la morfología de la onda T (TW) del ECG. *Métodos:* en este trabajo, evaluamos el comportamiento de diferentes métodos de reducción del número de derivaciones (LSR): análisis de componentes principales (PCA), maximizando la energía de las TW, y dos versiones derivadas del análisis de las componentes periódicas (πCA) llamadas πC^B y πC^T , maximizando la periodicidad entre latidos del QRST o la TW, respectivamente. Aplicamos estos métodos en 24 pacientes con ESRD-HD, derivando tres marcadores de cambios de morfología TW (d_w^u, d_w y $\hat{d}_{w,c}$), que comparan la morfología de una TW promedia calculada cada 30 minutos con la del final de la HD, en aquellas PCA, πC^B y πC^T con el mayor contenido energético de las TW. Las similitudes entre estos tres métodos se evaluaron mediante el uso de gráficos de Bland-Altman y el error de ajuste lineal (ϵ) evaluado desde la hora 12 hasta la hora 44 después del inicio de la HD. *Resultados:* Todos los marcadores (d_w^u, d_w y $\hat{d}_{w,c}$) mostraron bajos valores medios de deferencia entre ellos (sesgo $\leq 0.5ms$) y pequeños valores de error en el ajuste lineal (mediana $\epsilon \leq 3.3ms$). *Conclusiones:* PCA y πCA pueden usarse indistintamente para monitorizar los cambios TW en pacientes con ESRD-HD.

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a hemodiálisis (HD). Además, las variaciones en la concentración de potasio en la sangre ($\Delta[K^+]$), entre otros efectos, pueden alterar la secuencia de repolarización ventricular espacio-temporal, reflejada como cambios en la morfología de la onda T en el electrocardiograma (ECG) [1]. En un estudio previo [2], hemos investigado la capacidad de los marcadores de cambios en morfología de la onda T resultantes del análisis time-warping [3] para monitorear $\Delta[K^+]$, en pacientes con ESRD-HD. Tres de estos marcadores mostraron la mayor correlación con

$\Delta[K^+]$: d_w^u (implementado como en [3]), d_w (una versión con signo de d_w^u) y $\hat{d}_{w,c}$ una versión corregida por la frecuencia cardíaca de d_w^u . En [2,3] el análisis de componentes principales (PCA) se aplicó para concentrar la energía de las ondas T en una única derivación, la primera componente principal (PC1), asumiendo que es la que tenía la máxima energía en las ondas T. En [4], el análisis de componentes periódicas (πCA), una transformación cuyo objetivo es enfatizar la periodicidad en señales multicanal, se utilizó como una alternativa a PCA para enfatizar la alternancia de las ondas T embebidas en una alta contaminación de ruido. En ese estudio se encontró un rendimiento superior de πCA en comparación con PCA para la detección de la alternancia de las ondas T cuando la relación señal a ruido es grande. El objetivo de este trabajo es comparar el comportamiento de PCA y πCA como reducción del número de derivaciones (LSR) previo al análisis time-warping para monitorizar $\Delta[K^+]$ en HD. En concreto, en este trabajo se modificó la versión πCA propuesta en [4] para el análisis de alternancia de las ondas T (periodicidad cada dos latidos) para estudiar la morfología de la onda T (periodicidad cada latido). Luego, el análisis time-warping se realizó sobre los derivaciones que se obtuvieron por PCA y πCA , extrayendo y comparando los valores de d_w^u, d_w y $\hat{d}_{w,c}$.

2. Población y protocolo de estudio

En este estudio se han evaluado 24 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 μV . El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética (CEICA, ref. PI18 / 003) y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

3. Métodos

Pre-procesado

El pre procesamiento del ECG incluyó filtrado paso bajo Butterworth de fase 0 y orden 6 (frecuencia de corte 40 Hz) para eliminar el ruido muscular sin modificar la morfología de las ondas T, y de la línea de alimentación y filtrado paso alto Butterworth de fase 0 y orden 6 (frecuencia de corte 0,5 Hz) para atenuar el desplazamiento de la línea base. Los complejos QRS se detectaron y delinearón en cada derivación utilizando [5] (más informaciones en [2,3]).

Reducción del número de derivaciones

Se calculó una matriz de transformación Ψ para cada método de reducción del número de derivaciones (LSR) y luego se aplicó a las 8 derivaciones independientes para obtener sus derivaciones transformadas correspondientes.

Análisis de las componentes principales: Los coeficientes que definen Ψ_{PCA} se obtuvieron de los vectores propios de la matriz 8×8 de auto-correlación de las derivaciones calculada utilizando las muestras en las ondas T definidas a partir de T-on hasta el T-off (desde línea discontinua naranja a roja en la Fig. 1 (a)) [3] en una ventana de 10 minutos al final de la sesión de HD. Esta ventana de 10 minutos solo se utilizó para aprender los vectores principales de la PCA. Como resultado, PC1 fue la derivación transformada que maximizó la energía de la onda T, Fig. 1(b).

Análisis de las componentes periódicas: Los complejos QRST, definidos como una ventana de 450 ms desde el inicio de QRS (línea azul en la Fig. 1(a)), se tomaron de la ventana de 10 minutos mencionada anteriormente para el aprendizaje de la transformación, lo que resultó en πC^B s (Fig. 1 (c)). Alternativamente, teniendo en cuenta que el complejo QRS y la onda T, aunque ambos son periódicos de un solo latido, no necesariamente tienen la misma distribución espacial, solo se consideró la zona de la onda T para calcular los vectores propios usando una ventana desde el inicio del QRS más 130 ms a 450 ms (línea discontinua verde a roja en la Fig. 1 (a)), lo que resulta en πC^T s (Fig. 1 (d)).

Sea $m = 1$ la periodicidad de un latido, K el número de latidos en la ventana de análisis, N el número de muestras en el intervalo de latido seleccionado, L el número de derivaciones y $x_{k,l}(n)$ el n -ésima muestra en el latido k -ésimo para la l -ésima derivación. En notación vectorial, cada complejo QRST, u onda T, se definió como $\mathbf{x}_{k,l} = [x_{k,l}(0), \dots, x_{k,l}(N-1)]^T$. Para evitar variabilidades adicionales debidos a la delimitación, se realizó una prealineación de los intervalos seleccionados en cada derivación calculando un complejo QRST de referencia (u onda T) como la media de todos los complejos QRST (u ondas T) en esa ventana. Luego, se calculó la correlación cruzada entre la referencia y cada complejo QRST (u onda T) y éstos se desplazaron de acuerdo con el retraso de la correlación cruzada máxima. Para cada latido, todas las derivaciones se juntaron en la matriz $L \times N$:

$$\mathbf{X}_k = [\mathbf{x}_{k,1}, \dots, \mathbf{x}_{k,L}]^T \quad (1)$$

Se construyeron dos matrices \mathbb{X} y $\mathbb{X}^{(m)}$ concatenando \mathbf{X}_k de 1 a K y de $1+m$ a $K+m$, respectivamente:

$$\begin{aligned} \mathbb{X} &= [\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_K]^T; \\ \mathbb{X}^{(m)} &= [\mathbf{X}_{1+m}, \dots, \mathbf{X}_{K+m}]^T \end{aligned} \quad (2)$$

Luego, las matrices de correlación espacial $R_{\mathbb{X}}$ por \mathbb{X} y $A_{\mathbb{X}^{(m)}}$ por $(\mathbb{X}^{(m)} - \mathbb{X})$ se calcularon como:

$$R_{\mathbb{X}} = \frac{1}{KN} \mathbb{X} \mathbb{X}^T \quad (3)$$

$$A_{\mathbb{X}^{(m)}} = \frac{1}{KN} (\mathbb{X}^{(m)} - \mathbb{X}) (\mathbb{X}^{(m)} - \mathbb{X})^T \quad (4)$$

Finalmente, $\Psi_{\pi CA}$ se eligió como la matriz de vectores propios generalizada del par $(A_{\mathbb{X}^{(m)}}, R_{\mathbb{X}})$ [4]; con los vectores propios ordenados según los valores propios correspondientes en orden de magnitud ascendente; siendo $\pi C1$ la dirección espacial en la que se ve mejor la componente más periódica de señal.

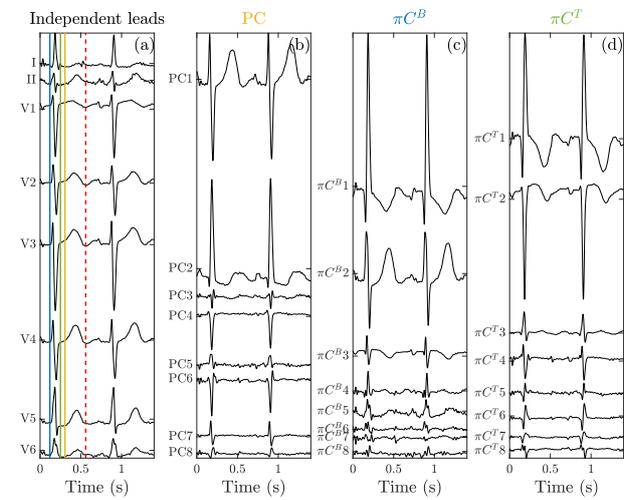


Figura 1. El panel (a) muestra las 8 derivaciones independientes de uno de los pacientes. Cada línea continua vertical representa el punto de partida de la ventana que contiene las muestras utilizadas para construir los vectores propios en PCA (naranja, denotando Ton), πC^B (azul, denotando QRSon) y πC^T (verde, que indica QRSon + 130ms). La línea discontinua roja vertical marca el final de la ventana (final de la onda T). Las PC resultantes, πC^B y πC^T se representan en el panel (b) (c) y (d) respectivamente. En este ejemplo, PC1, πC^B2 , πC^T1 son las elegidas para el análisis, siendo las que maximizan la energía de las ondas T.

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

Para cada paciente y transformación, todas las ondas T en la primera y segunda derivaciones transformadas se delinearón [5]. En el caso de PCA y πC^T , se eligió el primer componente para el análisis, ya que, por construcción, siempre tiene la energía máxima para la onda T. Para πC^B , por el contrario, no hay garantía de que la onda T en la primera derivación transformada tenga la energía máxima. Por lo tanto, para seleccionar la derivación de πC^B se calculó la energía de la onda T en las primeras dos componentes de πC^B en la ventana de aprendizaje de 10 minutos al final del HD, y se eligió aquella con el contenido energético de ondas T más alto.

Luego, las ondas T en las derivaciones transformadas elegidas se seleccionaron en una ventana de 2 minutos centrada en el minuto 5° y 35° de cada hora disponible y se usaron para calcular una onda T deformada media (MWTW) como en [3]. Esa ventana es lo suficientemente estrecha como para permitir la asunción de estabilidad en los niveles de frecuencia cardíaca (FC) y $[K^+]$. Cada ventana de dos minutos ha sido inspeccionada visualmente para confirmar que no había ruido residual y de todas las MWTW calculadas se tomó, como referencia, la MWTW al final del tratamiento de HD y se comparó la morfología de cada MWTW con respecto a esta referencia, a través del time-warping análisis que se describe en [2,3]. El marcador d_w^u , obtenido de este procedimiento, cuantifica el nivel de deformación necesario para alinear de manera óptima dos ondas T como el promedio del valor de diferencia absoluta entre $\gamma^*(t^r)$ y t^r :

$$d_w^u = \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)| \quad (5)$$

Siendo $\gamma^*(t^r)$ la función óptima de warping que minimiza la diferencia de amplitud entre la *square-root slope function* (SRSF) [6] de la MWTW de referencia $f^r(t^r) = [f^r(t^r(1)), \dots, f^r(t^r(N_r))]^T$ y cada MWTW $f^s(t^s) = [f^s(t^s(1)), \dots, f^s(t^s(N_s))]^T$, $t^r = [t^r(1), \dots, t^r(N_r)]^T$ 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 . La definición original de d_w^u [3] se modificó [2] para permitir que llevase signo, distinguiendo así la ampliación de la onda T del estrechamiento. Esta nueva versión, d_w , y su signo, s_d , se definen como:

$$d_w = \left(\frac{s_d}{s_d}\right) \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)| \quad (6)$$

$$s_d = \sum_{n \in N_r^u} (\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)) + \sum_{n \in N_r^d} (t^r(n) - \gamma^*(t^r(n))) \quad (7)$$

con N_r^u siendo el conjunto de muestras de pendiente ascendente de onda T. Un signo positivo significa que $f^s(t^s)$ debe ampliarse para que se ajuste la referencia $f^r(t^r)$ y viceversa para un signo negativo. Finalmente, para compensar las variaciones concomitantes de la onda T debido a la FC, se modeló d_w como la suma de dos componentes $d_w = d_{w,c} + d_{w,HR}$ donde $d_{w,HR}$ representa los cambios en la morfología de la onda T relacionados con la FC y $d_{w,c}$ representa otros cambios, incluidos los relacionados con $\Delta[K^+]$. Para estimar $d_{w,c}$ utilizamos la siguiente fórmula de corrección, basada en una aproximación lineal utilizada para explicar la dependencia de la FC con el intervalo QT [7]

$$\hat{d}_{w,c} = d_w - \hat{c} (RR_s - RR_r) \quad (8)$$

Siendo $\hat{d}_{w,c}$ el valor estimado de $d_{w,c}$, RR_s y RR_r el promedio de los intervalos RR de los segmentos estudiado y de referencian respectivamente, y \hat{c} estimado para cada paciente.

Evaluación de la dinámica de los marcadores

Para evaluar la concordancia entre cada marcador en cada LSR, utilizamos gráficos de Bland-Altman (B-A) evaluados para cada paciente y cada par de transformaciones, extrayendo el sesgo y los límites de confianza (CL). Además, utilizamos el error de ajuste (ϵ) para cuantificar la dispersión de cada marcador específico de LSR con respecto a una línea de regresión entre las horas 12 y 44 después del inicio de la HD. Esto proporciona información sobre la desviación del marcador de una tendencia lineal gradual a lo largo del tiempo, que podría estar relacionada con la tendencia seguida por $[K^+]$. Los resultados para sesgo, CL y ϵ en todo el conjunto de datos se dieron como mediana y rango intercuartil (IQR).

4. Resultados y Discusión

La duración promedio de los registros ECG solo llegó hasta las 44 horas, debido al desprendimiento de electrodos o al agotamiento temprano de la batería. $\pi C^B 1$ se eligió en 17 pacientes (71%) como la que tiene la energía de onda T máxima. Esto sugeriría que, para el 29 % de los pacientes, la proyección espacial que maximiza la periodicidad QRST no fue la misma que maximiza la periodicidad de la onda T (Fig.1).

La evolución de los marcadores d_w^u , d_w y $\hat{d}_{w,c}$ basados en PCA y πCA a lo largo de la grabación del ECG se muestra en la Fig. 2 paneles (a)- (c), respectivamente. En cada panel se presenta una vista detallada de las primeras 10 horas (solo valores medianos). En este intervalo específico, todos los marcadores muestran una curva en forma de V que tiene el vértice al final de la HD (Fig. 2 (d)), de manera similar a las curvas de recuperación de $[K^+]$ reportadas [8, 9]. Esto destaca una analogía interesante que necesita ser investigada más a fondo.

Mirando los resultados en la Tabla 1, el sesgo y los CL fueron, en promedio, consistentemente más pequeños al comparar la PC con πC^T ($-0.2 \leq \text{B-A bias} \leq 0.0$ y $7.5 \leq \text{CL} \leq 9.3$), y en ambos casos menor ϵ (siendo $1.8 \leq \epsilon \leq 2.1$ para PC y $2.0 \leq \epsilon \leq 2.4$ por πC^T) que πC^B . Estos resultados indican una evolución similar de πC^T y PCA. Sin embargo, dado que PCA separa los componentes de señal de acuerdo con su varianza, proyectar el componente con la energía más alta en la primera componente transformada podría ser una limitación en caso de ECG altamente ruidosa [4].

A partir de la décima hora, los cambios bruscos de los valores medianos de los marcadores se reducen gradualmente, asentándose como una tendencia que podría calificarse de lineal. Suponiendo eso, una pequeña mediana de ϵ para una técnica de LSR dada sugeriría que dio como resultado mediciones más coherentes en los pacientes para un marcador específico. Sin embargo, incluso si los valores de la Tabla 1 pueden indicar PCA como la técnica que conduce a los marcadores menos dispersos, la mediana y el IQR son muy similares entre sí para concluir definitivamente cuál entre PCA, πC^T y πC^B fue la más consistente en términos de mediciones.

5. Conclusiones

En este trabajo, probamos el comportamiento de tres métodos de LSR, πC^T y πC^B y PCA, comparando tres

marcadores basados del análisis time-warping onda T calculados a partir de registros de ECG de larga duración de 24 pacientes con ESRD-HD. Nuestros resultados apoyarían el uso intercambiable de PCA y πCA como transformación previa al “warping” para seguir las variaciones de la morfología de la onda T durante y después de la HD. Los estudios futuros en condiciones de ruido más pesado aclararán si πC^T o πC^B se prefiere sobre PCA, como previamente mostrado en la detección de alternancia de onda T [4].

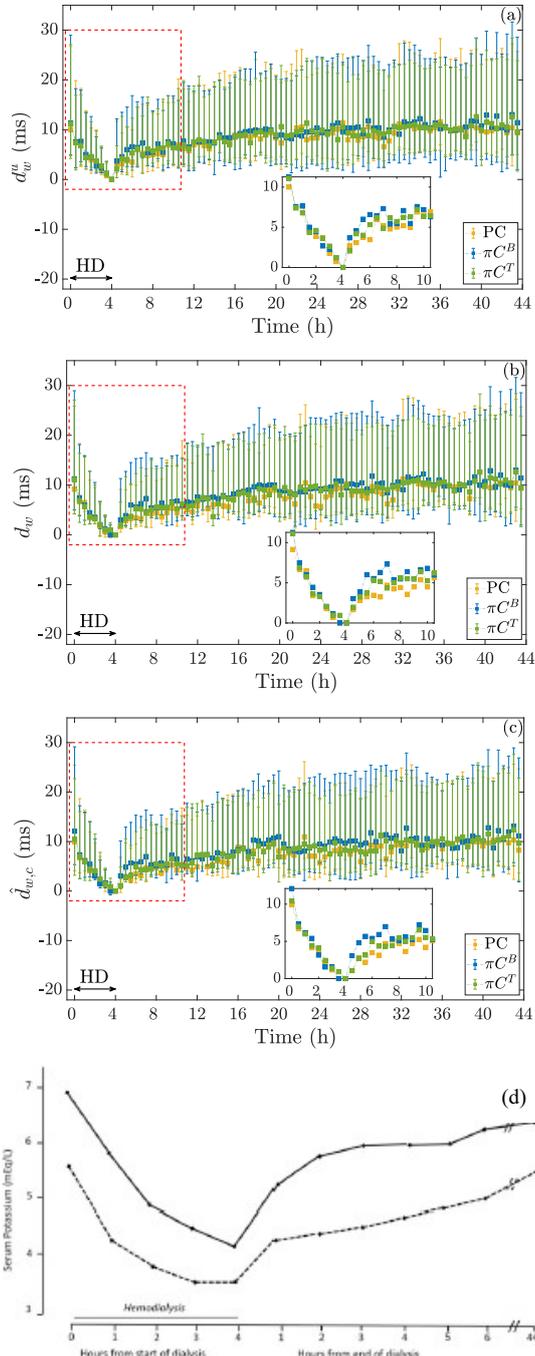


Figura 2. Evolución temporal de cada marcador d_w^u , d_w y $d_{w,c}$ (a) - (c), expresada como mediana e IQR. Se muestra una vista detallada de las primeras 10 horas (rectángulo discontinuo rojo) dentro de cada panel para permitir su comparación con la tendencia de $[K^+]$ disponible en la literatura (panel (d)) en Pun et al. [9] Fig.1, p.3442.

	B-A bias/CL (ms/ms)			ϵ /IQR (ms/ms)		
	PC- πC^B	PC- πC^T	πC^B - πC^T	PC1	πC^B_s	πC^T_1
d_w^u	0.0/ 11.2	0.0/ 7.5	0.3/ 9.2	1.8/ 1.8	2.4/ 2.0	2.0/ 1.3
d_w	0.1/ 13.3	-0.1/ 9.5	-0.2/ 14.5	2.2/ 2.6	3.1/ 3.8	2.4/ 2.1
$d_{w,c}$	0.5/ 12.8	-0.2/ 9.3	-0.3/ 14.2	2.1/ 1.7	3.3/ 3.4	2.2/ 2.0

Tabla 1. Valores medianos de bias y CL de gráficos B-A y mediana/IQR evaluados en todos los pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por Products & Technology S.L. (Castellbisbal) y por la Generalitat de Catalunya (España) DI001-2018. El trabajo también fue apoyado por el Gobierno de Aragón (proyecto LMP124-18 y el Grupo de referencia Interpretación de señales biomédicas y simulación computacional (BSICoS) T39-20R) cofinanciado por FEDER 2014-2020 “Construyendo Europa desde Aragón”, El ministerio de Ciencia: PID2019-105674RB-I00 y PID2019-104881RB-I00, y por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) a través del proyecto ERC-2014-StG 638284. J. R. desea agradecer el apoyo del acuerdo de subvención Marie Sklodowska-Curie no 786833.

Referencias

- [1] Secemsky E, et al. High prevalence of cardiac autonomic dysfunction and T-wave alternans in dialysis patients. *Heart Rhythm*, vol 8, sup 4, 2011, pp 592–98.
- [2] Palmieri F, et al. Monitoring blood potassium concentration in hemodialysis patients by quantifying T-wave morphology dynamics. *Scientific Reports* 2020 bajo revisión del editor.
- [3] 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.
- [4] Monasterio V, et al. A multilead scheme based on periodic component analysis for T-wave alternans analysis in the ECG. *Ann of Biom Eng*, vol 38, sup 8, 2010, pp.2532-41.
- [5] Martínez JP, et al. A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE TBME*, vol 4, sup51, 2004, pp 570–81.
- [6] Tucker JD, et al. Generative models for functional data using phase and amplitude separation, vol 61, 2013, pp 50–60.
- [7] Pueyo E, et al. Characterization 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 TBME*, vol 51, sup 9, 2004, pp 1511–20.
- [8] Blumberg A, et al. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(8):1629–34.
- [9] Pun PH, et al. Dialysate potassium, dialysate magnesium, and hemodialysis risk. *J Am Soc Nephrol*, vol 28, sup 12, 2017, pp 3441-51.

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