

Los cambios en la morfología del pico al fin de la onda T, cuantificados mediante “time-warping”, están asociados con la aparición de fibrilación ventricular en un modelo porcino de isquemia aguda

N. Gómez^{1,2}, J. Ramírez^{1,3,4}, A. Martín-Yebra^{1,3}, MM. Demidova⁵, P. Platonov⁵, JP. Martínez^{1,3}, P. Laguna^{1,3}

¹ Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, ngomez@unizar.es

² Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

³ Centro de Investigación Biomédica en Red – BBN (CIBER-BBN), Zaragoza, España

⁴ William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

⁵ Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden

Resumen

En este trabajo se propone un índice, d_w , para cuantificar la variación morfológica de la zona del pico al fin de la onda T (T_{pe}) del ECG, basado en la medida de la deformación temporal (en inglés *time-warping*) y se evalúa su asociación con la aparición de episodios de fibrilación ventricular (FV) en condiciones isquémicas. Se analizaron los registros de ECG de 26 cerdos sometidos a una oclusión coronaria de 40 minutos. La serie d_w a lo largo del tiempo se obtuvo cuantificando las diferencias morfológicas en T_{pe} entre distintas fases de la oclusión y un T_{pe} de referencia tomado en el estado basal. En los registros basales, d_w permaneció estacionario con mediana intra-registro que oscila entre 0.11 y 4.98 ms [mediana: 1.76; IQR: 1.80], mientras que durante la oclusión arterial siguió una tendencia gradual creciente bien marcada a medida que progresaba la isquemia con valores entre 1.58 y 47.80 ms [mediana: 15.47; IQR: 18.53]. En el periodo de 20 a 25 min desde el inicio de la oclusión (y durante los 5 min previos al episodio de FV), las medias de d_w en el grupo de cerdos que tuvieron FV fueron significativamente superiores a las del grupo sin FV, con valores de mediana de 40.0 (y 34.4) ms frente a 7.8 (y 7.7) ms, con p -valores de 0.002 (y 0.001), respectivamente. En conclusión, este estudio experimental en un modelo porcino muestra que los aumentos dinámicos del índice d_w durante la progresión de la isquemia están asociados con el riesgo de aparición de FV.

1. Introducción

Las alteraciones de la repolarización ventricular se han asociado con la presencia de un sustrato arritmogénico [1], lo que ha llevado al estudio de varios índices derivados del ECG para cuantificar el aumento de la dispersión de la repolarización ventricular y predecir arritmias ventriculares. En concreto, la dispersión del área de la onda T [2], la dinámica de la repolarización periódica (PRD) [3], la aparición de un patrón de onda J [4], la variabilidad del intervalo QT [5] la distancia desde el pico hasta el final de la onda T (intervalo T_{pe}) [6], las variaciones de la morfología de la onda T respecto a una referencia normal (TMV) [7], y la restitución de la morfología de la onda T (TMR) [8] son algunos ejemplos de estos índices.

En condiciones isquémicas, la delineación de la onda T, y en particular el inicio de la onda, está muy expuesta

a errores de anotación como consecuencia de la elevación/depresión del ST. La dispersión de la repolarización ventricular reflejada en el intervalo T_{pe} ha demostrado potencial en la predicción del riesgo arritmico [9], y no requiere la determinación del inicio de la onda T, por lo que resulta ser un biomarcador apropiado en condiciones de isquemia. Además, los índices basados en intervalos de tiempo que se sustentan únicamente en medidas de anotación de ondas, no capturan todos los posibles cambios morfológicos contenidos en el ECG. Para superar estas restricciones se evaluó la capacidad del índice basado en el análisis de *time-warping* propuesto por Ramírez *et al.* [10], adaptado al intervalo entre el pico y el final de la onda T para restringir su aplicación, durante un modelo humano de isquemia inducida por corto tiempo mediante intervención coronaria percutánea (PCI, de las siglas en inglés) [11]. En ese estudio se informó la capacidad de dicho índice para captar la modificaciones de la formas de onda desde el pico hasta el final de la onda T inducidas por la isquemia. El presente estudio tiene como objetivo evaluar si este índice d_w , restringido de pico al fin de la onda T, se asocia con el riesgo de fibrilación ventricular en un modelo porcino de infarto.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales: La población de estudio incluyó 26 cerdos a los que se indujo un infarto del miocardio a tórax cerrado mediante PCI, ver más detalles en [12]. En cada animal se infló un globo en la arteria descendente izquierda (Left Descending Artery, LAD) para inducir la isquemia. Se utilizaron registros de ECG de 12 derivaciones, digitalizados a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y una resolución de amplitud de 1.18 μ V por bit, para monitorizar a los cerdos antes del inflado del globo (fase basal) y durante todo el periodo de oclusión de 40 minutos (fase de oclusión). Durante el estudio, 16 cerdos no sufrieron FV (grupo sin FV) y 10 cerdos sufrieron FV (grupo con FV) después del minuto 15 desde el inicio de la oclusión, siendo desfibrilados posteriormente (aquellos cerdos con episodios de FV antes del minuto 15 no fueron incluidos en este estudio). El

tiempo de aparición de los eventos de FV tras el inicio de la oclusión osciló entre 17:40 y 30:50 min, con una media de 21:20 min. El estudio se ajustó a la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio de los *National Institutes of Health* de EE.UU. (NIH, Publicación nº 85-23, revisada en 1996) y recibió la aprobación del comité local de ética en investigación animal.

2.2. Cuantificación de los cambios en la morfología del pico al fin de la onda T: El pre-procesado del ECG incluyó los siguientes pasos: filtrado paso-bajo (frecuencia de corte de 40 Hz) para la eliminación del ruido eléctrico y muscular, seguido de un paso-alto (frecuencia de corte de 0.5 Hz) para la atenuación de la desviación de la línea base, en ambos casos filtros de Butterworth de sexto orden aplicados de forma bidireccional. La delineación de cada derivación del ECG se realizó utilizando el método descrito en [13]. Posteriormente, se aplicó una estrategia basada en reglas de selección multiderivacional [14] sobre los conjuntos de marcas de las 8 derivaciones estándar para obtener una única marca multiderivación. A continuación, se realizó una transformación espacial basada en análisis de componentes principales sobre las 8 derivaciones estándar, aprendido sobre la onda T antes delineada con el fin de enfatizar el contenido de la onda T. Por último, se delineó de nuevo la primera componente principal (PC1) de la derivación transformada, se segmentaron las ondas T y se filtraron nuevamente paso-bajo a una frecuencia de corte de 20 Hz con un filtro bidireccional Butterworth de sexto orden para eliminar los restantes componentes de alta frecuencia fuera de banda.

Los cambios en la morfología entre el pico y el final de la onda T a lo largo del tiempo se cuantificaron mediante el índice d_w propuesto por Ramírez en [10], y adaptado en [11] a la restricción de la segunda mitad de la onda T. Para cada s -ésima ventana móvil de señal de 15 segundos a lo largo del registro (con solapamiento de 10 s entre ventanas), se extrajeron las ondas T y se calculó una onda media (Mean Warped T-peak to T-end Wave, MWTPE). Inicialmente, todas las ondas T dentro de una ventana dada se transformaron en ondas de polaridad positiva. La clase dominante entre las ondas T bifásicas o monofásicas se definió para cada ventana como la clase que tenía el mayor número de ocurrencias. Para calcular la MWTPE sólo se tuvieron en cuenta las ondas T que pertenecían a la misma clase que la dominante. La MWTPE de referencia se calculó en una ventana de tiempo que comprende los primeros 60 segundos de la fase basal, de modo que d_w representa los cambios morfológicos del pico al fin de la onda T en relación con el estado basal. Para cada ventana s , el marcador $d_w(s)$ se estima como la reparametrización temporal entre dos ondas, una MWTPE, $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s) = [f^s(t^s(1)), \dots, f^s(t^s(N_s))]^T$, donde $\mathbf{t}^s = [t^s(1), \dots, t^s(N_s)]^T$, y una MWTPE de referencia seleccionada, $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$. El índice d_w es la cantidad media de *warping* necesaria para minimizar las diferencias en el dominio del tiempo entre la onda objeto de estudio $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$, y la de referencia $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$.

Estimación de series d_w a través de funciones *warping*: Sea $\gamma(\mathbf{t}^r)$ la función de *warping* que relaciona \mathbf{t}^r y \mathbf{t}^s tal que $[\mathbf{f}^s \circ \gamma](\mathbf{t}^r) = \mathbf{f}^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$ es la señal reparametrizada, o el *time-warping* de $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$ utilizando $\gamma(\mathbf{t}^r)$. Al igual que en [10], se utilizó la función de pendiente de raíz cuadrada (SRSF, por sus siglas en inglés) en lugar de las señales originales, para encontrar la función de *warping* óptima y evitar así el llamado “efecto pellizco”. La función *warping* óptima, $\gamma^*(\mathbf{t}^r)$, es la que minimiza la diferencia de amplitud entre la SRSF de $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$ y $\mathbf{f}^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$. El nivel de *warping* representa la cantidad de estiramiento necesario para ajustar de manera óptima la onda en estudio en relación con la de referencia. El biomarcador d_w cuantifica este nivel de *warping* requerido como el promedio del valor de la diferencia absoluta entre $\gamma(\mathbf{t}^r)$ y \mathbf{t}^r :

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

Los cambios en el curso del tiempo inducidos por la isquemia capturados por $d_w(s)$ se calcularon para cada $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$ MWTPE estimada en cada ventana s de 15 segundos en la PC1, lo que da como resultado una serie $d_w^{\text{PCA}}(s)$ ($s \in \{1, \dots, S\}$). Se compararon los resultados obtenidos entre el grupo con FV y el grupo sin FV mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Se asumió significancia estadística cuando el p -valor ≤ 0.05 .

3. Resultados y discusión

No se observaron cambios significativos en la forma del pico al fin de la onda T (cuantificados por d_w^{PCA}) durante los registros basales en la población de estudio, con mediana intra-registro que oscilaba entre 0.11 y 4.98 ms [mediana: 1.76; IQR: 1.80], representativo de la pequeña variabilidad natural latido a latido del ECG. Por el contrario, se observaron fuertes cambios inducidos por la isquemia, reflejados en los cambios de forma del pico al final de la onda T (aumentos/disminuciones de anchura y amplitud) y capturados por un aumento de la magnitud de d_w^{PCA} durante la fase de inflado del globo en la mayoría de los cerdos, con mediana intra-registro que oscilaba entre 1.58 y 47.80 ms [mediana: 15.47; IQR: 18.53].

La Figura 1 muestra un ejemplo de la evolución temporal de $d_w^{\text{PCA}}(s)$ durante las fases basal y de oclusión para dos cerdos concretos, uno del grupo que sufrió FV y otro del grupo que no sufrió FV. Los cambios dinámicos en la morfología del pico al fin de la onda T, inducidos por la oclusión arterial, quedaron bien reflejados por la evolución del índice $d_w^{\text{PCA}}(s)$, con una tendencia creciente a medida que progresaba la isquemia, la cual comienza inmediatamente después de los minutos iniciales de la oclusión. La tendencia creciente es más acentuada en el cerdo con FV que en el cerdo sin FV, con valores que oscilan entre 4.92 y 44.51 y entre 1.94 y 7.52 ms, respectivamente. Por el contrario, en ambos cerdos, la magnitud $d_w^{\text{PCA}}(s)$ permanece casi estacionaria durante la fase basal, oscilando entre 0 y 8.67 y entre 0 y 3.15 ms, respectivamente.

Durante la fase de oclusión, el índice $d_w^{PCA}(s)$ presentó un comportamiento similar en todos los cerdos al comparar las tendencias temporales, caracterizado por un aumento desde el inicio de la exposición a la isquemia, con los mayores cambios en los primeros 5 minutos y permaneciendo relativamente estable a partir de entonces. El curso temporal medio (línea azul) y la desviación estándar (línea verde) del índice $d_w^{PCA}(s)$ en todos los cerdos para el grupo sin FV y el grupo con FV se muestran en la Figura 2, tanto durante las fases basal como de oclusión, alineadas con el inicio del registro o con el inicio del inflado del globo, respectivamente. Obsérvese cómo el curso temporal medio de $d_w^{PCA}(s)$ es capaz de captar las variaciones en la forma de onda del pico a fin

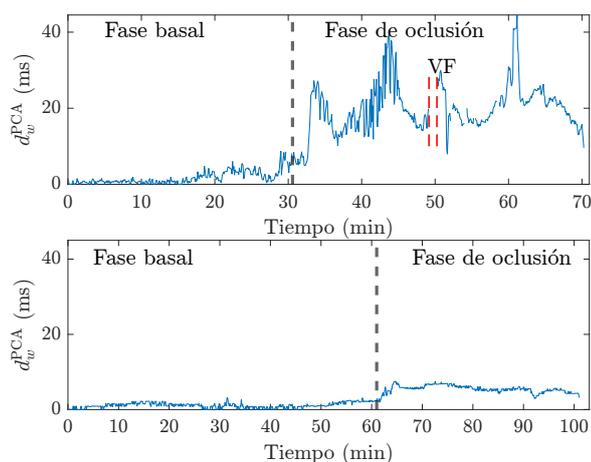


Figura 1. Evolución temporal de $d_w^{PCA}(s)$ a lo largo del tiempo durante las fases basal y de oclusión de dos cerdos concretos. El panel superior muestra la evolución para un cerdo del grupo con FV y el panel inferior para un cerdo del grupo sin FV. La línea negra discontinua indica el inicio de la oclusión arterial y la línea roja discontinua la aparición del episodio de FV.

En la Figura 3 se presenta la media del índice $d_w^{PCA}(s)$ medido en diferentes intervalos de 5 minutos (primeros y últimos 5 minutos antes del inicio de la oclusión, en los intervalos de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25 minutos tras el inicio de la oclusión y durante los 5 minutos previos al episodio de FV) agrupados para los dos grupos de cerdos. Estos valores medios de $d_w^{PCA}(s)$ fueron, excepto para los primeros 5 minutos basales, significativamente mayores en el grupo con FV que en el grupo sin FV, con un valor de mediana de 0.82, 0.83, 6.25, 7.56, 8.02, 7.76, 7.81 y 7.65 frente a 0.44, 2.35, 12.45, 18.78, 26.71, 23.96, 30.95 y 34.37, y un p -valor de 0.223, 0.011, 0.035, 0.001, 0.001, 0.007, 0.002 y 0.001, para cada intervalo, respectivamente. El índice d_w^{PCA} mostró cambios estadísticamente significativos ya desde los 5 minutos anteriores al inicio de la oclusión, posible consecuencia de las modificaciones ya inducidas por la inserción del catéter. A medida que avanzaba el tiempo de oclusión, se encontraron diferencias interindividuales significativas en la magnitud de los cambios de d_w^{PCA} para el grupo con FV desde los primeros 5 minutos del inflado del globo, que iban desde una variación insignificante al

inicio de la oclusión hasta una magnitud pronunciada a medida que transcurría el tiempo. El aumento muy significativo de d_w^{PCA} para el grupo con FV en relación con el grupo sin FV a medida que progresa la isquemia indica que los aumentos de la magnitud de d_w^{PCA} por encima de algún umbral se pueden asociar con el riesgo de aparición de episodios de FV.

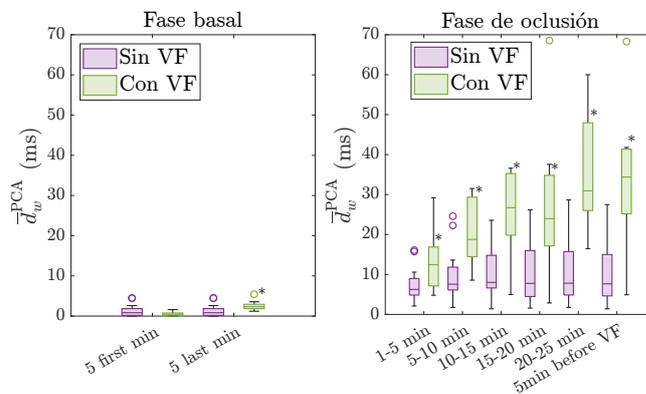


Figura 3. Comparación de las medias de d_w^{PCA} , para el subgrupo con FV (verde) y el subgrupo sin FV (morado), medidas en diferentes segmentos de 5 minutos. * indica significación estadística para la comparación entre grupos.

4. Conclusiones

En un modelo de infarto de miocardio porcino, el marcador de forma basado en *time-warping*, d_w^{PCA} , restringido al intervalo entre el pico y el final de la onda T, permite monitorizar los cambios de repolarización inducidos por la isquemia. Un mayor incremento de d_w^{PCA} durante la progresión de la isquemia se asocia con un mayor riesgo de aparición de fibrilación ventricular y sugiere estudios de evaluación en humanos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2021-128972OA-I00, LMP14121, TED2021-130459B-I00 y PID2022-140556OB-I00, respaldados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) y FEDER, y por el Gobierno de Aragón al Grupo *Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation* (BSICoS) T39-20R cofinanciado por FEDER 2014-2020 “*Building Europe from Aragón*”. JR agradece la financiación de la beca RYC2021-031413-I del MCIN.

Referencias

- [1] Veronique MF Meijborg, Chantal E Conrath, T Opthof, Charly NW Belterman, Jacques MT de Bakker, and R. Coronel. Electrocardiographic T wave and its relation with ventricular repolarization along major anatomical axes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7:524–531, 2014.
- [2] Tuomas V Kenttä, Moritz F Sinner, Bruce D Nearing, Rebecca Freudling, Kimmo Porthan, Jani T Tikkanen, Martina Müller-Nurasyid, Katharina Schramm, Matti

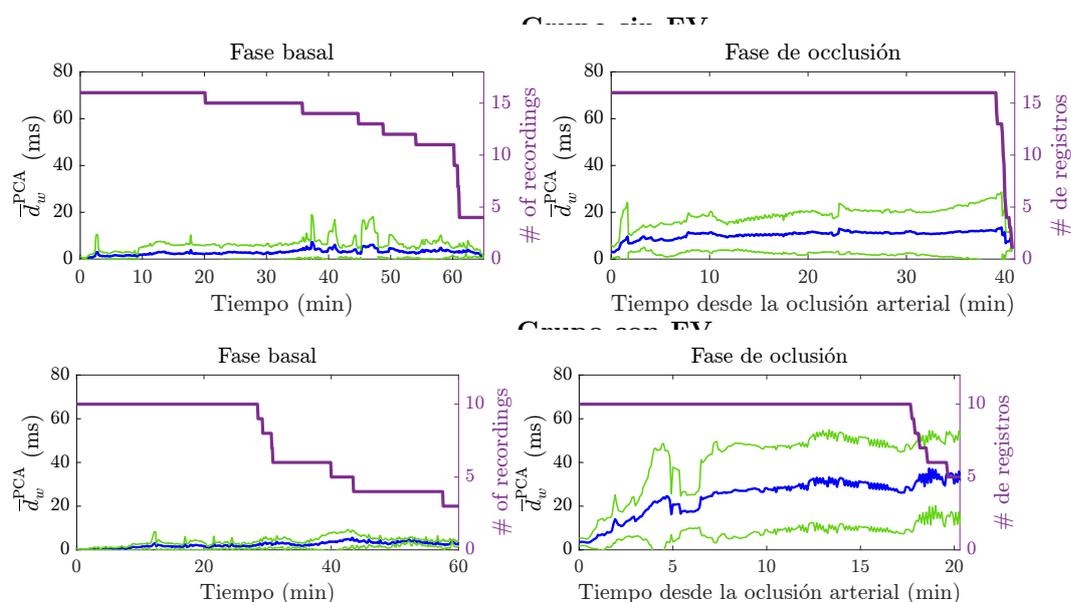


Figura 2. Promedio del curso temporal de $d_w^{PCA}(s)$ (línea azul) \pm desviación estándar (línea verde) alineado con el inicio del registro en la fase basal y con el inicio de la oclusión durante la fase de oclusión, para el grupo sin FV (panel superior) y para el grupo con FV (panel inferior). La línea morada y el eje-y derecho representan el número de registros promediados en cada momento dado.

- Viitasalo, Antti Jula, et al. Repolarization heterogeneity measured with T-wave area dispersion in standard 12-lead ECG predicts sudden cardiac death in general population. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(2):e005762, 2018.
- [3] Saúl Palacios, Iwona Cygankiewicz, Antoni Bayés de Luna, Esther Pueyo, and Juan Pablo Martínez. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Scientific Reports*, 11(1):20546, 2021.
- [4] Marina M Demidova, Alba Martín-Yebra, Jesper van der Pals, Sasha Koul, David Erlinge, Pablo Laguna, Juan Pablo Martínez, and Pyotr G Platonov. Transient and rapid QRS-widening associated with a J-wave pattern predicts impending ventricular fibrillation in experimental myocardial infarction. *Heart Rhythm*, 11(7):1195–1201, 2014.
- [5] Mathias Baumert, Alberto Porta, Marc A Vos, Marek Malik, Jean-Philippe Couderc, Pablo Laguna, Gianfranco Piccirillo, Godfrey L Smith, Larisa G Tereshchenko, and Paul GA Volders. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance *Europace*, 18(6):925–944, 2016.
- [6] Jan E Azarov, Marina M Demidova, Sasha Koul, Jesper Van Der Pals, David Erlinge, and Pyotr G Platonov. Progressive increase of the T peak-T end interval is associated with ischaemia-induced ventricular fibrillation in a porcine myocardial infarction model. *EP Europace*, 20(5):880–886, 2018.
- [7] Julia Ramírez, Antti Kiviniemi, Stefan van Duijvenboden, Andrew Tinker, Pier D Lambiase, Juhani Junttila, Juha S Perkiömäki, Heikki V Huikuri, Michele Orini, and Patricia B Munroe. ECG T-wave morphologic variations predict ventricular arrhythmic risk in low-and moderate-risk populations. *Journal of the American Heart Association*, 11(17):e025897, 2022.
- [8] Julia Ramírez, Michele Orini, Ana Mincholé, Violeta Monasterio, Iwona Cygankiewicz, Antonio Bayes de Luna, Juan Pablo Martínez, Esther Pueyo, and Pablo Laguna. T-wave morphology restitution predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 6(5):e005310, 2017.
- [9] Charles Antzelevitch, José M Di Diego, and Mariana Argenziano. Tpeak-Tend as a predictor of ventricular arrhythmogenesis. *International Journal of Cardiology*, 249:75–76, 2017.
- [10] Julia Ramírez, Michele Orini, J Derek Tucker, Esther Pueyo, and Pablo Laguna. Variability of ventricular repolarization dispersion quantified by time-warping the morphology of the T-waves. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(7):1619–1630, 2016.
- [11] Neury Gómez, Julia Ramírez, Juan Pablo Martínez, and Pablo Laguna. Time-warping based end-of-T-wave shape marker reflects repolarization changes during ischemia. In *2022 Computing in Cardiology (CinC)*, volume 498, pages 1–4. IEEE, 2022.
- [12] Marina M Demidova, Jesper van der Pals, Joey FA Ubachs, Mikael Kanski, Henrik Engblom, David Erlinge, Victor M Tichonenko, and Pyotr G Platonov. S-segment dynamics during reperfusion period and the size of myocardial injury in experimental myocardial infarction. *Journal of electrocardiology*, 44(1):74–81, 2011.
- [13] Juan Pablo Martínez, Rute Almeida, Salvador Olmos, Ana Paula Rocha, and Pablo Laguna. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 51(4):570–581, 2004.
- [14] Pablo Laguna, Raimon Jané, and Pere Caminal. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with the CSE database. *Computers and biomedical research*, 27(1):45–60, 1994.